ISSN 2306-4269

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 4 (16) 2016

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014)

SCIENTIA POTENTIA EST
ЛКВ

Львів 2016

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал
№4 (16) 2016

Рекомендовано Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Протокол №1-ВР від 16.11.2016

Засновники:
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №18287-708Р від 11.10.2011
Видане
Державною реєстраційною службою України

Видавець: ТзОВ «Видавництво «Кирилиця»
79010 Львів, вул. Акад. М. Кравчука 6/3
тел./факс: (032) 276-83-28

Підписано до друку 01.12.2016 р.
Формат 60x84/$_8$. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 8,7.
Наклад 1000 прим. Зам. №17-20.

ЛКВ:
http: // lkv.biz
e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol N 1 SC since 16.11.2016

Founded by:
Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
Publishing House "Kyrylytsya"

The certificate of state registration
KB N 18287-708P since 11.10.2011
Issued by the State
Registration Service of Ukraine

Publisher:
LLC "Publishing House "Kyrylytsya"
79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3
Tel./Fax: (032) 276-83-28

Signed for publishing 01.12.2016. Format 60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 17-20.

LCB:
http: // lkv.biz
e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrylytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal
№4 (16) 2016

ЗМІСТ

CONTENTS

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеґи!

У 16-му числі «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який полягає у сприянні можливості клініцистів різних фахів обмінятися інформацією, що допоможе інтеґрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Ориґінальні дослідження» опублікована праця З. О. Білоус та О. О. Абрагамовича, присвячена з'ясуванню особливостей ендотеліальної функції, ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень, у якій доведено, що найбільш виражена дисфункція ендотелію, проатероґенні зміни ліпідного спектра крові, веґетативний дисбаланс є у хворих на стабільну стенокардію з частотою серцевих скорочень >80 уд./хв, що може бути використано як критерій оцінювання важкості патоґенетичних механізмів у них.

Опубліковано результати короткого ретроспективного аналізу літератури та власного досвіду Я. Е. Вареса та Н. В. Чегринець щодо використання ортодонтичної брекет-системи як способу міжщелепної фіксації за умов травматичних переломів нижньої щелепи. Доведено, що запропонований метод консервативно-ортопедичного лікування створює альтернативу існуючим методам міжщелепної фіксації. Він дає змогу в короткий термін відновити анатомічний і функціональний статус нижньої щелепи, а за принципово іншого розташування фіксувальних елементів значно полегшує ґіґієнічний догляд за порожниною рота й майже не впливає на стан пародонта, не вимагає проведення місцевого знечулення, не спричиняє больових відчуттів, дає можливість індивідуалізувати використання лише деяких ґруп зубів для рівномірного розподілу оклюзійного навантаження або навпаки – корекції оклюзійного співвідношення завдяки застосуванню спрямованої ґумової тяги.

Праця М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, О. П. Фаюри присвячена дослідженню вмісту деяких гуморально-метаболічних вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежності від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому. Доведено, що рівні циклічного ґуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора α, ендотеліну-1, реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду у хворих досліджуваної ґрупи були достовірно вищими ($p < 0,05$) порівняно з референтними показниками, а зростання їх вмісту прямопропорційно залежить від ступеня важкості ураження легень, відображаючи ендотеліальну дисфункцію і порушення стану ренін-альдостеронової системи з виникненням внутрішньолегеневої вазодилятації та парадоксальною реакцією рецепторів легеневих судин на вплив вазоконстрикторів, що дає змогу розглядати їх як один із патоґенетичних механізмів виникнення гепатопульмонального синдрому.

С. В. Федевич опублікувала результати дослідження ультраструктурної орґанізації гемомікроциркуляторного русла світлоклітинного раку нирки різних ступенів диференціації, довівши, що ультраструктура гемомікроциркуляторного русла пухлин високого ступеня диференціації (G 1) є більшою мірою«нормалізованою», ніж середнього (G 2) та низького (G 3) ступенів диференціації світлоклітинного раку нирки.

Ґрупа дослідників, очолювана А. Я. Яцкевичем, опублікувала результати оцінювання ефективності застосування мелоксикаму («Мовалісу») у хворих після операції з приводу плосковальґусної деформації стопи. Автори довели ефективність його застосування: добрий анальґетичний ефект, виражену протизапальну дію, зниження частоти ранових ускладнень, добру переносимість.

Стаття М. Р. Ферко присвячена лікуванню хворих на цироз печінки за модифікованим нею алґоритмом, оцінюванню його ефективності. Автор довела, що комплексне лікування хворих на цироз печінки за цим алґоритмом, який враховує ступені важкості портальної гіпертензії та синтропічні коморбідні позапечінкові ураження, а також їх ускладнення, є ефективнішим ніж загальноприйняте за результатами оцінювання динаміки клінічно-лабораторних та інструментальних показників і якості життя.

Оцінюванню ефективності діаґностики аномалії вінцевих артерій удосконаленим методом на автопсійному матеріалі присвячена стаття О. І. Бойко та Є. Ю. Максимчука.

Н. А. Лопіна у статті, присвяченій дослідженню взаємозв'язку рівня фракталкіну з немодифікованими і модифікованими чинниками серцево-судинного ризику, вираженістю атеросклерозного ураження вінцевих судин, продемонструвала вплив віку, тривалості ішемічної хвороби серця, показників метаболічного статусу і контролю ґлікемії, абдомінального ожиріння на рівень фракталкіну, а також, що підвищення рівня фракталкіну асоційоване з більш несприятливим перебігом атеросклерозного процесу. Виявлено вплив на виникнення й наростання важкості атеросклерозу дисфункції ендотелію, особливо вираженої за наявності супутнього цукрового діабету й абдомінального ожиріння.

До друку приймаються праці українською, російською, анґлійською, німецькою мовами. Наклад часопису дасть змогу донести інформацію до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо до участі в нашому проекті. Будемо раді бачити Ваші праці на сторінках «Львівського клінічного вісника».

З найщирішими побажаннями успішної праці
головний редактор часопису
професор **Орест Абрагамович**

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the 16th edition of "Lviv Clinical Bulletin" we continue to implement our plan that provides assistance in giving opportunities for clinicians of different specialties to share information that will help to integrate their efforts in order to solve topical, often interdisciplinary problems of modern medicine.

In the category "Original research" is published the work of Z. Bilous and O. Abrahamovych devoted to clarifying the characteristics of endothelial function, blood lipids and heart rate variability in patients with stable angina depending on heart rate, which proved that the most severe endothelial dysfunction, proatherogenic changes in blood lipids, vegetative disbalance are detected in patients with stable angina with heart rate >80 bpm/min, which can be used as a criterion for assessing the severity of pathogenic mechanisms in them.

Are published the results of a brief retrospective analysis of the literature and firsthand experience of Ya. Vares and N. Chegrynets on the use of orthodontic braces-system - as a way of intermaxillary fixation providing traumatic fractures of the lower jaw. The authors demonstrated that the proposed method of a conservative orthopedic treatment poses a serious alternative to the existing methods of intermaxillary fixation with all their inherent flaws, it allows you to promptly restore the anatomical and functional status of the lower jaw, and thanks to a fundamentally different disposition of the fixing elements noticeably facilitates hygiene care for the mouth cavity and hardly affects the periodontal condition, does not require a local anesthesia, does not cause pain, makes it possible to individualize the use only of certain groups of teeth for even distribution of an occlusal load or vice versa – corrections of an occlusal correlation through the use of directional tread traction.

A group of researchers (M. Abrahamovych, S. Tolopko, O. Fayura), headed by M. Abrahamovych, published the work devoted to a research of a content of some humoral-metabolic vasoactive factors in the blood of patients with cirrhosis and their dependence on the severity degree of hepatopulmonary syndrome, which proved that the levels of cyclic guanosine monophosphate, tumor necrosis factor α, endothelin-1, renin, aldosterone, natriuretic peptide in the study group of patients were significantly higher ($p < 0.05$) compared with the reference rates, and the growth of their contents directly proportional to depend on the severity degree of lung lesions, reflecting endothelial dysfunction and violations of renin-aldosterone system's state with the emergence of intra pulmonary vasodilation and paradoxical reaction of pulmonary vessels' receptors to vasoconstrictors' effect, which allows us to consider them as one of the pathogenic mechanisms of emergence of hepatopulmonary syndrome.

S. Fedevych published the results of a research on the ultrastructural organization of hemomicrocyrculatory channel of clear cell adenocarcinoma of different degrees of differentiation, with the help of which author proved that the ultrastructure of hemomicrocyrculatory channel of high degree differentiation of tumors (G 1) is more "normalized" than average (G 2) and low (G 3) degrees of differentiation of clear cell adenocarcinoma.

A group of researchers, headed by A. Yatskevych, published their work devoted to the results of the effectiveness of meloxicam's ("Movalis") use evaluation in patients after surgery on planovalgus foot deformity. The authors proved that its use is effective, helps to achieve good analgesic end point, and provides a strong anti-inflammatory effect, that "Movalis" significantly reduces the incidence of wound complications and is well tolerated by patients.

M. Ferko published the article on a treatment according to the modified by the author algorithm of patients with cirrhosis, evaluation of its effectiveness. She demonstrated that treatment of patients with cirrhosis by that algorithm, which accounted degrees of severity of portal hypertension and syntropic comorbide extrahepatic lesions along with their complications, is more effective than generally accepted by the results of evaluation of clinical-laboratory dynamics and instrumental performance, and evaluation of patients' life quality.

To the effectiveness assessment of anomalies of the coronary arteries' diagnostics by the improved method is dedicated the research of O. Boiko and E. Maksymchuk, in which they claim that it is effective and can be used in anatomicopathological practice.

N. Lopina published the article devoted to the study of a relationship of fractalkine level with unmodified and modified factors of cardiovascular risk, severity of atherosclerotic lesions of the coronary vessels in which she demonstrated an impact on fractalkine of age, duration of coronary heart disease, metabolic status and glycaemia control indices, and abdominal obesity that an increase of the fraktalkine level is associated with more unfavorable course of atherosclerotic process. She found an influence on the origin and growth of the severity of atherosclerosis endothelial dysfunction, especially pronounced in the presence of concomitant diabetes and abdominal obesity.

For printing are accepted works in Ukrainian, Russian, English, German, bulletin's circulation will help to bring iformation to all those in need.

We invite everyone to participate in our project. Looking forward to seeing your works on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

With best wishes for the successful work
editor-in-chief of the journal
professor **Orest Abrahamovych**

УДК 616.12–009.72–039.33–072–072.7–07:616.153.915–07

З. О. Білоус, О. О. Абрагамович
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості ендотеліальної функції, ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) за поширеністю, наслідками та летальністю вже понад півстоліття очолює список найзначніших соціальних проблем, ставши епідемією XX і XXI ст. ІХС – ураження міокарда, яке зумовлюється розладами вінцевого кровообігу і виникає внаслідок порушення рівноваги між доставкою та метаболічною потребою серцевого м'яза в кисні. Однією із форм ІХС, поширеність якої значно зростає з віком, є стабільна стенокардія (СС). У типових випадках СС рівень фіксованої вінцевої обструкції такий, що вінцевий кровоплин не забезпечує повної потреби міокарда в кисні, а за умов подальшого зростання цієї потреби стає неоптимальним [9, 22].

В адаптації вінцевого кровоплину до потреб міокарда в кисні важливу роль відіграє ендотелій, який секретує безліч таких вазоактивних речовин, як оксид азоту (NO), ендотелін-1 (Е-1), простациклін, серотонін, тромбоксан А2, фактор Віллебранда (фВ) [2, 3, 9, 17, 18, 22]. У нормі достатній синтез NO забезпечує процес вазодилятації судин. У разі ушкодження ендотелію виникає дисбаланс між рівнем синтезованих ендотелієм речовин, так звана ендотеліальна дисфункція (ЕД) – порушення балансу між вазодилятаторами і вазоконстрикторами в бік підвищеного синтезу вазоконстрикторів, що відіграє значну роль у виникненні стенозу уражених атеросклерозом вінцевих артерій. Через втрату ендотелієм протизапальної, антиоксидантної та антитромботичної здатності порушується перфузія, виникає гіпоксія тканин, посилюється синтез Е-1 і, як наслідок, вазоконстрикція у відповідь на дію шкідливих чинників (фізичне перевантаження, гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічні перевантаження та інші стимули). Порушення в утворенні Е-1 вважається однією із ранніх ознак вінцевого атеросклерозу [2–4, 6, 9, 12, 13, 15, 17, 21–23, 26, 27].

Ще одним маркером ЕД вважається фВ; зміна його концентрації у крові призводить до порушень у системі гемостазу. За результатами досліджень, що більше ушкоджених атеросклерозом судин, то вищий рівень фВ. У хворих на стенокардію рівень фВ корелює з функціональним класом стенокардії без циркадних коливань зміни концентрації [1, 7, 16, 19].

Біохімічні маркери відображають лише окремі ланки каскадного процесу, які характеризують дисфункцію ендотелію та є наслідком ушкодження ендотеліального моношару. Дисфункція ендотелію призводить до накопичення моноцитів у інтимі, порушує регуляцію росту клітин судинної стінки, змінює активність ендотеліальної ліпопротеїдліпази. Як наслідок, порушується розщеплення тригліцеридів, хіломікронів і ліпопротеїдів дуже низької щільності, змінюється співвідношення ліпідів у крові, підвищується проникність проатерогенних ліпопротеїдів, а отже, стимулюється атерогенез, зростає ймовірність дестабілізації атеросклерозної бляшки та її розриву [1, 5, 8, 14, 19, 20, 24].

Тісний зв'язок симпатичної і парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи (ВНС) та гуморального впливу забезпечує координаційну функцію і досягнення оптимальних результатів адаптації до умов внутрішнього й зовнішнього середовища. Відхилення в регуляційних системах передують гемодинамічним, метаболічним і енергетичним порушенням, є ранніми прогностичними ознаками захворювання. Один із показників стану вегетативної нервової системи – частота серцевих скорочень (ЧСС) [10, 11, 25]. Підвищена ЧСС механічно ушкоджує судинну стінку, спричинюючи ЕД. Кровоплин у судинах хвилеподібний. Його характер залежить від ЧСС. Пласти крові, що рухаються вздовж стінки

судин з неоднаковою швидкістю, змінюють характер кровоплину з ламінарного, що спостерігається в нормі, на турбулентний. Зміна механічного впливу потоку крові на ендотеліоцити може призвести до зміни його функціонального стану, до ЕД. Інтенсивність атеросклерозних ушкоджень також асоціюється з величиною ЧСС. Висока ЧСС може впливати на гемостаз, призвести до ушкодження та розриву атеросклерозної бляшки. Результати, отримані як у експерименті, так і в популяційних дослідженнях, свідчать, що ЧСС є детермінантою атеросклерозу та його клінічних маніфестацій. Зниження ЧСС дає змогу забезпечити виражений антиішемічний і антиангінальний ефект у хворих на стенокардію. На практиці нормалізація ЧСС знижує кількість нападів стенокардії, поліпшує якість життя [2, 3, 9, 12, 17, 21–23, 26, 27]. Отже, продовження досліджень та вивчення особливостей ендотеліальної функції, показників ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на СС з різною ЧСС матиме вагому теоретичну та практичну цінність.

Мета дослідження. З'ясувати особливості ендотеліальної функції, показників ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження здійснено на базі кардіологічного відділення Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та ДЗ «Клінічна лікарня ДТГО «Львівська залізниця».

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України в рандомізований спосіб обстежено 125 хворих на СС [66 чоловіків (52,8 %), 59 жінок (47,2 %) віком від 51 до 72 років, середній вік 59,87 ± 7,34 року], серед обстежених були 63 хворі (50,4 %) на СС II функціонального класу (ФК) та 62 (49,6 %) – СС III ФК. До контрольної ґрупи, порівнянної за віком і статтю, увійшли 34 практично здорові особи. Діаґностику та лікування здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "кардіологія"», рекомендацій Європейського товариства кардіологів із діаґностики та лікування стабільної стенокардії (2006) і рекомендацій Американського коледжу кардіологів (2008).

З урахуванням ЧСС хворих стратифіковано на 3 ґрупи: 1-ша ґрупа – 62 хворих на СС із ЧСС >80 уд./хв; 2-га ґрупа – 31 хворий на СС із ЧСС 60–80 уд./хв; 3-тя ґрупа – 32 хворих на СС із ЧСС <60 уд./хв; 4-та ґрупа – контрольна.

У хворих 1-ї, 2-ї і 3-ї ґруп ЧСС становила в середньому 89,9 ± 6,57 уд./хв, 70,26 ± 4,37 та 58,0 ± 1,12 уд./хв відповідно, у контрольній – 70,7 ± 5,4 уд./хв ($p_{1,4} < 0,05$, $p_{2,4} > 0,05$, $p_{3,4} < 0,05$).

У сироватці крові Е-1 визначали з використанням діаґностичних наборів (Biomedica) на імуноферментному аналізаторі. Метод визначення активності фВ ґрунтується на його здатності викликати аґреґацію тромбоцитів за наявності індуктора аґреґації ристоцитину (РЕНАМ). Показники ліпідного спектра крові досліджували на напівавтоматичному аналізаторі Photometer 5010V5+ із використанням реактивів EliTechClinicalSystems: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), триґліцериди (ТҐ), коефіцієнт атероґенності (КА). Рівень ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою W. Friedewald, коефіцієнт атероґенності – за формулою А. Н. Клімова.

ВСР фіксували на апараті Поліспектр-12 (Нейрософт). Аналізували часові [стандартне відхилення NN-інтервалів (SDNN) – корінь квадратний із розкиду цих інтервалів, корінь квадратний із середніх квадратів різниці між суміжними NN-інтервалами (RMSSD), пропорція кількості інтервалів між суміжними NN, які перевищують 50 мс, до загальної кількості NN-інтервалів у записі ВСР (pNN50)] і спектральні характеристики [загальна потужність спектра (ТР), хвилі ультранизьких частот (VLF), хвилі низьких частот (LF), хвилі високих частот (HF), LF/HF] ВСР.

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики за допомогою програм Statistica 6,0 і Microsoft Office Excel 2007 із використанням t-критерію Стьюдента. Найменш вірогідним вважали значення $p < 0,05$. Аналіз зв'язку між вибірками оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення рівня Е-1 та фВ наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Концентрація ендотеліну-1 та фактора Віллебранда в плазмі крові хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень (M ± m, *p, r*)

Показники	ЧСС >80 уд./хв [1-ша ґрупа (n = 62), M ± m]	ЧСС 60–80 уд./хв [2-га ґрупа (n = 31), M ± m]	ЧСС <60 уд./хв [3-тя ґрупа (n = 32), M ± m]	4-та (контрольна) ґрупа (n = 34), M ± m	p	r, p
Ендотелін-1, фмоль/мл	5,85 ± 0,31	3,90 ± 0,25	2,76 ± 0,27	1,56 ± 0,21	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$	$r_1 = +0,722$ ($p_1 < 0,001$) $r_2 = +0,814$ ($p_2 < 0,001$) $r_3 = +0,366$ ($p_3 < 0,05$)
Фактор Віллебранда, %	186,3 ± 11,0	153,3 ± 9,1	141,6 ± 9,9	98,7 ± 9,4	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = +0,724$ ($p_1 < 0,001$) $r_2 = +0,499$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = +0,330$ ($p_3 > 0,05$)

У хворих на СС виявлено підвищення рівня Е-1у сироватці крові. У 1-й ґрупі рівень Е-1 становив 5,85 ± 0,31 фмоль/мл, у 2-й – 3,90 ± 0,25, у 3-й – 2,76 ± 0,27 фмоль/мл. У пацієнтів із СС і ЧСС >80 уд./хв

рівень Е-1 у 1,5 разу перевищував показник хворих із ЧСС 60–80 уд./хв ($p_{1,2} < 0,01$) і майже вдвічі – у пацієнтів із ЧСС <60 уд./хв ($p_{1,3} < 0,01$), рівень Е-1 у 2-й групі перевищував цей показник у 3-й групі в 1,4 разу ($p_{2,3} < 0,01$).

Рівень фВ підвищений також в усіх групах хворих на СС: у пацієнтів із ЧСС >80 уд./хв становив 186,3 ± 11,0 %, у 2-й і 3-й групах – 153,3 ± 9,1 і 141,6 ± 9,9 %. ФВ у 1-й групі перевищував показники 2-ї групи на 21,5 % ($p_{1,2} < 0,05$), 3-ї – на 31,6 % ($p_{1,3} < 0,01$), між 2-ю і 3-ю групами різниця становила 8,3 % ($p_{2,3} > 0,05$).

Між ЧСС та показниками функції ендотелію (фВ і Е-1) виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок [для 1-ї групи $r_{E\text{-}1} = +0,722$ ($p < 0,001$), $r_{фВ} = +0,724$ ($p < 0,001$); для 2-ї – $r_{E\text{-}1} = +0,814$ ($p < 0,001$), $r_{фВ} = +0,499$ ($p < 0,01$); для 3-ї – $r_{E\text{-}1} = +0,366$ ($p < 0,05$), $r_{фВ} = +0,330$ ($p > 0,05$)] – більш виражена ЕД супроводжується збільшенням ЧСС.

Наведені показники свідчать про підвищення у хворих усіх трьох груп рівнів Е-1 і фВ (найбільш виражені – у хворих 1-ї групи із ЧСС > 80 уд./хв), що підтверджує наявність у хворих на СС ендотеліальної дисфункції.

Результати дослідження ліпідного спектра крові представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень (M ± m, *p, r*)

Показники	ЧСС >80 уд./хв [1-ша група (*n* = 62), M ± m]	ЧСС 60–80 уд./хв [2-га група (*n* = 31), M ± m]	ЧСС <60 уд./хв [3-тя група (*n* = 32), M ± m]	4-та (контрольна) група (*n* = 34), M ± m	*p*	*r, p*
ЗХС	5,80 ± 0,32	5,80 ± 0,40	5,70 ± 0,37	4,62 ± 0,17	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = +0,164$ ($p_1 > 0,05$) $r_2 = +0,076$ ($p_2 > 0,05$) $r_3 = +0,112$ ($p_3 > 0,05$)
ХС ЛПВЩ	0,98 ± 0,09	1,00 ± 0,11	1,12 ± 0,08	1,35 ± 0,07	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = +0,072$ ($p_1 > 0,05$) $r_2 = +0,098$ ($p_2 > 0,05$) $r_3 = +0,207$ ($p_3 > 0,05$)
ХС ЛПНЩ	4,27 ± 0,34	4,12 ± 0,18	3,04 ± 0,23	2,46 ± 0,12	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$	$r_1 = +0,637$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = +0,479$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = +0,602$ ($p_3 < 0,01$)
ТҐ	2,19 ± 0,08	1,98 ± 0,06	1,90 ± 0,04	1,45 ± 0,22	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = +0,521$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = +0,506$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = +0,460$ ($p_3 < 0,01$)
КА	4,91 ± 0,08	4,80 ± 0,09	4,09 ± 0,12	2,42 ± 0,07	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$	$r_1 = +0,138$ ($p_1 > 0,05$) $r_2 = +0,053$ ($p_2 > 0,05$) $r_3 = +0,188$ ($p_3 > 0,05$)

Зміни показників ліпідного обміну зафіксовано в усіх групах хворих на СС. Показник ЗХС становив у 1-й і 2-й групах 5,80 ± 0,32 ммоль/л, у 3-й – 5,70 ± 0,37 ммоль/л. У 1-й і 2-й групах рівень ЗХС перевищував показник 3-ї групи на 1,8 % ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ у 1-й і 2-й групах становив 0,98 ± 0,09 і 1,00 ± 0,11 ммоль/л відповідно, у 3-й – 1,12 ± 0,08 ммоль/л. Різниця між показниками у 1-й і 2-й групах становила 2,0 % ($p_{1,2} > 0,05$), у 1-й і 3-й – 14,2 % ($p_{1,3} > 0,05$), у 2-й і 3-й – 12,0 % ($p_{2,3} > 0,05$). Показник ХС ЛПНЩ у 1-й групі становив 4,27 ± 0,34 ммоль/л і 4,12 ± 0,18 та 3,04 ± 0,25 ммоль/л у 2-й і 3-й групах відповідно. Рівень ХС ЛПНЩ 1-ї групи перевищував показник 2-ї групи на 3,6 % ($p_{1,2} > 0,05$), 3-ї – на 40,5 % ($p_{1,3} < 0,01$), у 2-й групі показник більший, ніж у 3-й на 35,5 % ($p_{2,3} < 0,01$). ТҐ становили в 1-й групі 2,19 ± 0,08 ммоль/л, у 2-й – 1,98 ± 0,06, у 3-й – 1,90 ± 0,04 ммоль/л. У пацієнтів із СС та ЧСС >80 уд./хв рівень ТҐ був більший, ніж у хворих із ЧСС 60–80 уд./хв, на 10,6 % ($p_{1,2} < 0,05$) та на 15,3 % порівняно з хворими з ЧСС < 60 уд./хв ($p_{1,3} < 0,01$), у 2-й групі – більший на 4,2 %, ніж у 3-й ($p_{2,3} > 0,05$). КА у хворих 1-ї і 2-ї груп становив 4,91 ± 0,08 і 4,80 ± 0,09 ммоль/л відповідно, у 3-й групі – 4,09 ± 0,12 ммоль/л. КА у 1-й групі перевищував показник 2-ї групи на 2,3 % ($p_{1,2} > 0,05$), 3-ї – на 20,0 % ($p_{1,3} < 0,01$), а у 2-й порівняно з 3-ю – на 17,4 % ($p_{2,3} < 0,01$).

Коефіцієнт кореляції між ЧСС і ЗХС становив: $r_1 = +0,164$ ($p_1 > 0,05$), $r_2 = +0,076$ ($p_2 > 0,05$), $r_3 = +0,112$ ($p_3 > 0,05$); для ХС ЛПВЩ $r_1 = +0,072$ ($p_1 > 0,05$), $r_2 = +0,098$ ($p_2 > 0,05$), $r_3 = +0,207$, ($p_3 > 0,05$); для ХС ЛПНЩ у 1-й групі $r = +0,637$ ($p < 0,01$), для 2-ї і 3-ї груп $r = +0,479$ ($p < 0,01$), $r = +0,602$ ($p < 0,01$) відповідно; для ТҐ у 1-й групі $r = +0,521$ ($p < 0,01$), для 2-ї і 3-ї груп $r = +0,506$ ($p < 0,01$), $r = +0,46$ ($p < 0,01$) відповідно; для КА у 1-й групі $r = +0,138$ ($p_1 > 0,05$), у 2-й $r = +0,053$ ($p_2 > 0,05$), у 3-й $r = +0,188$ ($p_3 > 0,05$). Між ЧСС, ЗХС, ХС ЛПВЩ та КА виявлено пряму кореляційну залежність, проте вона не достовірна. Між ЧСС і ХС ЛПНЩ, а також ТҐ виявлено достовірну пряму кореляційну залежність.

Отже, проатерогенні зміни показників ліпідного спектра крові зафіксовано в усіх групах хворих на СС, але найбільш виражені вони у пацієнтів із ЧСС >80 уд./хв. Констатовано достовірну пряму кореляційну залежність між ЧСС, ХС ЛПНЩ і ТҐ, що свідчить про залежність між атерогенними показниками ліпідного обміну та ЧСС.

Часові характеристики ВСР подані в табл. 3.

Зміни часових характеристик ВСР характерні для усіх груп хворих на СС. Рівень SDNN становив у 1-й групі 74,0 ± 7,2 мс, у 2-й – 91,0 ± 6,4 мс, у 3-й – 96,0 ± 5,5 мс. Цей показник у хворих із ЧСС <60 уд./хв перевищував рівень у 1-й групи на 29,7 % ($p_{1,3} < 0,05$), у 2-й – на 5,5 % ($p_{2,3} > 0,05$), а в 2-й групі перевищував показник 1-ї на 23,0 % ($p_{1,2} > 0,05$), і це свідчить про більш виражене зниження цього показника у хворих із ЧСС >80 уд./хв.

Таблиця 3

Часові характеристики варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень (M ± m, *p, r*)

Показники	ЧСС >80 уд./хв [1-ша група (*n* = 62), M ± m]	ЧСС 60–80 уд./хв [2-га група (*n* = 31), M ± m]	ЧСС <60 уд./хв [3-тя група (*n* = 32), M ± m]	4-та (контрольна) група (*n* = 34), M ± m	*p*	*r, p*
SDNN, мс	74,0 ± 7,2	91,0 ± 6,4	96,0 ± 5,5	128,0 ± 10,4	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = -0,361$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,332$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = -0,344$ ($p_3 < 0,01$)
RMSSD, мс	10,60 ± 0,92	15,70 ± 1,30	18,20 ± 3,20	27,30 ± 2,90	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = -0,438$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,327$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = -0,305$ ($p_3 < 0,05$)
pNN50, %	12,70 ± 0,68	13,40 ± 0,75	14,30 ± 0,07	17,40 ± 0,70	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = -0,441$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,194$ ($p_2 > 0,05$) $r_3 = -0,257$ ($p_3 > 0,05$)

У 1-й групі зафіксовано рівень RMSSD 10,60 ± 0,92 мс, у 2-й і 3-й групах ці показники становили 15,70 ± 1,30 і 18,20 ± 3,20 мс відповідно. У 3-й групі хворих RMSSD перевищував показник 1-ї групи на 71,7 % ($p_{1,3} < 0,05$), 2-ї – на 15,9 % ($p_{2,3} > 0,05$), а у 2-й групі перевищував показник 1-ї на 48,1 % ($p_{1,2} < 0,01$).

У хворих 1-ї групи рівень pNN50 становив 12,70 ± 0,60 %. Найвищий показник зафіксовано в 3-й групі (14,30 ± 0,07 %), що на 12,6 % ($p_{1,3} < 0,05$) більше від показника в 1-й групі та на 6,7 % ($p_{2,3} > 0,05$) більше, ніж у 2-й (13,40 ± 0,70 %), а у 2-й групі перевищував показник 1-ї на 5,5 % ($p_{1,2} > 0,05$).

Коефіцієнт кореляції між ЧСС та часовими характеристиками ВСР становив: для SDNN $r_1 = -0,361$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,332$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = -0,344$ ($p_3 < 0,01$), для RMSSD $r_1 = -0,438$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,327$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = -0,305$ ($p_3 < 0,05$), для pNN50 $r_1 = -0,441$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,194$ ($p_2 > 0,05$), $r_3 = -0,257$ ($p_3 > 0,05$), що свідчить про залежність між ЧСС та часовими показниками ВСР.

Характеристика спектральних показників ВСР наведена в табл. 4.

Зміни спектральних показників ВСР характерні для усіх груп хворих.

Рівень TP у 1-й групі хворих становив 1983,0 ± 52,5 мс², у 2-й і 3-й – 2100,0 ± 81,7 і 2157,0 ± 67,1 мс²відповідно. Рівень TP підвищений на 5,9 % у 2-й групі та на 8,8 % – у 3-й, порівняно з 1-ю групою ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$), TP у 3-й групі перевищував показник 2-ї на 2,7 % ($p_{2,3} > 0,05$). У хворих 3-ї групи VLF становили 797,2 ± 18,1 мс², 1-ї – 616,9 ± 19,4 мс², 2-ї – 783,3 мс². У 3-й групі хворих VLF перевищували показники 1-ї групи на 29,2 % ($p_{1,3} < 0,01$), 2-ї – на 1,8 % ($p_{2,3} > 0,05$), а у 2-й групі перевищували показники 1-ї на 27,0 % ($p_{1,2} < 0,01$). LF у 1-й групі становили 952,2 ± 19,5 мс², у 2-й – 877,8 ± 13,7 мс², у 3-й – 873,9 ± 17,4 мс². У 1-й групі хворих LF перевищували показники 3-ї на 9,0 % ($p_{1,3} < 0,01$), 2-ї – на 8,5 % ($p_{1,2} < 0,01$), а у 2-й групі перевищували показники 3-ї на 0,4 % ($p_{2,3} > 0,05$). HF становили у 1-й групі 413,9 ± 16,5 мс², у 2-й – 438,9 ± 12,2 мс², у 3-й – 485,9 ± 14,2 мс². У 3-й групі хворих HF перевищували показники1-ї на 17,4 % ($p_{1,3} < 0,01$), 2-ї – на 10,7 % ($p_{2,3} < 0,05$), а у 2-й групі перевищували показники 1-ї на 6,0 % ($p_{1,2} > 0,05$). Найвище значення співвідношення LF/HF виявлено в 1-й групі (2,30 ± 0,08). LF/HF у хворих на СС із нормальною та зниженою ЧСС становило відповідно 2,00 ± 0,22 і 1,80 ± 0,24. У 1-й групі хворих зафіксовано перевищення цього показника на 15,0 % порівняно з 2-ю та на 27,8 % порівняно з 3-ю ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,01$), у 2-й групі LF/HF вище на 11,1 %, ніж у 3-й ($p_{2,3} < 0,05$).

Таблиця 4

Спектральні характеристики варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень (M ± m, *p, r*)

Показники	ЧСС >80 уд./хв [1-ша група (*n* = 62), M ± m]	ЧСС 60–80 уд./хв [2-га група (*n* = 31), M ± m]	ЧСС <60 уд./хв [3-тя група (*n* = 32), M ± m]	4-та (контрольна) група (*n* = 34), M ± m	*p*	*r, p*
TP, мс²	1983,0 ± 52,5	2100,0 ± 81,7	2157,0 ± 67,1	3264,0 ± 56,4	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = -0,438$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,433$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = -0,459$ ($p_3 < 0,01$)
VLF, мс²	616,9 ± 19,4	783,3 ± 16,4	797,2 ± 18,1	878 ± 13,8	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = 0,589$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = 0,328$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = 0,394$ ($p_3 < 0,05$)
LF, мс²	952,2 ± 19,5	877,8 ± 13,7	873,9 ± 17,4	1217,5 ± 18,3	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = 0,698$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = 0,607$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = 0,377$ ($p_3 < 0,01$)
HF, мс²	413,9 ± 16,5	438,9 ± 12,2	485,9 ± 14,2	1168,7 ± 16,7	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,05$	$r_1 = 0,361$ ($p_1 < 0,05$) $r_2 = 0,385$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = 0,579$ ($p_3 < 0,01$)
LF/HF	2,30 ± 0,08	2,00 ± 0,22	1,80 ± 0,24	1,04 ± 0,04	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,05$	$r_1 = 0,455$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,341$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = 0,307$ ($p_3 < 0,05$)

Визначено коефіцієнт кореляції між ЧСС та спектральними показниками ВСР та виявлено наявність достовірного зв'язку між ними [для TP $r_1 = -0,438$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,433$ ($p_2 < 0,01$), $r_3 = -0,459$ ($p_3 < 0,01$); для VLF $r_1 = 0,589$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = 0,328$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = 0,394$ ($p_3 < 0,05$); для LF $r_1 = 0,698$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 =$

0,607 ($p_2 < 0,01$), $r_3 = 0,377$ ($p_3 < 0,01$); для HF $r_1 = 0,361$ ($p_1 < 0,05$), $r_2 = 0,385$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = 0,579$ ($p_3 < 0,01$); для LF/HF $r_1 = 0,455$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,341$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = 0,307$ ($p_3 < 0,05$)] – більш виражена вегетативна дисфункція супроводжується збільшенням ЧСС.

Отже, перевага активності симпатичної ланки ВНС в серцевій діяльності й зменшення середнього рівня хвиль низької, ультранизької та високої частоти характерні для усіх груп хворих. У пацієнтів із ЧСС >80 уд./хв зміни ВСР свідчать про значні порушення вегетативного гомеостазу у вигляді зниження загальної ВСР, що підтверджується як часовими, так і спектральними характеристиками.

Висновки. У хворих на стабільну стенокардію наявні особливості ендотеліальної функції, показників ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму залежно від частоти серцевих скорочень, які полягають у найвиразніших ознаках ендотеліальної дисфункції, порушенні ліпідного спектра крові та дисбалансу вегетативної нервової системи з переважанням симпатичної ланки у хворих із частотою серцевих скорочень більше 80 уд./хв, і це може бути критерієм оцінки важкості патогенетичних механізмів стабільної стенокардії.

Список літератури

1. Aird W. C. Endothelium in health and disease / W. C. Aird // Pharmacol. Rep. – 2008. – Vol. 60. – P. 139–143.
2. DiFrancesco D. Heart rate lowering by specific and selective if current inhibition with ivabradin / D. DiFrancesco, A. Camm // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – P. 1757–1765.
3. DiFrancesco D. If-current inhibitors : properties of drug channel interaction. In : Selective and Specific If channel Inhibition in Cardiology / D. DiFrancesco // Science Press Ltd. – 2004. – Vol. 1. – P. 1–13.
4. Durand E. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation / E. Durand, A. Scoazec, A. Lafont // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – C. 2503–2506.
5. Effects of endothelins on cardiac and vascular cells : new therapeutic target for the future? / A. Mohácsi, J. Magyar, B. Tamás, P. P. Nánási // Curr. Vascular. Pharmacol. – 2004. – Vol. 2, N 1. – P. 53–63.
6. Elevated heart rate and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: clinical evidence and pathophysiological mechanisms / C. C. Lang, S. Gupta, P. Kaira [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 212. – P. 1–8.
7. Endemann D. H. Endothelial dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15, N 8. – P. 1983–1992.
8. Esper R. J. Endotelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R. J. Esper, R. A. Nordabi, A. Paragano // Cardiovasc. Diabetol. – 2006. – Vol. 2. – P. 1–18.
9. For the Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease / K. Fox, R. Ferrari, M. Tendera [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 823–830.
10. Heart rate managemen / ed. A. Benetos. – Wolters Kluwer Health, 2007. – 88 p.
11. Heart rate variability : Standards of measurement, physiological interpretation and clinicaluse. Tase for ceof the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology / M. Molik, J. T. Bigger, J. Camm [et al.] // Europ. Heart. J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
12. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven, J. P. Empana, P. J. Schwatz [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 19. – P. 1951–1958.
13. Ker J. A. Resting heart rate and cardiovascular events: risk factor or risk marcer?/ J. A. Ker // SA Fam. Pract. – 2010. – Vol. 52. – P. 128–129.
14. Landmesser U. Endothelial function : a critical determinant in atherosclerosis ? / U. Landmesser, B. Hornic, H. Drexler // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 27–33.
15. Lanza G. A. Heart rate: a risk factor cardiac disease and outcomes? Pathophysiology of cardiac disease and the potential role of heart rate slowing / G. A. Lanza, K. A. Fox, F. Crea ; eds. J. Camm // Heart rate slowimg by If- current ingibition. – 2006. – Vol. 43. – P. 1–16.
16. Lopez J. A. Shear stress and role of high molecular weight von Willebrand factor multimers in thrombus formation / J. A. Lopez, J. F. Dong // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2005. – Vol. 16. – P. 11–16.
17. Lopez-Bescos L. Long-term safety and antianginal efficacy of he If-current inhibitor ivabradin in patients with chronic stable angina / L. Lopez-Bescos // Europ. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 876.
18. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells / Y. S. Li, J. H. Haga, S. Chien [et al.] // J. Biomech. – 2005. – Vol. 38. – P. 1949–1971.
19. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implication of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Post [et al.] // Ann. Med. – 2008. – Vol. 40. – P. 180–196.
20. Preda I. Endothelial function and ischemic heart disease / I. Preda, J. Bencze, K. Vargova // Orv. Hetil. – 2005. – Vol. 146. – P. 1047–1053.
21. Prodgnostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population : the Ohasama study / A. Hozawa, T. Ohkubo, M. Kikuya [et al.] // Amer. J. Hypertension. – 2004. – Vol. 17. – P. 1005–1010.
22. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction : the morBidity-mortality EvAlUaTion of the I (f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction (BEAUTIFUL) study / K. Fox, I. Ford, P. G. Steg [et al.] // Amer. Heart J. – 2006. – Vol. 152. – P. 860–866.
23. Resting heart rate and its changes over years as a risk factor for mortality in the general population : the Paris Prospective Study 1 / X. Jouven, O. S. Escolan, J. Buyck [et al.] // Europ. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 303.
24. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease / H. B. Tanowitz, H. Huang, L. A. Jelicks [et al.] // Infect. Immun. – 2005. – Vol. 73. – P. 2496–2503.
25. Sztajzel J. Heart rate variability : a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system / J. Sztajzel // Swiss. Med. Wkly. – 2004. – Vol. 35. – P. 514–522.

26. Tardiff J. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina / J. Tardiff, I. Ford, M. Tendera // Europ. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2529–2536.
27. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Guidelines on the management of stable angina pectoris : executive summary : the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K.Fox, M. A. Garcia, D. Ardissino [et al.]// Europ. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.

Стаття надійшла до редакції журналу 11 січня 2016 р.

Особливості ендотеліальної функції, ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень

З. О. Білоус, О. О. Абрагамович

Вивчено залежність ендотеліальної дисфункції, показників ліпідного спектра крові та порушення варіабельності серцевого ритму від частоти серцевих скорочень у хворих на стабільну стенокардію. Здійснено оцінку особливостей ендотеліальної функції, показників ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень (ЧСС). У рандомізований спосіб обстежено 125 хворих на стабільну стенокардію, яких розподілено на ґрупи залежно від ЧСС. До контрольної ґрупи увійшли 34 практично здорові особи, порівнянні за віком і статтю.

Ендотеліальну дисфункцію, проатерогенні зміни ліпідного спектра крові, вегетативний дисбаланс виявлено в усіх ґрупах хворих на стенокардію, проте у хворих на стабільну стенокардію з ЧСС >80 уд./хв спостерігали чіткіші порушення функції ендотелію (підвищений вміст ендотеліну-1 та фактора Віллебранда) й значніші проатерогенні зміни ліпідного спектра крові. На основі дослідження варіабельності серцевого ритму констатовано значний вегетативний дисбаланс у цих хворих. У пацієнтів із ЧСС 60–80 уд./хв і менше 60 уд./хв ендотеліальна дисфункція та зміни ліпідного обміну менш виражені, у них також спостерігається зниження функції парасимпатичної ланки ВНС у регуляції серцевої діяльності. Отже, ЧСС >80 уд./хв може бути використана як критерій оцінки важкості патогенетичних механізмів стабільної стенокардії.

Ключові слова: стабільна стенокардія, частота серцевих скорочень, ендотеліальна дисфункція, варіабельність серцевого ритму, ліпідний спектр крові.

The Peculiarities of the Endothelial Function, Blood Lipid Spectrum and Heart Rate Variability in Patients with Stable Angina, Depending on the Heart Rate Frequency

Z. Bilous, O. Abrahamovych

The survey studies the impact of heart rate on the development of endothelial dysfunction and disorders of heart rate variability in patients with stable angina.

Introduction. Endothelium plays an important role in the adaptation of coronary blood flow to myocardial oxygen demand in case of angina pectoris. In case of damage there is an imbalance between the level of endothelium synthesized substances – imbalance between vasodilators and vasoconstrictors towards increased synthesis of vasoconstrictors, which plays a significant role in causing stenosis of coronary arteries, affected by atherosclerosis. The loss of endothelial anti-inflammatory, antioxidant and antithrombotic capacity causes disorders of perfusion, tissue hypoxia. Episodes of transient coronary artery vasoconstriction deepen inadequate coronary blood flow, further limiting it. Increased heart rate mechanically damages the vascular wall, causing endothelial dysfunction. High heart rate can affect hemostasis, promote destabilization and rupture of an atherosclerotic plaque.

Purpose of the study. To evaluate the peculiarities of the endothelial function, blood lipid spectrum and heart rate variability in patients with stable angina, depending on the heart rate frequency.

Materials and research methods. The study involved 125 patients with stable angina, which were divided into groups, depending on the magnitude of heart rate. The control group consisted of 34 practically healthy persons surveyed comparable according to age and sex.

The average heart rate in patients of groups 1, 2 and 3 was, on average, 89.9 ± 6.57 bpm, 70.26 ± 4.37 bpm and 58,0 ± 1,12 bpm respectively, in the control group - 70.7 ± 5.4 bpm ($p_{1.4} < 0.05$, $p_{2,4} > 0.05$, $p_{3,4} < 0.05$).

Serum ELISA determined endothelin-1; method for determining the activity of vWF is based on its ability to induce platelet aggregation in the presence of aggregation inducer ristozitine; the study of blood lipid spectrum was carried out by using spectrophotometric method; studying heart rate variability, we analysed the temporal and spectral characteristics. Statistical analysis of the results of research was carried out by the variation statistics method using Statistica 6.0 and Microsoft Office Excel 2007.

Results of the investigation and their discussion. In patients with stable angina endothelial dysfunction was pronounced. In patients with stable angina with a heart rate >80 bpm endothelial dysfunction was more pronounced (increased content of endothelin-1 - 5.85 ± 0.31 fmol/ml ($p_{1,2} < 0.01$, $p_{1,3} < 0.01$) and von Willebrand factor - 186.3 ± 11.0 % ($p_{1,2} < 0.01$, $p_{1,3} < 0.01$), and more significant pro-atherogenic changes of blood lipid spectrum (increased LDL-C, TG). Between HR end E-1, vW direct relationship.

LDL-Cin 1 group 4.27 ± 0.34 mmol/l and 4.12 ± 0.18 and 3.04 ± 0.25 mmol/lin 2 and 3 ($p_{1,2} > 0.05$, $p_{1,3} < 0.01$). TGin 1 group 2.19 ± 0.08 mmol/l, in 2 group - 1.98 ± 0.06, and in 1 group - 1.90 ± 0.04 ($p_{1,2} < 0.05$, $p_{1,3} < 0.01$). In patients with stable angina pro-atherogenic changes in lipid spectrum was pronounced. Between HR, LDL-C and TG established a direct relationship.

Based on the study of spectral and temporal characteristics of heart rate variability there was found an autonomic imbalance in these patients with a predominance of sympathetic nervous system activity. Between HR and heart rate variability the temporal and spectral characteristics direct relationship.

In patients with a heart rate of 60-80 and <60 beats per min. endothelial dysfunction was less pronounced, however, decrease of the level of parasympathetic ANS impact in the regulation of cardiac activity was found. Platelets and index of aggregation does not indicate the existence of substantial differences in surveyed groups.

Conclusions. Patients with stable angina have features of endothelial function, lipid spectrum of the blood and heart rate variability depending on heart rate, which are in the most significant signs of endothelial dysfunction, violation of lipid spectrum of the blood and the imbalance of autonomic nervous system dominated symptomatic level in patients with the frequency of heart rate over 80 beats / minute, and it can be used as a criterion for assessing the severity of the pathogenic mechanisms of stable angina.

Keywords: stable angina, heart rate, endothelial dysfunction, heart rate variability, blood lipid spectrum.

УДК 616.716.4–001.5:616.314–089.23

Я. Е. Варес[1], Н. В. Чегринець[2]

[1] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

[2] Приватна стоматологічна клініка «ODC», м. Київ

Використання ортодонтичної брекет-системи як спосіб міжщелепної фіксації за умов травматичних переломів нижньої щелепи: ретроспективний аналіз літератури; власний досвід

Вступ. Міжщелепна фіксація (МЩФ) є фундаментальним принципом у менеджменті пацієнтів із травматичними пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД). Слугуючи наріжним каменем будь-якої щелепно-лицевої реконструкції, МЩФ забезпечує стабільну основу для оптимальної відбудови належної форми та функції обличчя, а саме – визначення правильного (преморбідного) оклюзійного співвідношення, унаслідок чого полегшуються репозиція та фіксація кісткових фрагментів за умов переломів щелепних кісток різної локалізації. Що більше, МЩФ широко застосовується для лікування більшості зубо-щелепно-лицевих деформацій [12] та, в деяких випадках, для часткового обмеження вживання їжі за надмірного ожиріння [9].

Мета дослідження. Не зупиняючись на описі широкого спектра технік МЩФ, рекомендацій щодо їх застосування, переваг і недоліків, відображених нами у низці попередніх публікацій [1, 2, 5, 6], здійснити ретроспективний аналіз літератури зі з'ясуванням історичних аспектів та узагальнити власний досвід застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки (брекет-систем) для фіксації кісткових фрагментів за умов травматичних переломів нижньої щелепи (НЩ).

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно практики застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки у травматології ЩЛД за останніх 30 років.

Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації SciVerse, PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: «незнімна ортодонтична техніка», «брекет-система», «міжщелепна фіксація», «переломи нижньої щелепи» (англ. non-removable orthodontic technique, bracket system, intermaxillary fixation, mandibular fractures). Проаналізовано 150 джерел англійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлено практику застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки у травматології ЩЛД з доведеною високою чутливістю і специфічністю щодо травматичних переломів НЩ. Критеріями виключення були публікації іншими іноземними мовами, дослідження на тваринах, описи клінічних випадків.

Від 2012 р. в клініці кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ЛНМУ імені Данила Галицького в рандомізований спосіб обстежено 57 хворих (45 чоловіків, 12 жінок) віком від 18 до 45 років із травматичними переломами НЩ. Діагностику здійснювали на підставі клінічного та рентгенологічного (ортопантомографічного) обстеження.

Згодом обстежені хворі були стратифіковані за доцільністю варіантів лікування. Беручи до уваги, що стабільність фіксації кісткових фрагментів за умов використання елементів ортодонтичної техніки значно менша, ніж за умов проведення функціонально-стабільного остеосинтезу щелеп, 35 пацієнтам зі значною втратою зубів на обох щелепах, множинними та уламковими переломами НЩ, значним зміщенням кісткових фрагментів, низьким соціальним статусом і схильністю до порушення лікарняного режиму застосували жорстку (операційну) фіксацію кісткових фрагментів.

Решті 22 хворим із травматичними переломами НЩ (група спостереження) проведено консерватив-

но-ортопедичне лікування з використанням ортодонтичних фіксувальних пристроїв за власною методикою, на яку отримано два патенти [3, 4], та огляд у динаміці (до 3 міс.). Критеріями включення у ґрупу спостереження були: молодий (18–29 років) вік пацієнтів, незначна або відсутня втрата зубів нижньої та верхньої щелеп, правильне оклюзійне співвідношення, наявність одинарного (подвійного) лінійного перелому в межах зубного ряду, відсутність зміщення кісткових фраґментів, адекватний комплаєнс – здатність пацієнта до неухильного виконання рекомендацій лікаря тощо.

У всіх пацієнтів ґрупи спостереження іммобілізацію фраґментів НЩ проводили з використанням елементів незнімної ортодонтичної техніки – брекетів серії Victory з гачками (специфікація 0° TQ, 0° ANG, 022) компанії 3M Unitek (США), які фіксували на зубах за стандартною методикою (кислотне протравлювання емалі, нанесення адґезиву, фіксація брекетів за допомогою фотополімерного матеріалу). Згодом у паз брекетів уводили 3-жильну плетену круглу дугу діаметром 0,21–0,22 (3M Unitek, США) та фіксували її за допомогою еластичних кілець і ліґатури. Власне міжщелепну фіксацію здійснювали за допомогою з'єднання протилежних гачків брекетів еластичними ґумовими тягами в правильному оклюзійному співвідношенні.

Згідно з засадами біоетики, усі пацієнти були ознайомлені та підписали письмову інформовану згоду на лікування, отримали рекомендації щодо гігієнічного догляду за порожниною рота на час перебування у лікарняному закладі та в домашніх умовах. Контрольний огляд проводили через 1, 3, 7, 14, 21, 30, 60 і 90 днів від часу МЩФ.

Результати дослідження та їх обговорення. Прототипом сучасних методик застосування ортодонтичних елементів у випадках травм ЩЛД можна вважати ідею репозиції та стабілізації кісткових фраґментів модифікованими стрічковими назубними шинами, які фіксувались на вестибулярній поверхні зубів за допомогою клейових композицій (цементів), уперше описану H. Baurmash у 1988 р. [7]. Згодом її представлено у вигляді результатів віддалених клінічних спостережень, які включали лікування 127 пацієнтів з переломами НЩ та коміркового відростка, вивихами зубів із використанням стандартної стрічкової шини Lorenz Surgical (США) [8]. Алґоритм проведення запропонованої методики включав відповідне анестезіологічне забезпечення, мануальну репозицію кісткових фраґментів, адаптацію назубної стрічкової шини із зачіпними петлями, її фіксацію до вестибулярних поверхонь зубів за допомогою цементу світлового тверднення та міжщелепну іммобілізацію з використанням еластичної ґумової тяги або ліґатурного зв'язування. Фіксувальний пристрій видаляли спеціальними ортодонтичними щипцями, відтак поверхню емалі очищали від залишків цементу та полірували.

Методику рекомендовано використовувати в таких випадках:

- одинарні переломи НЩ в межах зубного ряду без значного зміщення кісткових фраґментів;
- переломи коміркового відростка щелеп;
- повні та часткові вивихи зубів;
- необхідність іммобілізації НЩ за певних розладів скронево-нижньощелепного суглоба;
- потреба у фіксації оклюзійного співвідношення під час проведення ортоґнатичних і реконструкційних втручань;
- проведення операційного з'єднання кісткових фраґментів з метою забезпечити необхідну репозицію кісткових фраґментів перед фіксацією міні-пластин тощо.

Застосування власне незнімної ортодонтичної техніки системи Leibinger (Німеччина) для здійснення передопераційної фіксації кісткових фраґментів та міжщелепної іммобілізації описано в праці данських учених [10] у 1990 р. Методика фіксації системи до поверхні зубів, аналоґічна до тих, що застосовуються в ортодонтичній практиці, включала підбір і адаптацію необхідного фраґмента ортодонтичної титанової стрічкової шини, протравлювання та висушування вестибулярної поверхні зубів, приклеювання шини акриловим цементом. Згодом зачіпні петлі шини на обох щелепах з'єднували за допомогою еластичної тяги або дротяної ліґатури.

З-поміж основних переваг методу автори виокремлювали швидкість проведення маніпуляції, відсутність потреби в місцевому знечуленні, можливість використання за умов тимчасового та постійного прикусів, полегшення гігієнічного догляду за порожниною рота, мінімізацію пошкодження рук оператора гострими елементами.

У 1993 р. A.T. Smith [11] описав методику тимчасової міжщелепної іммобілізації з використанням модифікованої ортодонтичної дуги та еластомерного ортодонтичного ланцюжка, яка відрізнялася від описаних вище тим, що після фіксації назубних дуг до поверхні зубів здійснювали «зв'язування» щелеп еластомерним неперервним ланцюжком, який широко застосовується в ортодонтичній практиці для переміщення окремих зубів прикладанням до них відповідної тяги. Методика давала змогу забезпечити спрямовану тягу кісткових фраґментів та їх компресію за допомогою ланцюжків різної сили, а також їх скручування навколо своєї осі.

Оцінивши власні результати використання елементів незнімної ортодонтичної техніки у 22 пацієнтів із травматичними переломами НЩ, можемо стверджувати, що у всіх випадках вони були задовільні. Середній термін міжщелепної іммобілізації становив 19 ± 2 доби. В усіх пацієнтів на час зняття фіксувальних пристроїв клінічно та рентґенолоґічно спостерігались ознаки консолідації кісткових фраґментів. У жодного не порушено прикус. У поодиноких випадках спостерігалось «відклеювання» брекетів від поверхні зуба, яке вимагало повторної їх фіксації фотополімерним матеріалом, що не вплинуло на результати лікування. Не було скарг пацієнтів щодо

утрудненого гігієнічного догляду за порожниною рота й ортодонтичною системою.

Як приклад успішного використання елементів незнімної ортодонтичної техніки у пацієнта з травматичними переломами НЩ наведено клінічне спостереження. Хворий Г., 1989 р. н., іст. хв. № 18380. 8.08.2012 р. на підставі клінічно-рентгенологічного обстеження поставлено діагноз «Травматичний відкритий двобічний перелом НЩ: у ділянці кута зліва та підборідної ділянки справа, без зміщення фрагментів (побутова травма)» (рис. 1). 9.08.2012 р. під місцевою анестезією проведено операцію репозиції та фіксації кісткових фрагментів НЩ з використанням брекет-системи та гумових кілець (рис. 2). Післяопераційний період перебігав без ускладнень. На контрольній ортопантомограмі через 20 діб після операції лінії перелому практично не візуалізувались (рис. 3). Під час бімануальної пальпації рухомості кісткових фрагментів не виявлено, констатовано повне відновлення прикусу (рис. 4). Після зняття брекет-системи проведено полірування вестибулярних поверхонь зубів і призначено ремінералізуюче лікування.

Рис. 1. Ортопантомограма хворого Г., 1989 р.н., іст. хв. №18380, під час шпиталізації.

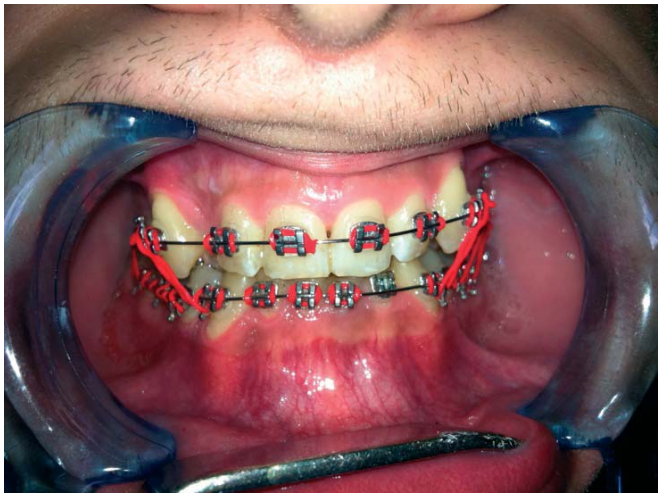

Рис. 2. Внутрішньоротовий вигляд із фіксованими брекетами в межах 16–26-го та 35–46-го зубів і косою гумовою тягою.

Рис. 3. Контрольна ортопантомограма через 20 діб після втручання.

Рис. 4. Стан прикусу на час зняття брекет-системи.

Висновки. Узагальнюючи результати ретроспективного аналізу фахової літератури, а також описаний вище і попередній [1–6] власний досвід щодо застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки для фіксації кісткових фрагментів за умов травматичних переломів нижньої щелепи, можна стверджувати, що запропонований метод консервативно-ортопедичного лікування, незважаючи на доволі вузький спектр клінічно-рентгенологічних критеріїв, які були б підставою для його застосування, створює вагому альтернативу існуючим методам міжщелепної фіксації.

Міжщелепна іммобілізація за допомогою брекет-систем, за умов дотримання пацієнтом протоколу лікування, дає змогу в стислий термін відновити анатомічний і функціональний статус нижньої щелепи, а завдяки принципово іншому розташуванню фіксувальних елементів значно полегшує гігієнічний догляд за порожниною рота та майже не впливає на стан пародонта, не вимагає місцевого знечулення, не спричиняє больових відчуттів, дає змогу індивідуалізувати використання окремих груп зубів для рівномірного розподілу оклюзійного навантаження або навпаки – корекції оклюзійного співвідношення завдяки застосуванню спрямованої гумової тяги.

Список літератури

1. Варес Я. Е. Сучасні методи міжщелепної іммобілізації. Теорія і практика / Я. Е. Варес, Т. А. Філіпська, А. В. Філіпський, О. М. Луночкіна. – Львів : Галдент, 2010. – 32 с. (Vares Ya. Modern methods of intermaxillary immobilization. Theory and practice / Ya. Vares, T. Filipska, A. Filipsky, O. Lunochkina. – Lviv : Galdent, 2010. – 32 p.).
2. Варес Я. Е. До проблеми міжщелепного шинування при проведенні остеосинтезу нижньої щелепи міні-пластинами / Я. Е. Варес // Новини стоматології. – 2007. – № 4 (53). – С. 71–75 (Vares Ya. To the problem of intermaxillary splinting in cases of mandibular miniplate osteosynthesis / Ya. Vares // Novyny Stomatologiyi. – 2007. – N 4 (53). – P.71–75).
3. Пат. 83216U Україна, МПК A 61 B 17/56, A 61 C 7/32. Спосіб лікування переломів нижньої щелепи / Варес Я. Е., Медвідь Ю. О., Чегринець Н. В. – № u 201303888; заявл. 29.03.2013; опубл. 27.08.2013, Бюл. № 16 (Pat. 83216U Ukraine, MPK A 61 B 17/56, A 61 C 7/32. A method of treatment of mandibular fractures / Vares Ya. E., Medvid Yu. O., Chegrynec N. V. – N u 201303888; decl. 29.03.2013; publ. 27.08.2013, Bull. N 16).
4. Пат. 83217U Україна, МПК A 61 B 17/56, A 61 C 7/32. Спосіб міжщелепної фіксації при переломах нижньої щелепи / Варес Я. Е., Медвідь Ю. О., Чегринець Н. В. – № u201303889; заявл. 29.03.2013; опубл. 27.08.2013, Бюл. № 16 (Pat. 83217U Ukraine, MPK A 61 B 17/56, A 61 C 7/32. A method of intermaxillary immobilization in cases of mandibular fractures / Vares Ya. E., Medvid Yu. O., Chegrynec N. V. – N u201303889; decl. 29.03.2013; publ. 27.08.2013, Bull. N 16).
5. Варес Я. Е. Порівняльна оцінка способів тимчасової міжщелепної іммобілізації / Я. Е. Варес, Н. В. Чегринець, Ю. О. Медвідь // Проблеми, досягнення, перспективи медичних наук : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Одеса : Південна фундація медицини, 2012. – С. 44–46 (Vares Ya. Comparative assessment of methods of temporary intermaxillary immobilzation / Ya. Vares, N. Chegrynec, Yu. Medvid // Problems, Achievments, Perspectives of Medical Sciences : Mater. Intern. Sci. Pract. Conf. – Odessa : Southern Medical Foundation, 2012 . – P. 44–46).
6. Варес Я. Е. Порівняльна оцінка стану гігієни ротової порожнини і тканин пародонта у хворих з переломами нижньої щелепи за умов різних методів міжщелепної фіксації / Я. Е. Варес, Н. В. Чегринець, Ю. О. Медвідь // Матеріали 14-го Конгресу СФУЛТ. – Донецьк ; Київ ; Чикаго, 2012. – С. 329–330 (Vares Ya. Comparative assessment of oral cavity and periodontium hygiene state in patients with mandibular fractures in cases of different methods of intermaxillary fixation // Ya. Vares, N. Chegrynec, Yu. Medvid // Mater. XIV Congr. WFUDS. – Donetsk ; Kyiv ; Chicago, 2012. – P. 329–330).
7. Baurmash H. Direct bonding of arch bars in the management of maxillomandibular injuries / H. Baurmash, D. Farr, M. Baurmash // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1988. – Vol. 46. – P. 813–815.
8. Baurmash H. Bonded arch bars in oral and maxillofacial surgery / H. Baurmash // Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol. – 1993. – Vol. 76. – P. 553–556.
9. Behbenahi F. Perceived effectiveness and side effects of intermaxillary fixation for diet control /F. Behbenahi, H. Al-Aryan, A. Al-Attar, N. Al-Hamad // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2006. – Vol. 35, N 7. – P. 618–623.
10. Sindet-Pedersen S. Intermaxillary fixation of mandibular fractures with bracket-bar / S. Sindet-Pedersen, J. Jensen // J. Craniomaxillofac. Surg. – 1990. – Vol. 18. – P. 297–298.
11. Smith A. T. The use of orthodontic chain elastic for temporary intermaxillary fixation / A. T. Smith // Brit. J. Oral Maxillofac. Surg. – 1993. – Vol. 31. – P. 250–251.
12. The Use of an Intermaxillary Fixation Screw for Mandibular Setback Surgery / K. Ueki, K. Marukawa, M. Shimada [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 65. – P. 1562–1568.

Стаття надійшла до редакції журналу 12 червня 2016 р.

Використання ортодонтичної брекет-системи як спосіб міжщелепної фіксації за умов травматичних переломів нижньої щелепи: ретроспективний аналіз літератури; власний досвід

Я. Е. Варес, Н. В. Чегринець

Міжщелепна фіксація – важлива й невід'ємна складова лікування хворих із травматичними пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД), яка забезпечує оптимальний контакт оклюзійних поверхонь і може використовуватись як у варіанті самостійного консервативно-ортопедичного лікування, так і у вигляді обов'язкового супроводу хірургічної фіксації (остеосинтезу) кісткових фрагментів щелеп у разі їх травматичних пошкоджень. Вагомими недоліками існуючих методів міжщелепного шинування, зокрема, назубних дротяних шин, а також лігатурного зв'язування зубів є їх різко негативний вплив на тканини пародонта, низька гігієнічність, нерівномірність розподілу навантаження жувальних м'язів, біль під час проведення маніпуляції, психологічний дискомфорт пацієнта, що зумовлює потребу пошуку альтернативних методів міжщелепної фіксації.

Бурхливий розвиток і впровадження у клінічну практику різноманітних ортодонтичних систем дали змогу екстраполювати показання до їх застосування з царини ортодонтії на інші стоматологічні медичні напрями, зокрема, у випадках травм ЩЛД.

У цьому науковому дослідженні наведена коротка історична довідка щодо еволюції застосування елементів незнімної ортодонтичної техніки в разі травм ЩЛД, узагальнено результати власного досвіду успішного

використання брекет-систем для фіксації кісткових фраґментів травматично пошкодженої нижньої щелепи у 22 пацієнтів, наведено клінічний приклад.

Ключові слова: незнімна ортодонтична техніка, брекет-система, міжщелепна фіксація, переломи нижньої щелепи.

The Employment of Orthodontic Bracket System as Method of Intermaxillary Fixation in Cases of Traumatic Mandibular Fractures: Retrospective Literary Review and Own Experience

Ya. Vares, N. Chegrynec

Introduction. Intermaxillary fixation is an important and inseparable constituent part of treatment of trauma patients which provides an adequate interocclusal relationship. It can be employed as a solely conservative modality for fracture treatment as well as obligatory assistance of jaw osteosynthesis in case of its traumatic injury. The essential drawbacks of the existing methods of intermaxillary fixation, particularly dental arch bars and ligatures, are negative influence on periodontium, complicated hygiene, non-balanced muscular loading, pain and psychological discomfort to the patient etc, which requires a search for alternative methods.

A stream development and inculcation to the clinical practice of various orthodontic systems in recent decades allow extrapolating the indications for their employment from orthodontics to other dental directions, especially maxillofacial traumatology.

The **purpose of the study** is a retrospective analysis with clarification of historical aspects and generalization of own experience of employment of non-removable orthodontic technique (bracket system) for fixation of bone fragments in cases of traumatic mandibular fractures.

Materials and research methods. Since 2012 in the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of The Danylo Galytsky LNMU 57 patients (men - 45, women – 12; age 18 - 45) with traumatic mandibular fractures were examined and treated surgically (control group, 35 patients) and conservatively (main group, 22 patients).

In all patients of the main group the intermaxillary fixation was carried out using the elements of non-removable orthodontic technique - brackets VictoryÒ with hooks (specification 0° TQ, 0° ANG, 022) (3M Unitek, USA), which were fixed on teeth according to standard protocol, including acid enamel etching, employment of adhesive, fixation of brackets with light-curing composite). Later the hooks of opposite brackets were joined together by elastic rubber rings in proper occlusal relationship. Control inspection of patients was carried out on 1, 3, 7, 14, 21, 30, 60 and 90 days post-operatively.

Results. The obtained results of employment of non-removable orthodontic elements (brackets) for bone fragments fixation in 22 patients with traumatic mandibular fractures were evaluated by us as satisfactory. The mean period of intermaxillary fixation was 19 ± 2 days. On that time clinical and roentgenological signs of fracture consolidation were observed in all patients and there were no occlusal disturbances in any case as well as other complications except of unglue of brackets from the teeth surface. There were no patients' complaints regarding laboured oral hygiene and service of orthodontic appliance. Positive results of investigation are confirmed by the demonstration and description of a clinical case.

Conclusions. Summarizing the results of a brief retrospective literary analysis as well as our own clinical experience it could be asserted that employment of elements of non-removable orthodontic technique (bracket system) for fixation of bone fragments in cases of traumatic mandibular fractures creates a serious alternative to the existing methods of an intermaxillary fixation. The proposed method allows to re-establish an adequate anatomical and functional status of the mandible in short terms, facilitates oral hygienic maintenance, requires no local anaesthesia and is suitable for both balanced occlusal loading distribution and, oppositely, correction of occlusal relationship by means of directed elastic pull.

Keywords: non-removable orthodontic technique, bracket system, intermaxillary fixation, mandibular fractures.

УДК 616.36–004–06:(616.24–008.4+616.149–008.341.1)]–07

М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, О. П. Фаюра
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Вміст деяких гуморально-метаболічних вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому

Вступ. Поширення цирозу печінки (ЦП), зростання захворюваності серед молодого працездатного населення, а також визнання найчастішою причиною летальності серед непухлинних захворювань орґанів травлення надає особливого значення своєчасній діаґностиці та лікуванню ЦП і його синтропічних коморбідних уражень.

Останнім часом значно розширилися знання про етіологію і патоґенетичні основи морфологічних змін у паренхімі печінки й асоційовані з ними синдроми, насамперед – синдром портальної гіпертензії з наростанням змін у печінковій циркуляції, що функціонально виявляються підвищенням судинного тонусу та порушенням вазорелаксації, анатомічно – синусоїдним ремоделюванням та капіляризацією, анґіоґенезом, венозним тромбозом, які провокують підвищення печінкового судинного опору. Зміни кровообігу, які супроводжують ЦП, є основою не лише портальної гіпертензії та її характерних ускладнень, але й порушення кровоплину майже в усіх орґанах, у тому числі й легенях, із виникненням у них важких патологічних змін, які мають у такому випадку причинно-наслідковий зв'язок зі ступенем підвищення тиску у ворітній системі печінки [2, 3].

Ці небезпечні легеневі ускладнення хронічних захворювань печінки намагались діаґностувати й описати ще понад 100 років тому. У 1884 р. австрійський лікар M. Fluckiger [8] виявив зв'язок між ураженнями печінки та легень, спостерігаючи за хворою із цирозом, ціанозом і симптомом «барабанних паличок». І лише в 1977 р. шведські дослідники вперше ввели термін «гепатопульмональний синдром» (ГПС) для відображення артеріальної гіпоксемії, що виникає майже у третини хворих на ЦП без супутніх захворювань серцево-судинної та дихальної систем [2, 11].

Під ГПС розуміють дефект артеріальної оксиґенації, який виникає в результаті низького вентиляційно-перфузійного співвідношення внаслідок розширення капілярів (вентиляція з надмірною перфузією) і анатомічного шунтування через прямі артеріовенозні шунти (перфузія без вентиляції). Згідно з опублікованими результатами різних авторів, частота ГПС коливається від 4,0 до 80,0 %. Таку розбіжність можна пояснити недостатністю стандартизації діаґностичних критеріїв [1, 2, 6, 9].

Патоґенез ГПС ще достеменно не вивчений. Експериментальні та клінічні дослідження доводять, що основну роль відіграє легенева гіперпродукція оксиду азоту (NO) і монооксиду вуглецю, під впливом яких відбувається різка вазодилятація, посилюється судинна проникність, виникає набряк із наступною запальною реакцією [2, 3, 5]. Описані й інші молекулярні механізми розширення судин, незалежні від NO, а саме: ферментативне утворення оксиду вуглецю через збільшення експресії гем-оксиґенази-1 та стимулювання кальційактивованих калієвих каналів через ендотеліальне похідне – гіперполяризувальний чинник, вплив цитокінів, зниження чутливості рецепторів судин до впливу вазоконстрикторів, до чого призводить порушення стану кислотно-основної рівноваги (КОР), потрапляння у кров ендотоксинів, у тому числі й туморнекротизувального фактора α (TNF-α) [10].

З'ясування патоґенетичних механізмів виникнення ГПС, із огляду на малосимптомність проявів, несприятливий перебіг, високу частоту як причини смерті хворих на ЦП, є важливим завданням сучасної гепатології і допомогло б діаґностувати його ще на ранніх стадіях, запобігти наростанню важкості, застосувавши адекватні патоґенетично обґрунтовані лікарські засоби.

Мета дослідження. Визначити вміст деяких вазоактивних гуморально-метаболічних чинників, а саме: ендотелійзалежних (циклічний ґуанозинмонофосфат, ендотелін-1, туморнекротизувальний фактор α), показників ренін-альдостеронової системи (ренін, альдостерон), натрійуретичного гормону в крові хворих на цироз печінки та з'ясувати їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ГПС у дослідження залучено 80 хворих [23 жінки (28,75 %) і 57 чоловіків (71,25 %) віком від 27 до 67 років], які лікувалися у Львівському обласному гепатологічному центрі в 2012–2015 рр. Патологічний процес у печінці був різного ґенезу. У більшості обстежених із ЦП дослідної ґрупи (ДҐ) (54 пацієнти – 67,5 %) виявлено ЦП моноетіологічного ґенезу, зокрема алкогольного, у 26 пацієнтів (32,5 %) – змішаного, в тому числі комбінованого «В»- і «С»-вірусного – у 8 (10,0 %), поєднаного – у 18 пацієнтів (22,5 %). До контрольної ґрупи увійшли 15 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю.

Пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх орґанів і систем відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим ґастроентерологічного профілю», наказу № 433 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»», наказу № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Додатково визначали: наявність і ступінь інспіраторної задишки, платипное – посилення задишки під час зміни положення тіла з горизонтального у вертикальне, виникнення якого зумовлене тим, що судини у хворих із ГПС розширюються переважно в нижніх відділах легень і тиск кисню в артеріальній крові в положенні стоячи знижується (в нормі не спостерігається); наявність ціанозу; зміни дистальних фаланґ пальців за типом «барабанних паличок» та «годинникових скелець»; появу «судинних зірочок» як прояв системної вазодилятації; ступінь насичення капілярної крові киснем у положеннях стоячи та лежачи, вважаючи значимим його зниження на 2,0 % і більше під час зміни положення тіла; хвилинний об'єм крові – показник часу насичення крові киснем.

Лабораторні показники, які взято до уваги, відображають функціональний стан легень, утворення спонтанних легеневих артеріовенозних шунтів із поглибленням циркуляційно-гіпоксичних розладів, а також порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення у хворих із ГПС, які наростають у відповідь на декомпенсацію захворювання. Характеризуючи анатомічний субстрат ураження легень у хворих на ЦП – розкриття артеріовенозних шунтів, застосовували показник альвеолярно-артеріального ґрадієнта за киснем, у нормі <50,0 мм рт. ст., величина якого залежить від об'єму венозної крові під час шунтування «справа наліво», ступеня нерівномірності вентиляційно-перфузійних відношень і парціального тиску кисню (PO_2) у змішаній венозній крові. Величина PO_2, своєю чергою, залежить від серцевого викиду, використання орґанізмом кисню і концентрації гемоґлобіну. Показники ґазового складу крові: парціальний тиск вуглекислого ґазу (PCO_2) – у нормі 46,0–58,0 мм рт. ст., PO_2 – у нормі 37,0–42,0 мм рт. ст., загальний вміст кисню, що дорівнює сумі не лише зв'язаного з гемоґлобіном, а й розчиненого в плазмі O_2, – у нормі 15,0–23,0 об.%, загальний вміст CO_2 ммоль/л – у нормі 21,0–27,0 ммоль/л.

Проте інтеґральним показником ґазообміну і транспорту кисню вважалося значення насичення крові киснем, який точно відображає співвідношення між оксигемоґлобіном і кислотною ємкістю крові, та дає змогу визначити ступінь дихальної недостатності різного ґенезу (в нормі 70,0–76,0 %). Брали до уваги і залежність рівня оксиґенації крові від її здатності переносити кисень, а це, своєю чергою, від стану її КОР, зміна якого також є причиною виникнення ГПС. Відомо, що однією з умов існування живого орґанізму є підтримання сталості внутрішнього середовища, що залежить від цілої низки параметрів, у тому числі й від концентрації йонів водню, тобто значення pH крові. Підтримання pH крові в нормі забезпечують буферні системи орґанізму, найбільш ємкісною із яких є бікарбонатна, що складається зі слабкої вугільної кислоти та її солей – бікарбонатів. Для оцінки стану буферних систем і визначення причини зсуву КОР використовували такі показники: бікарбонат (HCO_3), що дає змогу оцінити вміст бікарбонатів у сироватці крові хворого (в нормі 24,0–28,0 ммоль/л); стандартний бікарбонат, який оцінює вміст HCO_3 у крові за стандартних умов – (у нормі 22,0–26,0 ммоль/л); надлишок основ у крові (у нормі -3,0 ± 3,0 ммоль/л); надлишок основ у позаклітинній рідині (у нормі -3,0 ± 3,0 ммоль/л).

Враховували також результати спірометрії, а саме – показники життєвої ємкості легень (ЖЄЛ) та хвилинного об'єму дихання (ХОД). ЖЄЛ – це максимальний об'єм повітря, який можна видихнути після глибокого вдиху (відхиленням від норми вважають його зниження на 15,0–20,0 % від належного значення). ХОД – основний показник вентиляції легень, який показує об'єм повітря, що вентилюється у легенях за 1 хв у спокої (в нормі коливається від 6,0 до 8,0 л/хв) та збільшується у разі порушення легеневої вентиляції або дифузії O_2 через альвеолярно-капілярну мембрану. Вивчали й результати оглядової рентґенографії орґанів грудної клітки – локальний і дифузний пневмосклероз, комп'ютерної томографії – локальне або дифузне розширення легеневих судин, перфузійного

сканування легень із використанням міченого ^{99}Technetium альбуміну, який у нормі поглинається легеневими судинами на 95,0 %, а за наявності внутрішньолегеневих шунтів включається у системну циркуляцію і визначається в інших орґанах.

Для діаґностики ступеня важкості ГПС у хворих на ЦП, тобто ґрадації балів, розроблено спеціальні анкети ранжування експертних оцінок, у яких кожному показнику надано ранґ і присвоєно певну кількість балів для опрацювання отриманої інформації методом багатофакторного дискримінантного аналізу. На основі експертних оцінок ($p < 0,001$) в оцінюванні ступеня важкості ГПС у пацієнтів із ЦП (коефіцієнт конкордації 0,81; значущість визначена за критеріями Р. Е. Фішера), зафіксовано: у випадку 6–21 бала – ГПС I ступеня, 22–43 бали – ГПС II ступеня, 44–103 бали – ГПС III ступеня. Створена нами комп'ютерна проґрама «Гепатопульмональний синдром», яка передбачає вибір показників із наступним підрахунком балів, дала змогу оптимізувати роботу з мінімальними затратами часу. За таким принципом усіх пацієнтів стратифіковано на три ґрупи: до першої ґрупи (ГПС I ступеня) увійшло 28 осіб (35,0 %), до другої (ГПС II ступеня) – 31 (38,8 %), до третьої (ГПС III ступеня) – 21 (26,3 %).

Для досягнення мети дослідження усім пацієнтам визначено рівні деяких ендотелійзалежних вазоактивних речовин у плазмі крові, одна з яких циклічний ґуанозинмонофосфат (цҐМФ, cGMP) (тестовий набір Assay Designs Correlate – EIA cyclic GMP (виробництва США). За його величиною рекомендується оцінювати ендотелійзалежну вазодилятацію, оскільки основний вазодилятатор – NO є нестійкою сполукою зі швидким періодом напіврозпаду, а механізм його дії полягає у розширенні судин за допомогою стимуляції ґуанілатциклази з утворенням cGMP у гладеньких м'язах судин. Синтез NO та вазодилятацію стимулює і TNF-α, який регулює експресію ключового ферменту біосинтезу BH_4 [10]; цьому сприяє також експресія ендотелінових рецепторів типу B_1, які індукують NO-синтетазу [3, 9]. Концентрацію TNFα визначали тестовим набором ELISA (виробництва Франції), ендотеліну-1 (Е-1), як основного вазоконстриктора, – тестовим набором ІФА (виробництва США).

Порушення системного кровообігу у хворих на ЦП зі зниженням артеріального тиску та зменшенням об'єму циркулюючої крові, компенсаторне посилення впливу симпатоадреналової системи, зменшення вмісту йонів Na^+ призводить до активації ренін-альдостеронової системи. Ренін вважається основним ферментом, за участю якого відбувається низка важливих реакцій – перетворення анґіотензиноґену, який синтезується у печінці, на анґіотензин-1 (АТ), далі анґіотензинперетворювальний фермент перетворює його на активний судинний чинник – АТ II, дія якого опосередкована через два підтипи рецепторів. Активація AT_1-рецепторів зумовлює вазоконстрикцію, стимуляцію секреції альдостерону, а AT_2-рецепторів – вазодилятацію. Тому для діаґностики стану ренін-альдостеронової системи доцільно визначати рівні реніну та альдостерону. Для цього використовували тестові набори ІФА BioTekInstruments (виробництва США).

Вазодилятації судин сприяє і натрійуретичний пептид, унаслідок безпосередньої дії на їх м'язовий шар, що є альтернативним стосовно NO механізмом, а також пригнічує потенційоване АТ II виділення Е-1 і перебуває у контрреґуляційній взаємодії із норадреналіном. Його вміст у плазмі крові визначали тестовим набором ІФА BioTekInstruments (США).

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в проґрамі Excel із використанням описової статистики і t-критерію Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета) для порівняння вибірок із нормальним розподілом. Отримані результати представляли у вигляді M ± m, *n* – кількість обстежених пацієнтів у ґрупі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що наростання важкості ЦП супроводжується формуванням синтропічних коморбідних уражень, які мають, у такому випадку, причинно-наслідковий зв'язок зі ступенем підвищення тиску у ворітній системі печінки, оскільки патоґенетичними механізмами таких порушень у дихальній системі є відкриття легеневих артеріовенозних шунтів та прекапілярно-капілярна дилятація унаслідок дисбалансу між вазоактивними речовинами [3, 5, 9]. Тому визначали рівні деяких вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у крові хворих на ЦП з ГПС і вивчали кореляційні зв'язки зі ступенем його важкості (таблиця, рис. 1–8).

Вазоактивні гуморально-метаболічні показники у крові хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому

№ з/п	Показник	Референтні значення (РЗ); M ± m	ДҐ; *n* = 80, M ± m	Ступені ГПС			Достовірність, *p*			
				I; *n* = 28, M ± m	II; *n* = 31, M ± m	III; *n* = 21, M ± m	ДҐ vs РЗ	I vs II	I vs III	II vs III
1	cGMP, нмоль/мл	27,2 ± 2,2	72,9 ± 2,2	63,0 ± 2,9	71,7 ± 3,4	85,3 ± 3,7	<0,001	<0,05	<0,001	<0,01
2	TNF-α, пг/мл	17,4 ± 0,8	29,5 ± 6,8	7,7 ± 1,9	20,0 ± 9,1	53,9 ± 15,9	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05
3	Е-1, пг/мл	2,6 ± 0,1	8,3 ± 1,1	3,0 ± 1,5	7,6 ± 2,0	13,0 ± 2,1	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05
4	Ренін, нг/мл	21,4 ± 4,3	186,4 ± 22,0	55,0 ± 21,8	182,5 ± 27,4	347,2 ± 45,8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
5	Альдостерон, нг/мл	29,0 ± 3,7	430,1 ± 41,3	176,1 ± 34,9	371,9 ± 41,9	812,3 ± 81,8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
6	Натрійуретичний пептид, пг/мл	109,0 ± 3,7	630,6 ± 83,6	212,4 ± 41,3	527,1 ± 73,0	1270,7 ± 223,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

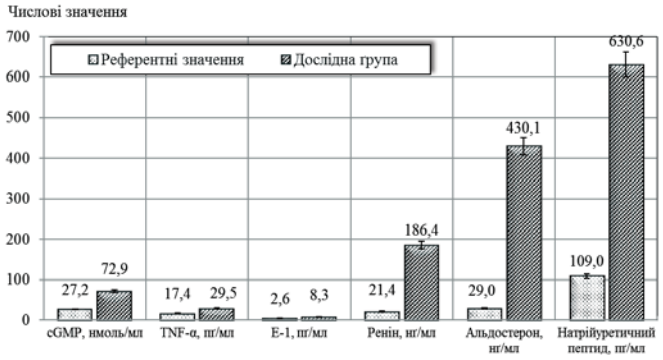

Рис. 1. Вазоактивні гуморально-метаболічні показники у крові хворих на цироз печінки з гепатопульмональним синдромом порівняно з референтними значеннями.

За результатами нашого дослідження, рівень cGMP у хворих на ЦП з ГПС становив 72,9 ± 2,2 нмоль/мл, що достовірно ($p < 0,001$) вище, ніж РЗ (27,2 ± 2,2 нмоль/мл), і свідчить про наявність у осіб ДҐ в крові значної кількості NO, який, як уже згадувалося, відіграє основну роль у виникненні дихальних розладів у хворих на ЦП та відповідає за вазодилятацію і сповільнену гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію [1–3, 9].

Величина TNF-α також була достовірно вищою ($p < 0,05$) в осіб ДҐ (29,5 ± 6,8 пг/мл) порівняно з РЗ (17,4 ± 0,8 пг/мл), що може бути наслідком кишкової ендотоксемії і надмірної його продукції альвеолярними макрофагами, а також активації прозапальних цитокінів.

Посиленому виділенню NO сприяє і збільшення синтезу E-1. Хоча його вважають потужним вазоконстриктором, який синтезується ендотеліальними клітинами та є локальним паракринним і автокринним регулятором судинного тонусу. E-1 взаємодіє з вазоактивними медіаторами, в тому числі з NO через 2G- білки, з'єднані з мембраною (E_A та E_B-рецептори). Місцеве виділення E-1 у відповідь на різні стимули здебільшого аблюмінальне і тропне до E_A-рецепторів на гладеньком'язових клітинах судин, зумовлюючи їх скорочення та вазоконстрикцію. Менша частина локального пептиду виділяється люмінально (у просвіт судин), зумовлюючи автокринний вазодилятаторний ефект через збільшення активності NO-синтетази, а отже, і продукції NO, внаслідок дії на E_B-рецептори [7]. У хворих із ГПС виявлено достовірно ($p < 0,001$) вищий рівень E-1 (8,3 ±1,1 пг/мл) порівняно з нормальними показниками (2,6 ± 0,1 пг/мл).

Щодо стану ренін-альдостеронової системи, і рівень реніну у пацієнтів ДҐ (186,4 ± 22,0 нг/мл) був достовірно ($p < 0,001$) вищим, ніж РЗ (21,4 ± 4,3 нг/мл), і альдостерону – 430,1 ± 41,3 нг/мл, що значно вище порівняно з нормальними показниками (29,0 ± 3,7; $p < 0,001$). Наростання рівня реніну й альдостерону у хворих на ЦП за відсутності їх вазоконстрикторних впливів унаслідок втрати до них чутливості рецепторів судин є важливим маркером судинної дисфункції.

Величина іншого судинноактивного чинника – натрійуретичного пептиду у хворих із ГПС значно перевищувала (630,6 ± 83,6 пг/мл) РЗ (109,0 ± 3,7 пг/мл; $p < 0,001$), наслідком чого є різка вазодилятація судин через його дію на рецептори, що містяться у їх м'язовому шарі.

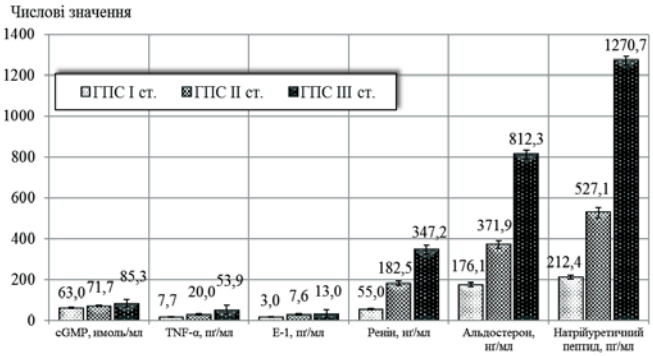

Рис. 2. Вазоактивні гуморально-метаболічні показники у крові хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому.

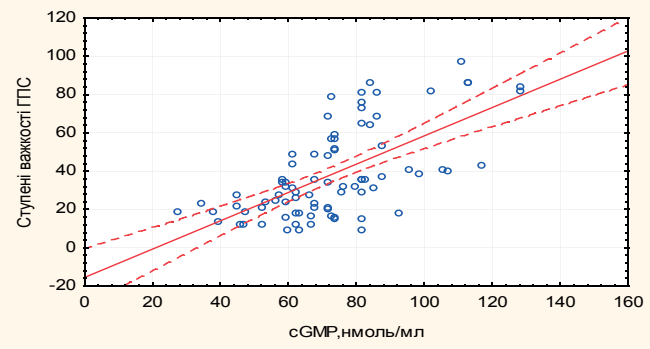

Рис. 3. Кореляційний зв'язок між рівнем cGMF і ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

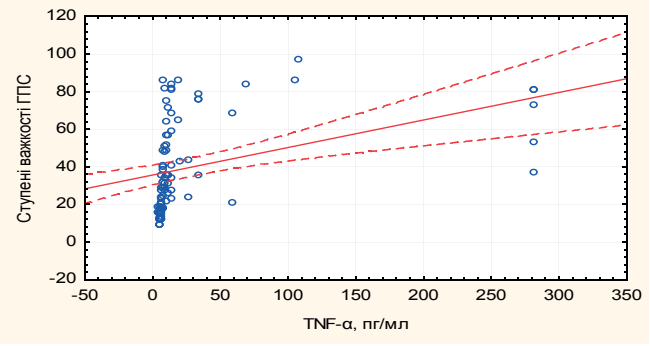

Рис. 4. Кореляційний зв'язок між рівнем TNF-α і ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

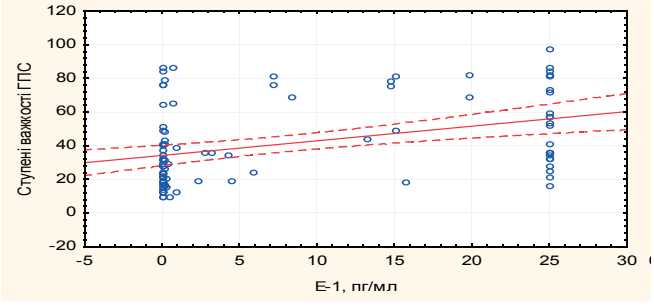

Рис. 5. Кореляційний зв'язок між рівнем E-1 і ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

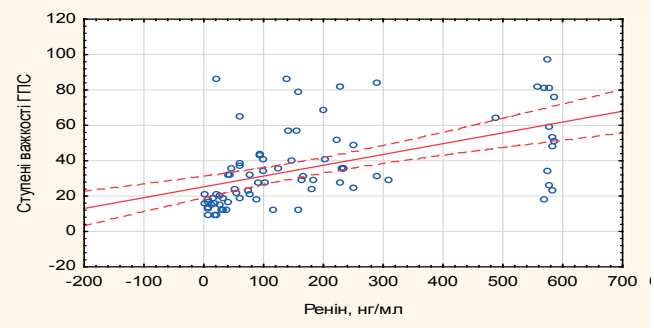

Рис. 6. Кореляційний зв'язок між рівнем реніну й ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

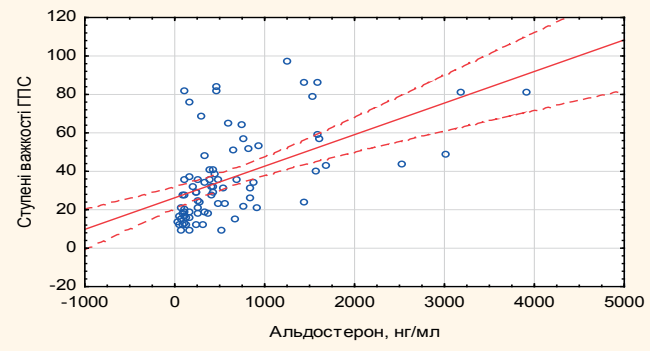

Рис. 7. Кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

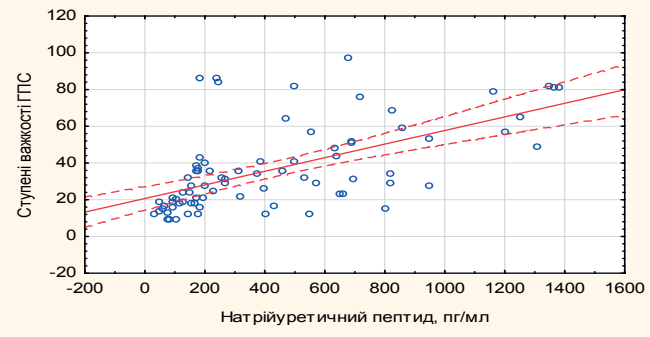

Рис. 8. Кореляційний зв'язок між рівнем натрійуретичного пептиду й ступенем важкості гепатопульмонального синдрому.

Дослідження показало, що рівень cGMP у хворих на ЦП із ГПС зростав із його декомпенсацією (r = 0,6; p < 0,05): у осіб із III ступенем становив 85,3 ± 3,7 нмоль/л, що достовірно вище, ніж у осіб із II (71,7 ± 3,4 нмоль/л; p < 0,01) і I (63,0 ± 2,9 нмоль/л; p < 0,001) ступенями, зі значимою різницею між ними (p < 0,05).

Спостерігалося також зростання рівня TNF-α із наростанням важкості ГПС (r = 0,4; p < 0,001). Його значення у хворих на ЦП з ГПС I ступеня було нижчим (7,7 ± 1,9 пг/мл) порівняно зі значеннями у хворих із II (20,0 ± 9,1 пг/мл) і III (53,9 ± 15,9 пг/мл; p < 0,01) ступенями, зі статистично значимою різницею між показниками у двох останніх ґрупах (p < 0,05).

Прямо пропорційно до важкості ГПС збільшувався і рівень Е-1 (r = 0,4; p < 0,001): у хворих із I ступенем його значення становило 3,0 ± 1,5 пг/мл, що статистично достовірно нижче, ніж у інших ґрупах – із II (7,6 ± 2,0 пг/мл; p < 0,05) і III (13,0 ± 2,1 пг/мл; p < 0,05) ступенями, з достовірною різницею між останніми значеннями (p < 0,05).

Між рівнем реніну й альдостерону, які характеризують стан ренін-альдостеронової системи, і важкістю ГПС виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили (r = 0,5; p < 0,001). У осіб із важким ГПС (III ступеня) рівень реніну був найвищим – 347,2 ± 45,8 нг/мл, у осіб із II ступенем – 182,5 ± 27,4 нг/мл і I ступенем – 55,0 ± 21,8 нг/мл, із підтвердженою статистично достовірністю між показниками у ґрупах (p < 0,001). Рівень альдостерону у пацієнтів ДГ з ГПС III ступеня становив 812,3 ± 81,8 нг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів із I (176,1 ± 34,9 нг/мл; p < 0,001) та II (371,9 ± 41,9 нг/мл; p < 0,01) ступенями, з достовірною різницею між двома останніми показниками (p < 0,001).

Посилення ураження легень у хворих на ЦП ДГ супроводжувалося зростанням рівня натрійуретичного пептиду (r = 0,6; p < 0,001). Його значення у хворих із ГПС I ступеня дорівнювало 212,4 ± 41,3 пг/мл, у осіб із II ступенем – 527,1 ± 73,0 пг/мл і в осіб із III ступенем – 1270,7 ± 223,5 пг/мл, зі статистичною різницею між показниками у ґрупах із ГПС I і II ступенів – p < 0,001, I і III ступенів – p < 0,001, II і III ступенів – p < 0,001.

У осіб ДГ виявлено NO-залежну вазодилятацію та компенсаторну активацію ренін-альдостеронової системи, ефект якої незначний, оскільки знижується чутливість рецепторів судин до впливу ендоґенних вазоконстрикторів унаслідок дефекту скорочувальної сигналізації на рівні субрецепторів, десенсибілізації (G-білок)-пов'язаних рецепторів і додаткового активування Ев-рецепторів, які мають вазодиляційні властивості [2, 3, 9]. Підвищений рівень натрійуретичного пептиду, який є фізіологічним антаґоністом АТ II, також чинить вазодилятаторний вплив унаслідок інгібування секреції реніну й альдостерону та прямого впливу на стінку судин.

Висновки. У хворих із гепатопульмональним синдромом рівні циклічного ґуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора α, ендотеліну-1, реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду були достовірно (p < 0,05) вищі порівняно з референтними значеннями. Тому їх можна розглядати як один із патоґенетичних механізмів його виникнення з активацією каскаду реакцій, наслідком яких є гіперпродукція оксиду азоту або ж прямого вазорелаксантного впливу через розслаблення гладеньком'язових клітин судинної стінки легеневих судин. Величина вазоактивних гуморально-метаболічних чинників прямо пропорційно залежить від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому, сприяючи прекапілярно-капілярній легеневій вазодилятації з парадоксальною реакцією рецепторів легеневих судин на вплив вазоконстрикторів, а тому можна вважати їх маркерами важкості ураження легень у хворих на цироз печінки.

Список літератури

1. Абдуллаев С. М. Гепатопульмональный синдром / С. М. Абдуллаев // Клиническая гепатология. – 2007. – № 2. – С. 43–46 (Abdullaev S. Hepatopulmonary syndrome / S. Abdullayev // Clinical Hepatology. – 2007. – N 2. – P. 43–46).
2. Абрагамович М. О. Гепатопульмональний синдром : особливості патогенезу, діагностики, клінічного перебігу та лікування / М. О. Абрагамович // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 10–13 (Abrahamovych M. Hepatopulmonary syndrome : features of the pathogenesis, diagnosis, clinical course and treatment / M. Abrahamovych // Ukrainian Medical Almanac. – 2010 – Vol. 13, N 5. – P. 10–13).
3. Криницька І. Я. Патогенетичні аспекти гепатопульмонального синдрому / І. Я. Криницька, І. М. Кліщ, М. І. Куліцька // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 1. – С. 13–17 (Krynytska I. Pathogenetic aspects of hepatopulmonary syndrome / I. Krynytska, I. Klishch, M. Kulitska // Bulletin of the Problems of Biology and Medicine. – 2011. – N 1. – P. 13–17).
4. Прибылов С. А. Дисфункция миокарда у больных циррозом печени : клиническое значение предшественника мозкового натрийуретического пептида / С. А. Прибылов // Кардиология. – 2006. – Т. 7. – С. 67–72 (Pribylov S. Myocardial dysfunction in patients with liver cirrhosis: clinical significance of brain natriuretic peptide precursor / S. Pribylov // Cardiology. – 2006. – Vol. 7. – P. 67–72).
5. Различные варианты поражения легких при циррозе печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 9–12 (Different variants of pulmonary lesions in case of liver cirrhosis / T. Kalacheva, G. Chernyavskaya, E. Beloborodova [et al.] // Siberian Journal of Medicine. – 2010. – N 1. – P. 9–12).
6. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates / B. J. Kim, S. C. Lee, S. W. Park [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 4, N 94. – P. 525–528.
7. Fallon Michael B. MD Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease / Michael B. Fallon // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 138–142.
8. Fluckiger M. Vorkommen vontrom melschlagel formigen finger-andphalengen ohne chronische veranderungen an der lungen oder am herzen / M. Fluckiger // Wien Med. Wschr. – 1884. – Vol. 34. – P. 1457.
9. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences / P. Schenk, V. Fuhrmann, C. Madl [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 6, N 51. – P. 853–859.
10. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Ai-Rong Su [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 47. – P. 6385–6395.
11. Is hypoxemia in cirrhotic patients due to functional ″hepatopulmonary syndrome″ / L. S. Ericksson, C. Soderman, J. Wahren [et al.] // J. Hepatol. – 1988. – Vol. 1, suppl. 1. – P. 12.

Стаття надійшла до редакції журналу 12 червня 2016 року

Вміст деяких гуморально-метаболічних вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому

М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, О. П.Фаюра

Визначено вміст деяких гуморально-метаболічних чинників у крові хворих на цироз печінки з гепатопульмональним синдромом з метою з'ясування їх ролі в патоґенезі його виникнення. За рандомізованим принципом залучено 80 хворих на цироз печінки, з попередньою стратифікацією за наявністю гепатопульмонального синдрому; їх поділено на три ґрупи залежно від ступеня його важкості. Отримані результати показали, що рівні циклічного ґуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора α, ендотеліну-1, реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду в досліджуваній ґрупі хворих достовірно вищі ($p < 0,05$) порівняно з референтними показниками, а зростання їх вмісту прямо пропорційно залежить від ступеня важкості ураження легень, відображаючи ендотеліальну дисфункцію та порушення стану ренін-альдостеронової системи з виникненням внутрішньолегеневої вазодилятації та парадоксальною реакцією рецепторів легеневих судин на вплив вазоконстрикторів, що дає змогу розглядати їх як один із патоґенетичних механізмів виникнення гепатопульмонального синдрому.

Ключові слова: цироз печінки, гепатопульмональний синдром, вазоактивні гуморально-метаболічні чинники.

The Content of Some Humoral and Metabolic Vasoactive Factors in the Blood of the Cirrhotic Patients and Their Dependence on the Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree

M. Abrahamovych, S. Tolopko, O. Fayura

Introduction. The attempts of the different scientists to diagnose and describe dangerous pulmonary complications of chronic liver diseases were more than 100 years ago. So, in 1884, an Austrian doctor M. Fluckiger found a link between the liver diseases and lungs watching a patient with cirrhosis, cyanosis and symptom of "drumsticks." The term "hepatopulmonary syndrome" (HPS) was first proposed only in 1977 by a group of Swedish researchers to display the arterial hypoxemia that occurs in about 1/3 of the patients with liver cirrhosis (LC) without concomitant diseases of the cardiovascular and respiratory systems.

The elucidation of the pathogenic mechanisms of HPS, taking into account its unfavorable course, small amount of symptoms, high mortality is an important task of modern hepatology and would help to diagnose it at early stages, to prevent the severity increase, using adequate pathogenetically justified drugs.

The **aim** of our study was to determine the content of some humoral and metabolic vasoactive factors, namely the endothelium-dependent (cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1, tumor necrosis factor α), indices of the renin-aldosterone system (renin, aldosterone), natriuretic hormone in the blood of the cirrhotic patients and determine their dependence on the hepatopulmonary syndrome severity degree.

Materials and methods. Into the study there were involved 80 patients [23 women (28.75 %) and 57 men (71.25 %) aged 27 to 67 years old] with LC, in a randomized manner with preliminary stratification by the presence of HPS to achieve the aim. All of them were treated in Lviv Regional Hepatological Center for the period 2012-2015 years.

Taking into account the expert assessments of the chosen characteristic features of HPS in the assessing of its severity degree (concordance coefficient = 0.81; significance was defined due to R. Fischer's criteria), we found: in case of the values from 6 to 21 points - I degree HPS, 22-43 points - II degree HPS, 44-103 points - III degree HPS. Created by us computer program "Hepatopulmonary syndrome", which provides the selection of indices, followed by the calculation of points, helped to optimize the work with minimal time. According to this principle all the patients were stratified into three groups: the 1st group (I degree HPS) included 28 patients (35.0 %), the 2nd (I degree HPS) - 31 (38.8 %), the 3rd (I degree HPS) - 21 patients (26.3 %).

The levels of some endothelium-dependent vasoactive substances in the blood plasma, indices of renin-aldosterone system and natriuretic peptide contentwere identified in all these patients.

According to the **results** of our study there can be seen the tendency of the certain dynamics of vasoactive humoral and metabolic factors content changes in the blood of the patients with LC depending on the severity degree of HPS. The received results showed that the levels of cyclic guanosine monophosphate, tumor necrosis factor α, endothelin-1, renin, aldosterone, natriuretic peptide in the patients of the study group were significantly higher ($p < 0.05$) compared with the reference rates, and the growth of their content directly proportional depends on the severity degree of lung lesions, reflecting endothelial dysfunction and violations of renin-aldosterone system state with the appearance of intrapulmonary vasodilation and paradoxical response of the receptors of the pulmonary vessels to the influence of vasoconstrictors that allows us to consider them as one of the pathogenic mechanisms of the HPS.

Conclusions. In the patients with HPS the levels of cyclic guanosine monophosphate, tumor necrosis factor α, endothelin-1, renin, aldosterone, natriuretic peptide were significantly ($p < 0.05$) higher compared with the reference values which allows us to consider them as parts of the pathogenetic mechanisms of its appearance with the activation of cascade reactions resulting in the hyperproduction of nitric oxide or direct vasorelaxation influence through the relaxation of smooth muscle cells of the vascular wall of pulmonary vessels. The value of these vasoactive humoral and metabolic factors directly proportional depends on the HPS severity degree, contributing to pre-capillary-capillary pulmonary vasodilation with the paradoxical response of the receptors of the pulmonary vessels to the influence of vasoconstrictors, and therefore can be considered as markers of lung injury severity in patients with LC.

Keywords: liver cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, humoral and metabolic vasoactive factors.

УДК 616.6–006.6:616.14/.16]–076.4

С. В. Федевич
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Ультраструктурна орґанізація гемомікроциркуляторного русла світлоклітинного раку нирки різних ступенів диференціації

Вступ. У експериментальних дослідженнях за допомогою методу трансмісійної електронної мікроскопії виявлено, що початкова фаза пухлинного анґіоґенезу проходить на рівні капілярів і дрібних венул, прилеглих до новотвору [42]. В епітеліальних пухлинах людей анґіобластична стадія морфоґенезу внутрішньопухлинних судин включає перебудови в стінці вхідної судини, формування тяжів ендотеліальних клітин, які простягаються у бластому [6]. Термінальні ділянки тяжів ендотеліальних клітин вхідної судини, що містяться у периферійній частині пухлини, формують із таких клітин судинні бруньки. Ендотеліальні клітини судинних бруньок мають спрощену ультраструктурну будову, що зближує їх морфологічно з примордіальними ендотеліальними клітинами. Однак механізм репродукції судинних бруньок у системі епітеліальних пухлин не з'ясований. Автори праці [42] дослідили, що від судинних бруньок простягаються новоутворені судини в формі примітивних капілярів. Периферійні частини примітивних капілярів на стадії формування в них щілиноподібних просвітів уміщують депозити ШИК-позитивних речовин і прилягають до базальних мембран пухлинних клітин. У епітеліальних пухлинах виявлені безендотеліальні «судини», стінки яких сформовані тільки з пухлинних клітин. Виявлено, що внутрішньоклітинне судинне русло епітеліальних пухлин диференціюється переважно за венозним типом. Побутує думка, що судини в пухлинах майже не відрізняються від інших судин орґанізму-пухлиноносія [5, 6].

За допомогою методики цифрової селективної анґіоґрафії показано, що для пухлин за типом конвенційного (світлоклітинного) раку нирки (СКРН) характерна гіперваскуляризація. Вона найбільш «сприятливо» виражена у висодиференційованих пухлинах та є добрим прогнозом щодо результатів радикального хірургічного лікування [1]. Із застосуванням методу світлооптичної мікроскопії виявлено, що за наявності СКРН кількість судин мікроциркуляторного русла більша в пухлині, ніж у перитуморальній ділянці. У пухлинах із високим ступенем злоякісності кількість мікросудин зменшується з одночасним збільшенням сумарної площі поперечних перерізів судин [12]. Вважають, що ріст ракових пухлин і їх здатність до метастазування асоційовані з інтенсивним анґіоґенезом у пухлинних тканинах [2]. Взаємодія судин строми з клітинами мікрооточення пухлини не тільки призводить до росту, але й підтримує стовбурові пухлинні клітини та реґулює їх преметастатичний потенціал [3, 21].

Донедавна вважалося, що в пухлинах нові кровоносні судини утворюються головним чином через анґіоґенез, який стимулюється гіпоксією, ацидозом і запаленням [13, 22, 27]. У пухлинах дорослих орґанізмів також формуються кровосні судини de novo (васкулоґенез) за участі гематопоетичних клітин [37, 39]. Провідну роль у процесі васкулоґенезу відіграють ендотеліальні проґеніторні клітини, джерелами яких є кістковий мозок, мезенхімальні попередники, тканинні резидентні стовбурові клітини. В ушкоджених тканинах під час васкулоґенезу ендотеліальні проґеніторні клітини накопичуються, диференціюються в ендотеліальні клітини та формують розгалужену сітку, на якій, як на каркасі, відбувається анґіоґенез [8, 10, 20, 34]. Незважаючи на значні успіхи у вивченні ендотеліальних проґеніторних клітин, як популяції мононуклеарних клітин гематопоетичного та ендотеліального рядів, дискутується питання про те, які маркери найбільшою мірою виявляють їх істинні форми [25]. Утворене під час васкулоґенезу й анґіоґенезу мікроциркуляторне русло пухлини, на відміну від нормальних тканин, характеризується наявністю примітивних судин і ненормального мікросередовища [18]. Такий

стан пухлин супроводжується порушеним кровопостачанням, інтерстиціальною гіпертензією, гіпоксією, ацидозом [32]. Імуногістохімічно виявлено, що прилегла до кровоносних судин і пухлинних клітин основна речовина строми пухлин СКРН збагачена фактором росту ендотеліальних клітин, фібриногеном, фібрином. Звідси випливає, що активація ангіогенезу та коагуляції в пухлинах у разі СКРН тісно асоційовані [29, 40]. Відомо також, що впровадження нових стратегій, які ґрунтуються на поєднанні антиангіогенних і конвенційних циторедуктивних агентів лікування ракових хворих реалізовується через нормалізацію судинної мережі пухлин [16, 18, 21, 33]. Таким чином, виникає потреба в поглибленому дослідженні ультраструктури пухлин відповідно до ступенів ядерних характеристик [28]. Водночас немає робіт, які б у порівняльному плані характеризували ультраструктурну організацію мікросудин пухлин СКРН різних ступенів диференціації.

Мета дослідження. Дослідити ультраструктурну організацію гемомікроциркуляторного русла конвенційного (світлоклітинного) раку нирки різних ступенів диференціації.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження проводили на базі урологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, кафедри патологічної анатомії та судової медицини і лабораторії електронної мікроскопії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. У рандомізований спосіб, на основі медичних карт стаціонарного хворого про визначення клінічного діагнозу раку нирки, спостерігали 12 пацієнтів, скерованих на проведення хірургічної операції та патогістологічне дослідження. Патогістологічне дослідження ґрунтувалося на визначенні форми, складу та діаметра ядер пухлинних епітеліальних клітин новотвору на основі їх мікроскопічної морфології парафінових зрізів, пофарбованих гематоксиліном і еозином. Ядерні характеристики в системі гістологічної класифікації СКРН за S. A. Fuhrman et al. [28] забезпечують верифікацію діагнозу за ступенями диференціації (ґрадації) (G 1, G 2, G 3, G 4) [24, 36]. Проведений відповідно до рекомендацій МОЗ України від 28.03.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку нирки» аналіз протоколів патогістологічного дослідження біопсійного матеріалу пухлин хворих на рак нирки дав можливість стратифікувати їх на три ґрупи за ступенями диференціації СКРН з: а) високодиференційованим раком (G 1) – три випадки: один чоловік віком 61 рік та дві жінки віком 49 і 50 років; б) раком середнього ступеня диференціації (G 2) – три випадки: два чоловіки віком 43 і 66 років та одна жінка віком 69 років; в) раком низького ступеня диференціації (G 3) – шість випадків, усі чоловіки віком 48, 52, 56, 70, 71, 75 років.

Забір матеріалу провадили згідно з апробованими схемами патогістологічних досліджень нирково-клітинного раку [12].

Матеріалом для проведення дослідження у трансмісійному електронно-мікроскопічному виконанні слугували післяопераційні біоптати периферійної та центральної частин пухлин СКРН хворих. Матеріалом для проведення контролю у трансмісійному електронно-мікроскопічному виконанні були післяопераційні біоптати ниркової кори (макроскопічно «чистого» хірургічного краю нирки), що міститься на віддалі 1,0 см від краю пухлин СКРН, елімінованих частин нирок та цілих нирок під час хірургічного лікування.

Матеріал фіксували у 2,0% розчині чотириокису осмію на 0,1М фосфатному буфері (pH 7,36) за загальноприйнятою в ТЕМ методиці. Зафіксовані в розчині чотириокису осмію біоптати дегідратували в етанолі, зростаючої концентрації, відтак у ацетоні, після чого розміщали в суміш епону та аралдиту [26]. Ультратонкі зрізи готували за допомогою ультрамікротома УМТП-3М, монтували їх на опорні сітки та контрастували в розчинах уранілацетату [38] і цитрату свинцю [35]. Проконтрастовані ультратонкі зрізи вивчали та фотографували з використанням електронного мікроскопа УЭМВ-100К (м. Суми), за прискорювальної напруги 75,0 кВ.

На ультраструктурному рівні в стромі периферійної і центральної частин пухлин СКРН різної диференціації досліджували судинні бруньки, тобто капіляри, що формуються, оптимально розвинуті гемокапіляри, сформовані гемокапіляри, примітивні капіляри, дрібні венули, гематопоетичні клітини.

Контролем слугувала ультраструктура перитубулярних гемокапілярів ниркової кори хворих СКРН різної диференціації.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати ультраструктурного дослідження судинних бруньок, тобто капілярів, що формуються, оптимально розвинутих гемокапілярів, уже сформованих гемокапілярів, примітивних капілярів, дрібних венул, гематопоетичних клітини строми периферійної і центральної частин високодиференційованих (G 1) пухлин СКРН представлені на рис. 1 і 2, *а, б*.

Судинні бруньки зосереджені в ділянках пухлин, що наближені до перитуморальної зони. Вони являють собою клубочкоподібні утвори, до складу яких входять невеликі, видовженої форми електронносвітлі клітини (рис. 1, *а*). У центрі таких утворів містяться поодинокі юні нейтрофільні ґранулоцити. Від окремих периферійних частин судинних бруньок відходять примітивні капіляри у вигляді лійкоподібного утвору, стінки яких сформовані з видовженої форми електронносвітлих клітин та наближені до тяжів примордіальних ендотеліальних клітин. У основній речовині строми, що наближена до судинних бруньок, примітивних капілярів і тяжів примордіальних ендотеліальних клітин, містяться мононуклеарні клітини. Наявність мононуклеарних клітин, як проґеніторних елементів, у близькому поєднанні з судинними бруньками й тяжами примордіальних ендотеліальних клітин деякі дослідники використовують для підтвердження васкулогенезу в новотворах [20], тоді як наявність

юних нейтрофільних ґранулоцитів – перебігу запальної реакції в тканині [23]. Стінки гемокапілярів, що формуються, побудовані зі значних за розмірами, видовженої форми примордіальних ендотеліальних клітин, цитоплазма яких багата на дрібні мітохондрії. Відомо, що примордіальні ендотеліальні клітини є обов'язковими клітинними елементами анґіоґенезу в тканинах пренатального онтоґенезу [4].

Сформовані гемокапіляри, як і дрібні венули, наближені до мезенхімальних клітин та пухлинних епітелійвмісних тубул. Вони мають розширені просвіти, що заповнені плазмою крові, поодинокими еритроцитами та тромбоцитами. Люмінальні поверхні ендотеліальних клітин таких гемокапілярів і дрібних венул містять поодинокі мікроворсинки (рис. 1, *б*).

Оптимально розвинуті гемокапіляри (рис. 1, *в*) розташовані зазвичай дуже близько до тубул, які вміщують високодиференційовані середньої електронної щільності пухлинні епітеліальні клітини з вираженою базально-апікальною орієнтацією. Стінка оптимально розвинутих гемокапілярів побудована з безперервної базальної мембрани, субендотеліального шару та середньої електронної щільності ендотеліальних клітин. Ці ендотеліальні клітини мають дископодібну форму, а цитоплазма поза ядром стоншена й розширена. Ядро ендотеліальних клітин оптимально розвинутих гемокапілярів середніх розмірів заповнене еухроматином і невеликим ядерцем. Люмінальна поверхня цитоплазми ендотеліальних клітин містить поодинокі мікроворсинки. Морфолоґічна структура оптимально розвинутих гемокапілярів значною мірою подібна до такої, яка характерна для перитубулярних гемокапілярів ниркової кори ссавців у нормі, досліджена за допомогою методу трансмісійної електронної мікроскопії [15, 31]. Описаний нами стан оптимально розвинутих гемокапілярів підтверджує раніше наведені докази про морфолоґічну подібність пухлинних гемокапілярів із гемокапілярами орґанів людини в нормі [6].

У центральній частині пухлин між стінками дрібних венул і пухлинних епітелійвмісних тубул, клітини яких перебувають на стадіях апоптозу, розташовані судинні бруньки (рис. 1, *г*). Вони містять примордіальні ендотеліальні клітини значних розмірів. Останні своїми цитоплазматичними відростками контактують із прилеглими ендотеліальними клітинами примітивних капілярів. У щілиноподібних просвітах примітивних капілярів містяться поодинокі мононуклеарні клітини, які, як відомо, можуть мати проґеніторні властивості та диференціюватися у процесі васкулоґенезу в ендотеліальні клітини [34]. У центральній частині пухлин є поодинокі ділянки строми, в стані некрозу, із частково зміненими дрібними венулами (рис. 2, *а*) та дезорґанізованими гемокапілярами (рис. 2, *б*). Просвіти таких дрібних венул заповнені розщепленою на мікрочасточки плазмою крові, а цитоплазма їх ендотеліальних клітин, як і прилеглих пухлинних епітеліальних клітин, має морфолоґічні ознаки, властиві для ультраструктур декомпозиційно зміненої ниркової кори [41]. Стінки дезорґанізованих гемокапілярів у деяких ділянках стоншені, перфоровані, а просвіти звужені та заповнені скупченнями неправильної форми еритроцитів і тромбоцитів. Більшість таких тромбоцитів перебуває на етапах розпаду й оточена протяжними скупченнями волокон фібрину-мономера. У ділянках некрозу виявляються також дрібні венули зі стінками, що спалися, просвіти яких уміщують ґомогенну електронносвітлу плазму крові.

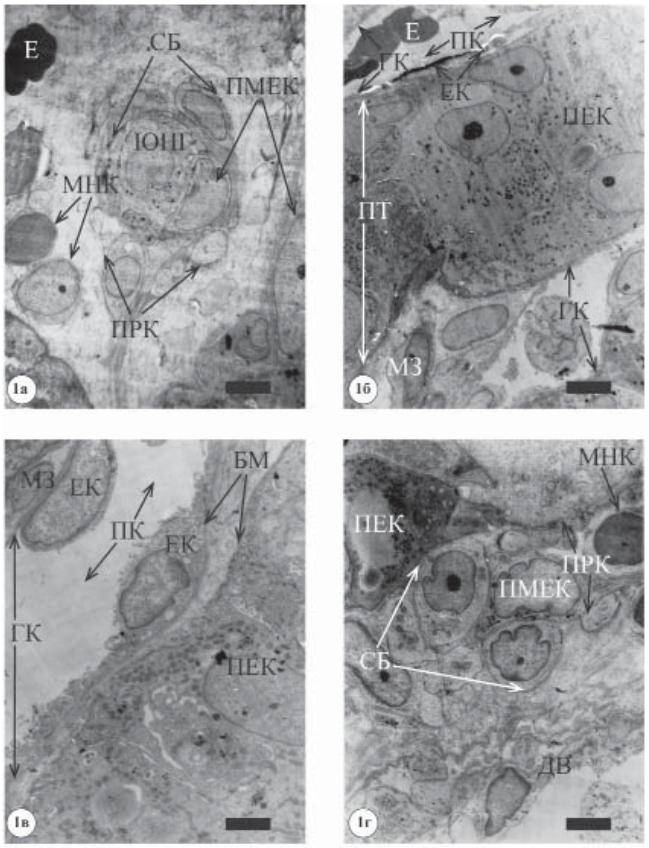

Рис. 1. Ультраструктура периферійної [судинної бруньки *(а)*, оптимально розвинутого гемокапіляра *(б)*, частково дезорґанізованих гемокапілярів *(в)*] та центральної [судинної бруньки із прилеглими до неї примітивним капіляром і дрібною венулою *(г)*] частин пухлин високодиференційованого (G 1) світлоклітинного раку нирки (СКРН); ГК – гемокапіляр, ДВ – дрібна венула, ЕК – ендотеліальна клітина, МЗ – мезенхімальна клітина, МНК – мононуклеарна клітина, ПЕК – пухлинна епітеліальна клітина, ПК – плазма крові, ПМЕК – примордіальна ендотеліальна клітина, ПРК – примітивний капіляр, ПТ – пухлинна тубула, СБ – судинна брунька. Масштабні відрізки, мкм: а – 6,0; б – 4,5; в – 6,7; г – 5,3.

Результати ультраструктурного дослідження судинних бруньок, тобто капілярів, що формуються, оптимально розвинутих гемокапілярів, сформованих гемокапілярів, примітивних капілярів, дрібних венул, гематопоетичних клітини строми периферійної і центральної частин середнього ступеня диференціації (G 2) пухлин СКРН, представлені на рис. 2, *в, г*.

Значні ділянки склеротизованої строми середнього ступеня диференціації (G 2) пухлин СКРН (як периферійної, так і центральної частин) містять мезенхімальні клітини, тяжі дезорґанізованих примордіальних ендотеліальних клітин, гіпертрофовані

гемокапіляри та дрібні венули. Люмінальні поверхні ендотеліальних клітин цих гемомікрокапілярів утворені великою кількістю мікроворсинок (рис. 2, *в*). Наявність на ультраструктурному рівні у складі люмінальної поверхні цитоплазми ЕК мікроворсинок підтверджує існування циркуляторної гіпоксії в тканині [7]. Гіпоксія є основним регулятором ангіогенезу в ракових пухлинах [30]. Просвіти гемокапілярів уміщують ліпопротеїнові краплі великих розмірів, гіперагрегати еритроцитів, поліморфноядерні гранулоцити, моноцити, тромбоцити високої електронної щільності, пучки волокон фібрину-полімера (рис. 2, *г*). Судинні бруньки, гемокапіляри та дрібні венули, що містяться в ділянках некрозу як периферійної, так і центральної частин пухлин, морфологічно подібні до тих, які є за умов високого ступеня диференціації СКРН.

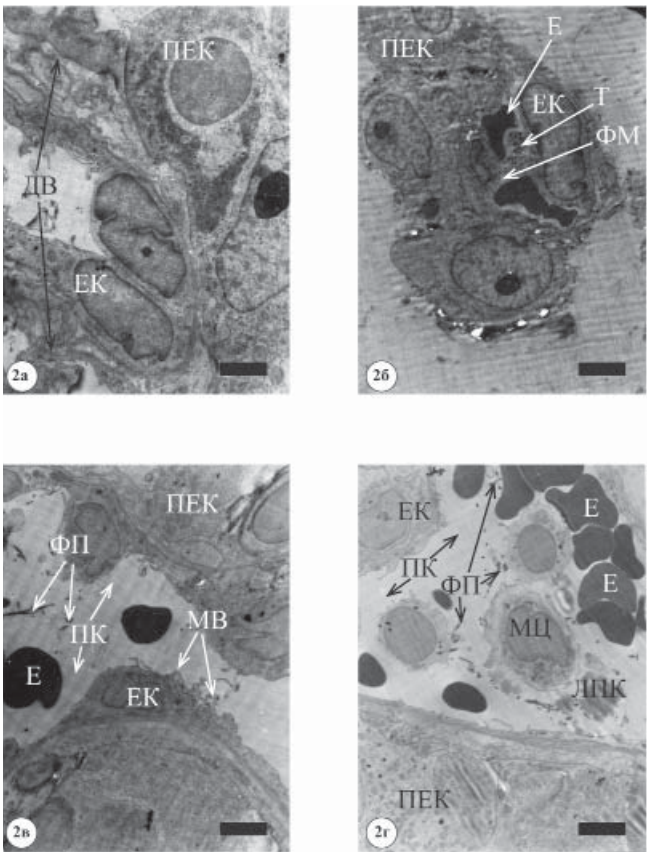

Рис. 2. Ультраструктура дезорганізованих дрібної венули, стінка і плазма крові якої декомпозиновані (*а*), та гемокапіляра, просвіт якого заповнений скупченнями тромбоцитів, еритроцитів і пучків волокон фібрину-мономера (*б*) центральної частини пухлин високодиференційованого (G 1) СКРН.
Люмінальна цитоплазма ендотеліальних клітин дрібної венули вміщує велику кількість мікроворсинок (*в*), а плазма крові гемокапіляра насичена скупченнями пучків волокон фібрину-полімера, еритроцитами, моноцитами (*г*) периферійної частини пухлин середнього ступеня (G 2) диференціації СКРН; Е – еритроцит, ЛПК – ліпопротеїнова крапля, МВ – мікроворсинка, МЦ – моноцит, Т – тромбоцит, ФП – пучок волокон фібрину-полімера.
Решта абревіатур і позначень такі, як до попередніх рисунків.
Масштабні відрізки, мкм: *а* – 5,0; *б* – 6,0; *в* – 4,0; *г* – 4,0.

Результати ультраструктурного дослідження судинних бруньок, тобто капілярів, що формуються, оптимально розвинутих гемокапілярів, уже сформованих гемокапілярів, примітивних капілярів, дрібних венул, гематопоетичних клітини строми периферійної і центральної частин низького ступеня диференціації (G 3) пухлин СКРН представлені на рис. 3 і 4, *а*.

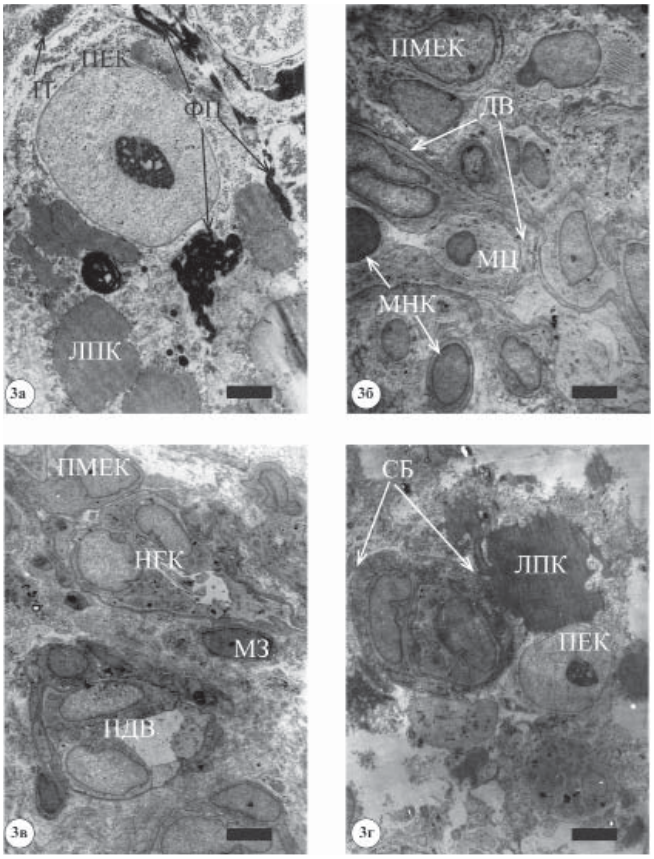

Рис. 3. Ультраструктура апоптично зміненої пухлинної епітеліальної клітини в оточенні пучків волокон фібрину-полімера і скупчень гранул глікогену (*а*), дрібної венули в оточенні пухлинних епітеліальних клітин, мононуклеара, моноцитів (*б*), судинної бруньки, скупчень пухлинних епітеліальних клітин, новосформованих гемокапіляра та дрібної венули (*в*) і судинної бруньки в ділянці некрозу (*г*) центральної частини пухлин низькодиференційованого (G 3) СКРН; ГГ – гранула глікогену, НГК – новосформований гемокапіляр, НДВ – новосформована дрібна венула.
Решта абревіатур і позначень такі, як до попередніх рисунків.
Масштабні відрізки, мкм: *а* – 4,0; *б* – 6,5; *в* – 6,5; *г* – 6,5.

За наявності низького ступеня диференціації (G 3) пухлин СКРН значні ділянки епітелій- та ендотелійвмісних утворів периферійної і більшою мірою центральної частини пухлин дезорганізовані, перебувають у стані апоптозу та некрозу. Інтерстицій, розташований між апоптично зміненими пухлинними епітеліальними клітинами, наповнений протяжними скупченнями пучків волокон фібрину-полімера, скупченнями гранул глікогену (рис. 3, *а*). Неоднакова присутність пучків волокон фібрину-мономера і фібрину-полімера в складі як плазми крові гемомікроциркуляторного русла, так і інтерстицію, поміж апоптично зміненими пухлинними епітеліальними клітинами пухлин

різних ступенів диференціації СКРН, згідно з результатами нових біохімічних досліджень, може бути зумовлена аномальною активацією системи згортання крові та фібринолізу, як процесів, що супроводжуть чи є причиною онкологічного захворювання [11].

Прилегла до апоптично змінених пухлинних епітеліальних клітин строма пухлин низького ступеня диференціації (G 3) СКРН вміщує тяжі примордіальних ендотеліальних клітин; судинні бруньки, мононуклеарні клітини, моноцити, розгалужену мережу синусоїдних гемокапілярів, стінки яких сформовані з примордіальних ендотеліальних клітин. Просвіти дрібних венул серед цього мікрооточення вміщуть мононуклеарні клітини та моноцити (рис. 3, *б*). У складі такої строми є мезенхімальні клітини, новосформовані дрібні венули та гемокапіляри (рис. 3, *в*). Зазвичай ділянки строми, збагаченої на мезенхімальні клітини, примордіальні ендотеліальні клітини та мононуклеари, прилягать до обширних ділянок некрозу пухлин. Тут, серед лізованих мас основної речовини строми і різноманітних фраґментів клітин містяться поодинокі дезорґанізовані дрібні венули та компактні, значних розмірів судинні бруньки (рис. 3, *г*). Наявність скупчень новоутворених під час ангіоґенезу і васкулоґенезу кровоносних судин між частково дезорґанізованими епітелійвмісними тубулами (пухлинні епітеліальні клітини яких перебувають на етапах апоптозу) та ділянками некрозу пухлин відображає процеси ремодулювання гемомікроциркуляторного русла аналогічно до того, як це відбувається в ділянці рубців і поблизу післяінфарктної аневризми лівого шлуночка серця [9].

На нашу думку, наявність ремодульованого мікроциркуляторного русла та його мікрооточення у стромі пухлин різних ступенів диференціації, а найбільше у випадку низькодиференційованого (G 3) СКРН вказує на те, що в первинних пухлинах на каркасі ремодульованого мікроциркуляторного русла формується клітинний потенціал преметастатичних ніш, що забезпечують їх ріст і здатність до метастазування.

Зауважено, що у відносно збережених ділянках периферійної частини пухлин СКРН різних ступенів диферінціації (G 1, G 2, G 3) стінки окремих гемокапілярів вміщують ендотеліальні клітини дуже високої електронної щільності. Прилегла плазма крові до люмінальної цитоплазми таких ендотеліальних клітин локально поділена на прошарки дуже високої і дуже низької електронної щільності (рис. 1, *б*, 4, *а*). Подібні, а саме коаґуляційного ґенезу, зміни плазми крові та ендотеліальних клітин гемокапілярів ниркової кори були електронно-мікроскопічно виявлені за екзоґенного впливу надфізіологічних доз тромбіну або плазміну в експерименті [17]. Це може бути морфологічною підставою для прогнозу, що плазма крові окремих, частково збережених, гемокапілярів пухлин СКРН локально насичена надфізіологічними концентраціями тромбіну і плазміну. Згідно з принципами розмежування токсичних і фізіологічних реакцій організму на дію чинників у надфізіологічних кількостях з'ясовано, що їх вплив у досить високих дозах призводить до токсичного дисгомеостазу [19]. Локальна присутність у гемокапілярах мікротромбів, на думку відомих дослідників судинних уражень нирок, є ознакою глибоких мікроциркуляторних змін тканин, що настають у разі дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [14].

Результати контрольного ультраструктурного дослідження перитубулярних гемокапілярів ниркової кори хворих на СКРН різної диференціації представлені на рис. 4, *б, г*.

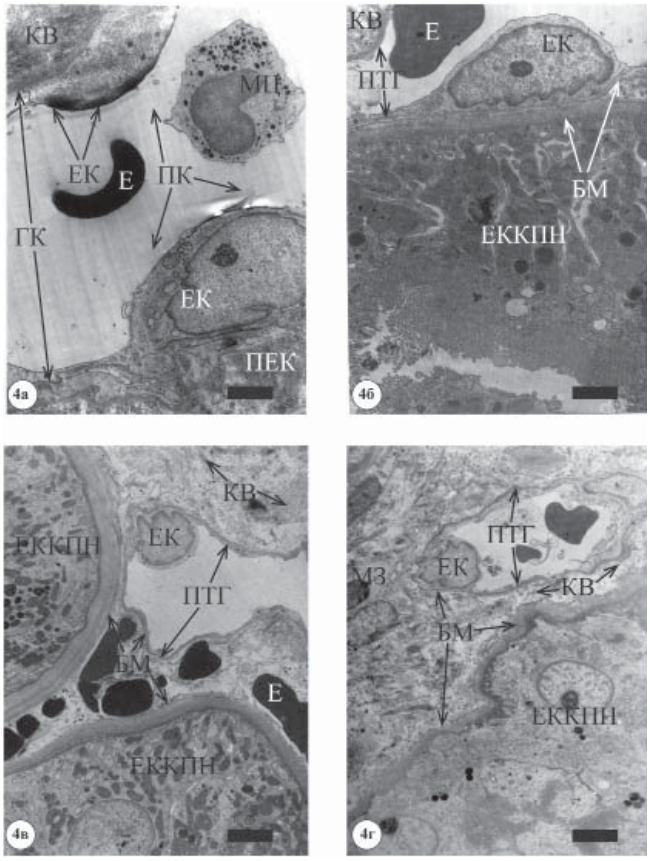

Рис. 4. Ультраструктурна орґанізація: *а* – ендотеліальних клітин і просвіту гемокапіляра, що вміщує прошарки цитоплазми і плазми крові дуже високої та дуже низької електронної щільності периферійної частини пухлини низькодиференційованого (G 3) СКРН; *б* – оптимально розвинутого перитубулярного гемокапіляра, що тісно прилягає до стінки канальця проксимального відділу нефрона ниркової кори за високодиференційованого (G 1) СКРН; *в* – дезорґанізованого, незначною мірою, перитубулярного гемокапіляра ниркової кори за середнього ступеня диференціації (G 2) СКРН; *г* – дезорґанізованого, значною мірою, перитубулярного гемокапіляра ниркової кори за низького ступеня диференціації (G 3) СКРН;
БМ – базальна мембрана, ЕККПН – епітеліальна клітина канальця проксимального відділу нефрона, КВ – колаґенове волокно, ПТГ – перитубулярний гемокапіляр.
Решта абревіатур і позначень такі, як до попередніх рисунків.
Масштабні відрізки, мкм: *а* – 3,5; *б* – 3,0; *в* – 5,0; *г* – 6,0.

Контрольні у трансмісійному електронно-мікроскопічному виконанні дослідження ниркової кори хворих на високодиференційований (G 1) СКРН виявили, що у стромі ниркової кори є оптимально розвинуті перитубулярні гемокапіляри, які мають типо-

ву для таких утворів будову. Вони складаються із просвіту, заповненого плазмою крові середньої електронної щільності, та стінки, в якій чітко розрізняються ендотеліальні клітини, субендотеліальний шар і базальна мембрана (рис. 4, *б*). Подібна ультраструктурна орґанізація перитубулярних гемокапілярів ниркової кори ссавців у нормі була трактована такою, що оптимально забезпечує гемодинаміку нирок [31]. Паралельні ультраструктурні дослідження ниркової кори хворих із середнім (G 2) та низьким (G 3) ступенями диференціації СКРН виявили, що перитубулярні гемокапіляри дезорґанізовані незначною (рис. 4, *в*) та значною (рис. 4, *г*) мірою відповідно. Наші контрольні дослідження про стан ультраструктур оптимально розвинутих, дезорґанізованих незначною та значною мірою перитубулярних гемокапілярів строми ниркової кори хворих на СКРН виявили паралелі в тактиках хірургічного лікування, а саме – можливе проведення резекції нирки з пухлиною хворим із високим (G 1) чи нефректомії хворим із середнім (G 2) і низьким (G 3) ступенями диференціації СКРН відповідно [12].

Контрольні дослідження показали, що ультраструктурна орґанізація оптимально розвинутих гемокапілярів периферійної частини пухлин високого ступеня диференціації СКРН близька до такої перитубулярних гемокапілярів ниркової кори хворих на високодиференційований (G 1) СКРН та нирок ссавців.

Висновки. Гемомікроциркуляторне русло пухлин високого (G 1) і меншою мірою середнього ступеня диференціації (G 2) СКРН складається головним чином із оптимально розвинутих гемокапілярів, сформованих гемокапілярів, дрібних венул. Поодинокі гемокапіляри та дрібні венули перебувають на етапах локальної декомпозиції та ремодулювання. Гемомікроциркуляторне русло низькодиференційованих (G 3) пухлин СКРН складаєтся із дезорґанізованих і некротизованих гемокапілярів, дрібних венул, і, незначною мірою, тяжів примордіальних ендотеліальних клітин, синусоїдних гемокапілярів, судинних бруньок, новосформованих гемокапілярів і дрібних венул, примітивних капілярів. Ремодулюване шляхом ангіоґенезу і васкулоґенезу гемомікроциркуляторне русло як периферійної, так і центральної частин низькодиференційованих (G 3) пухлин СКРН локалізоване між частково дезорґанізованими епітелійвмісними тубулами (пухлинні епітеліальні клітини яких перебувають на етапах апоптозу), а саме, в прошарках (преметастатичних нішах) строми, збагаченої на примордіальні ендотеліальні клітини, мононуклеарні клітини, моноцити, гематопоетичні клітини, мезенхімальні клітини, прилеглі до ділянок некрозу. Аномальна активація системи згортання та фібринолізу плазми крові гемомікроциркуляторного русла та основної речовини інтерстицію пухлин найменше виражена за наявності високодиференційованого (G 1), а найбільше – низькодиференційованого (G 3) ступенів диференціації СКРН. Ультраструктурна орґанізація оптимально розвинутих гемокапілярів периферійної частини пухлин високого ступеня диференціації СКРН близька до такої перитубулярних гемокапілярів ниркової кори хворих на високодиференційований (G 1) СКРН і нирок ссавців. Ультраструктура гемомікроциркуляторного русла пухлин високого ступеня диференціації (G 1) більшою мірою «нормалізована», ніж середнього (G 2) та низького (G 3) ступенів диференціації СКРН.

Список літератури

1. Акинфеев В. В. Закономерности между ангиографической семиотикой почечно-клеточного рака и морфологическим строением опухоли [Электронный ресурс] / В. В. Акинфеев // Новости лучевой диагностики. – 2004. – № 1. – Режим доступа : http://nld.by/104/stat1.htm (Akinfeyev V. The regularities between angiographic semiotics of renal cell carcinoma and morphological structure of the tumor / V. Akinfeyev // News of Beam Diagnostics. – 2004. – N 1. – Access mode : http://nld.by/104/stat1.htm) (in Belarus).
2. Алексеев Б. Я. Таргетная терапия распространенного рака почки / Б. Я. Алексеев, П. В. Шегай // Онкоурология. – 2007. – № 4. – С. 6–11 (Alekseyev B. Target therapy for disseminated renal cancer / B. Alekseyev, P. Shegai // Oncourology. – 2007. – N 4. – P. 6–11) (in Russian).
3. Бережная Н. М. Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. I. Роль клеточных компонентов стромы в развитии опухоли / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун // Онкология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 6–11 (Berezhnaya N. Physiological system of conjunctive tissue and oncogenesis. I. Role of cellular components of stroma in tumor development / N. Berezhnaya, V. Chekhun // Oncology. – 2016. – Vol. 18, N 1. – P. 4–14) (in Ukrainian).
4. Бобрик И. И. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов / И. И. Бобрик, Ш. А. Шевченко, В. Г. Черкасов. – К. : Здоров'я, 1991. – 208 с. (Bobryk I. The development of blood and lymphatic vessels / I. Bobryk, Sh. Shevchenko, V. Cherkasov. – K. : Zdorov'ya, 1991. – 208 p.) (in Ukrainian).
5 Дмитрук И. М. Морфогенез сосудистого русла в эпителиальных опухолях и их метастазах : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Дмитрук И. М. – Львов, 1987. – 18 с. (Dmitruk I. M. Morphogenesis of vascular bed in epithelial tumors and there metastases : thesis for the defense of Ph. D. degree of medical sciences on a speciality 14.00.15 ″Pathological anatomy″ / Dmitruk I. M. – Lviv, 1987. – 18 p.) (in Ukrainian).
6. Зербино Д. Д. Внутриопухолевая пролиферация сосудов / Д. Д. Зербино, И. М. Дмитрук // Архив патологии. – 1983. – Т. 45, № 4. – С. 80–83 (Zerbino D. Morphogenesis of intratumor vascular proliferation / D. Zerbino, I. Dmitruk // Arkhiv Patologii. – 1983. – Vol. 45, N 4. – P. 80–83) (in Russian).
7. Зербино Д. Д. Общие закономерности ультраструктурной трансформации капилляров при гипоксии / Д. Д. Зербино // Ультраструктура микроциркуляторных путей в патологии : материалы респ. конф., 26-27 сент. 1974 г. – Львов, 1974. – С. 174–175 (Zerbino D. Common regularities of ultrastructural transformation of capillaries in hypoxia : proceedings of materials the republic conference, Sept. 26-27, 1974 / D. Zerbino. – Lviv, 1974. – P. 174–175) (in Ukrainian).

8. Коненков В. И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете : новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В. И. Коненков, В. В. Климонтов // Diabetes mellitus. – 2012. – № 4. – С. 17–27 (Konenkov V. Vasculogenesis and angiogenesis in diabetes mellitus: novel pathogenetic concepts for treatvent of vascular complications / V. Konenkov, V. Klimontov // Diabetes mellitus. – 2012. – N 4. – P. 17–27) (in Russian).
9. Кореляції між клінічною і клітинною кардіологією (клініко-ультраструктурні дослідження) / Ю. Г. Кияк, О. Ю. Барнетт, В. І. Ковалишин, Г. Ю. Кияк. – Львів : Кварт, 2012. – 160 с. (Correlations between clinical and cellular cardiology (clinical and ultrastructural examinations) / Y. Kyyak, O. Barnett, V. Kovalyshyn, H. Kyyak. – Lviv, 2012. – 160 p.) (in Ukrainian).
10. Лисяный Н. И. Мезенхимальные стволовые клетки и канцерогенез / Н. И. Лисяный // Онкология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 4–8 (Lisyaniy N. Mesenchimal stem cells and carcinogenesis / N. Lisyaniy // Oncology. – 2013. – Vol. 15, N 1. – P. 4–8) (in Ukrainian).
11. Луговской Э. В. Молекулярные механизмы образования и разрушения фибрина / Э. В. Луговской, Е. М. Макогоненко, С. В. Комисаренко. – К. : Наук. думка, 2013. – 231 с. (Lugovskoi E. Molecular mechanisms of formation and degradation of fibrin / E. Lugovskoi, E. Makogonenko, S. Komisarenko. – K. : Nauk. dumka, 2013. – 231 p.) (in Ukrainian).
12. Размер опухолевого узла и гистологическое строение перитуморозной зоны рака почки / Т. М. Черданцева, И. П. Бобров, В. В. Климачев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7.– С. 188–193 (The size of a tumour and histologic structure peritumorous zonez of cancer of a renal cell carcinoma / T. Cherdantseva, I. Bobrov, V. Klimachev [et al.] // Fundamental research. – 2013. – N 7.– P. 188–193) (in Russian).
13. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря / Л. В. Спирина, И. В. Кондакова, Е. А. Усынин, С. И. Винтизенко // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 65–70 (Angiogenesis regulation in renal and bladder cancers / L. Spirina, I. Kondakova, E. Usynin, S. Vintizenko // Sibirian Journal of Oncology. – 2008. – N 4. – P. 65–70) (in Russian).
14. Судинна патологія нирок / Д. Д. Зербіно, М. М. Багрій, О. О. Дядик [та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2015. – 456 с. (Vascular renal disease / D. Zerbino, M. Bagrii, O. Dyadyk [et al.]. – Vinnycya : Nova knyha, 2015. – 456 p.) (in Ukrainian).
15. Шахламов В. А. Капилляры (электронно-микроскопическое исследование) / В. А. Шахламов. – М. : Медицина, 1971. – 198 с. (Shachlamov V. The capillaries (electron microscopic examination) / V. Shachlamov. – M. : Medycyna, 1971. – 198 p.) (in Russian).
16. Шпарик Я. В. Рак нирки : останні досягнення медикаментозного лікування / Я. В. Шпарик // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 436–442 (Shparyk Y. Kidney cancer : recent achievements of medical treatment / Y. Shparyk // Oncology. – 2008. – Vol. 10, N 4. – P. 436–442) (in Ukrainian).
17. Явище енантіоморфізму в тромбіно- і плазмінозалежному коагуляційно-пептизаційному ґенезі ультраструктурного ґомеостазу ниркової кори / В. І. Ковалишин, М. Р. Гжегоцький, С. В. Федевич [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 2. – С. 41–58 (Phenomenon of enantiomorphism in trombin- and plasmin-dependent coagulative and peptizative genesis of renal cortex ultrastructural homeostasis / V. Kovalychyn, M. Gzegotskyi, S. Fedevych [et al.] // Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. – 2008. – № 2. – P. 41–58) (in Ukrainian).
18. Angiogenesis in cancer / N. Nishida, H. Yano, N. Nishida [et al.] // Vascular Health Risk Management. – 2006. – Vol. 2, N 3. – P. 281–290.
19. Bancroft W. D. Reversible coagulation in living tissue. II / W. D. Bancroft, J. E. Rutzler // Chemistry. – 1931. – Vol. 17. – P. 186–192.
20. Bussolati B. Resident stem cells and renal carcinoma [Electronic resource] / B. Bussolati, A. Brossa, G. Camussi // Int. J. Nefrol. – 2011. – Access mode : http://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/286985/.
21. Cancer stem Cells and macrophages: Implications in tumor biology and therapeutic strategies / Jr. B. Sainz, E. Carron, M. Vallespinos, H. L. Machado // Hindawi Publishing Corporation: Mediators of Inflammation. – 2016. – Vol. 2016. – Access mode: http://dx.doi.org/10.1155/2016/9012369.
22. Charleswirth P. J. S. Mechanism of disease : angiogenesis in urologic malignancies / P. J. S. Charleswirth, A. L. Harris // Nature Clin. Pract. – 2006. – Vol. 3. – P. 157–169.
23. Coussens L. M. Inflammation and cancer / L. M. Coussens, Z. Werb // Nature. – 2002. – Vol. 420, N 6917. – P. 860–867. doi:10.1038/nature01322
24. Delahunt B. History of the development of the classification of renal cell neoplasia / B. Delahunt, J. N. Eble // Clin. Lab. Med. – 2005. – Vol. 25, N 2. – P. 231–246.
25. Endotelial progenitor dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy: treatment concept to correct diabetes-associatedcdeficits / S. Li Calzi, M. B. Neu, L. C. Shaw, M. B. Grant // EPMAJ. – 2010. – Vol. 1, N 1. – P. 88–100.
26. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens : Practical methods in electron microscopy / ed. A. M. Glauert. – North-Hollond : American Elsevier, 1975. – 207 p.
27. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? / J. Folkman // J. Natl. Cancer Inst. – 1990. – Vol. 82, N 1. – P. 4–6.
28. Fuhrman S. A. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma / S. A. Fuhrman, L. C. Lasky, C. Limas // Amer. J. Surg. Pathol. – 1982. – N 6. – P. 655–663.
29. Green D. Coagulation in cancer / D. Green, H. C. Kwaan. – New York : Springer Science. Business Media, 2009. – 327 p.
30. Liao D. Hypoxia : A key regulator of angiogenesis in cancer / D. Liao, R. S. Johnson // Cancer Metastasis Rev. – 2007. – Vol. 26, N 2. – P. 281–290.
31. Maunsbach F. B. Functional ultrastructure of the proxymal tubule / A. B. Maunsbach, E. I. Christensen // Renal Physiology / ed. E. E. Windhager. – 2nd edition. – New York : American Physiological Society by Oxford University Press., 1992. – P. 41–107.
32. Pathology : cancer cells compress intratumour vessels / T. P. Padera, B. R. Stoll, J. B. Tooredman [et al.] // Nature. – 2004. – Vol. 427, N 6976. – P. 695.
33. Rakesh K. J. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy / K. J. Rakesh // Scince. – 2005. – Vol. 307, N 5706. – P. 58–62.
34. Reviw article : endothelial progenitor cells in renal disease / Goligorsy M. S., M. C. Kuo, D. Patschan, M. C. Verhaar // Nephrology (Carlton). – 2009. – Vol. 14, N 3. – P. 291–297.

35. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopague stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // J. Cell Biology. – 1963. – N 17. – P. 208–212.
36. Rioux-Leclercq N. Le grade nucleaire de fuhrman, facteur pronostique du cancer du rein depuis 25 ans / N. Rioux-Leclercq // [The Fuhrman grading system for kidney cancer prognosis] // Progres en urologie, 2006 (in French). – Vol. 16, N 4. – P. 5–8. PMID 17183964.
37. Semenza G. L. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodelling / G. L. Semenza // J. Cell Biochem. – 2007. – Vol. 102, N 4. – P. 109–117.
38. Stempac J. G. An improved staining method for electron microscopy / J. G. Stempac, R. T. Ward // J. Cell Biology. – 1964. – Vol. 22. – P. 697–701.
39. Tang D. G. Endothelial cell development, vasculogenesis, angiogenesis, and tumor neovascularisation: an update / D. G. Tang, C. J. Conti // Semin. Thromb. Hemost. – 2004. – Vol. 30, N 1. – P. 840–847
40. The relationship of vascular endothelial growth factor and coagulation factor fibrin and fibrinogen expression in clear cell renal cell carcinoma / H. M. Verheul, K. van Erp, M. Y. Homs [et al.] // Urology. – 2010. – Vol. 75, N 3. – P. 608–614.
41. Tubular overexpression of transforming growth factor-b1 induces autophagy and fibrosis dut not mesenchymal transition of Renal Epithelial Cells / R. Koesters, B. Kaissling, M. LeHsr [et al.] // Amer. J. Pathol. – 2010. – Vol. 177, N 2. – P. 632–634.
42. Warren B. A. Tumour angiogenesis: ultrastructure of endothelial cells in mitosis / B. A. Warren, M. Greenblatt, V. R. C. Kommineni // Brit. J. Exp. Path. –1972. – Vol. 53, N 2. – P. 216–224.

Стаття надійшла до редакції журналу 1 серпня 2016 р.

Ультраструктурна орґанізація гемомікроциркуляторного русла світлоклітинного раку нирки різних ступенів диференціації

С. В. Федевич

Здійснено дослідження ультраструктурної орґанізації гемомікроциркуляторного русла конвенційного (світлоклітинного) раку нирки різних ступенів диференціації.

Матеріалом для проведення електронно-мікроскопічного дослідження у трансмісійному виконанні слугували післяопераційні біоптати периферійної та центральної частин пухлин СКРН: високодиференційованого раку (G 1) – три випадки: один чоловік віком 61 рік та дві жінки віком 49 і 50 років; раку середнього ступеня диференціації (G 2) – три випадки: два чоловіки віком 43 і 66 років та одна жінка віком 69 років; раку низького ступеня диференціації (G 3) – шість випадків, чоловіки віком 48, 52, 56, 70 71 і 75 років.

Контролем у трансмісійному електронно-мікроскопічному виконанні слугували післяопераційні біоптати ниркової кори елімінованих частин нирок із пухлиною та цілих нирок із пухлиною вказаних хворих на СКРН.

Застосовували загальноприйняту в трансмісійній електронній мікроскопії методику.

На ультраструктурному рівні в стромі периферійної частини пухлин високодиференційованого (G 1) СКРН були досліджені судинні бруньки, примордіальні ендотеліальні клітини, оптимально розвинуті гемокапіляри, капіляри, що формуються, сформовані гемокапіляри, дрібні венули, примітивні капіляри, гематопоетичні клітини, мезенхімальні клітини, колаґенові волокна. У центральній частині пухлин міститься незначна кількість клітин, які перебувають на стадіях апоптозу, декомпозиції та некрозу. Просвіти дезорґанізованих гемокапілярів насичені скупченнями еритроцитів, тромбоцитів і пучків волокон фібрину-мономера, а просвіти дрібних венул зі стінками, які спалися, – гомоґенною плазмою крові.

Склеротизована строма пухлин середнього ступеня диференціації (G 2) СКРН містить мезенхімальні клітини, тяжі дезорґанізованих примордіальних ЕК, гіпертрофовані гемокапіляри та дрібні венули. Люмінальні поверхні ендотеліальних клітин цих судин утворені великою кількістю мікроворсинок. Їх просвіти вміщують, гіпераґреґати еритроцитів, поліморфно-ядерні ґранулоцити, моноцити, тромбоцити високої електронної щільності, пучки волокон фібрину-полімера, ліпопротеїнові краплі великих розмірів.

Низького ступеня диференціації (G 3) СКРН значні ділянки епітелій- та ендотелійвмісних утворів периферійної і більшою мірою центральної частин пухлин дезорґанізовані, перебувають у стані апоптозу і некрозу. Апоптично змінені пухлинні епітеліальні клітини, оточені пучками волокон фібрину-полімера, а прилегла до них строма ремодульована – насичена мононуклеарними клітинами, моноцитами, гематопоетичними клітинами, мезенхімальними клітинами, примордіальними ендотеліальними клітинами, судинними бруньками, гемокапілярами синусоїдного типу, примітивними капілярами, новосформованими гемокапілярами і дрібними венулами.

Контрольні дослідження дали змогу з’ясувати, що ультраструктурна орґанізація оптимально розвинутих гемокапілярів периферійної частини пухлин високого ступеня диференціації СКРН близька до такої перитубулярних гемокапілярів ниркової кори хворих на високодиференційований (G 1) СКРН та нирок ссавців.

Ультраструктура гемомікроциркуляторного русла пухлин високого ступеня диференціації (G 1) більшою мірою «нормалізована», ніж середнього (G 2) та низького (G 3) ступенів диференціації СКРН.

Ключові слова: конвенційний (світлоклітинний) рак нирки, гемомікроциркуляторне русло, ангіоґенез, васкулоґенез.

Ultrastructural Organization of Microcirculatory Bed in Clear Cell Renal Cell Carcinoma of Different Grades of Differentiation

S. Fedevych

Introduction. Implementing into medical practice target therapy in cancer patients including the conventional (clear cell) renal cell carcinoma (CCRCC) provides the delivery of anti-angiogenic and conventional cytoreductive agents through "normalized" ways of the vascular network of tumors to cancer cells. We also know that microcirculatory bed and its microenvironment in tumors are formed by vasculogenesis and angiogenesis, unlike normal tissues, are characterized by the presence of primitive vessels and abnormal microenvironment. However, no studies were conducted, which would have characterized in comparative plan the ultrastructural organization of tumor microvessels in CCRCC of different grades of differentiation.

The aim is to examine ultrastructural organization of microcirculatory bed in conventional (clear cell) renal cell carcinoma of different grades of differentiation.

Materials and methods. Material for conducting transmission electron microscopic researches was postoperative biopsies of peripheral and central parts of tumors in CCRCC at high differentiated cancer (G 1) - three cases: one man (61-years-old) and two women (49- and 61-years-old); with an average grade of differentiation (G 2) – three cases: two men (43- and 66-years-old) and one woman (69-years-old); with a low grade of differentiation (G 3) – six cases, all were men (48-, 52-, 56-, 70-, 71-, 75-year-old).

Material for conducting of control studies in transmission electron microscopy was postoperative biopsies of renal cortex of eliminated parts of the kidney with tumor and the whole kidney with tumor in these patients with CCRCC.

The technique is common in transmission electron microscopy.

Results and discussion. At the ultrastructural level, vascular buds, primordial endothelial cells, optimally developed capillaries, forming capillaries, already formed capillaries, small venules, primitive capillaries, hematopoietic cells, mesenchymal cells, fibers of collagen studied in peripheral stroma of tumors with high differentiated (G 1) CCRCC. In the central part of the tumors there are small numbers of cells that are in the process of apoptosis, decomposition and necrosis. Gaps of disorganized capillaries are rich in accumulations of erythrocytes, platelets and fibrin monomer bundles of fibers, gaps of small venules with wrinkled walls are rich in a homogenous blood plasma.

The sclerotized stroma of tumors with an average grade of differentiation (G 2) CCRCC contains mesenchymal cells, disorganized bands of primordial endothelial cells, hypertrophic capillaries and small venules. The luminal surfaces of endothelial cells of the vessels are formed by a large number of microvilli. Their gaps contain hyperaggregates of erythrocytes, polymorphonuclear granulocytes, monocytes, platelets with high electron density, fibrin polymer bundles of fibers, the large drops of lipoprotein.

At the low grade of differentiation (G 3) CCRCC, the considerable areas of epithelium- and endothelium-containing formations of peripheral and more central parts of the tumor are disorganized, and are in a state of apoptosis and necrosis. It was observed that the modified tumor apoptotic epithelial cells with surrounding fibrin polymer bundles of fibers and adjacent the remodulated stroma were rich in mononuclear cells, monocytes, hematopoietic cells, mesenchymal cells, primordial endothelial cells, vascular buds, capillaries of sinusoidal type, primitive capillaries, newly formed capillaries and small venules.

The control studies made it possible to establish that the ultrastructural organization of optimally developed capillaries of peripheral part of tumors with high differentiated grade CCRCC is close to that of peritubular capillaries of renal cortex of patients with high differentiated (G 1) CCRCC and kidney of mammals.

Conclusions. The ultrastructure of microcirculatory bed of tumors with a high grade of differentiation (G 1) is a more "normalized" than the average one (G 2) and the low (G 3) grade of differentiation CCRCC.

Keywords: conventional (clear cell) renal cell carcinoma, microcirculatory bed, angiogenesis, vasculogenesis.

УДК 617.586–007.58–089.168.1:615.262.1

А. Я. Яцкевич, І. Р. Трутяк, У. О. Абрагамович, О. Я. Яцкевич
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Оцінка ефективності застосування мелоксикаму («Мовалісу») у хворих після операції з приводу плосковальґусної деформації стопи

Вступ. Основним методом комплексного лікування виражених деформацій стоп у дорослих є хірургічний [5–7, 12], а остаточний результат його застосування значною мірою залежить від ефективності використовуваних у цьому комплексі лікарських засобів (ЛЗ), спрямованих на основні патоґенетичні ланки хвороби, зокрема, запальний процес, знеболення, запобігання ускладненням, підвищення ефективності ранньої реабілітації [3, 10, 11, 13, 15].

Будь-яке хірургічне втручання, окрім користі для пацієнта, супроводжується вимушеним ятроґенним і запальним ушкодженням тканин різного ступеня та відповідними ускладненнями ран. Не є винятком і коригувальні операції на стопі. Незважаючи на впровадження сучасних, так званих малоінвазивних, технологій, у разі таких втручань поєднується застосування досить травматичних остеотомій, капсулопластик суглобів, міотенопластик. Після таких втручань, а також унаслідок післяопераційної зміни анатомічних співвідношень, у сеґменті виникає запалення, яке супроводжується тривалим набряком, болем стопи [3, 9–11, 13].

Пошук ЛЗ, які б відповідали вимогам ефективного впливу на основні патоґенетичні механізми перебігу хвороби, наслідки оперативного травматичного втручання, з урахуванням потреби забезпечення процесів реґенерації тканин, привів до використання ЛЗ зі знеболювальними та протизапальними властивостями [14, 17–19], серед яких чільне місце належить нестероїдним протизапальним лікарським засобам (НПЗЛЗ) [5–7, 9].

Підставою для застосування НПЗЛЗ є потреба ефективного знеболення, яке більшість хірургів вважають засобом досягнення основної мети – комфорту пацієнта і неболісної активної мобілізації, що має сприяти репаративним процесам у тканинах оперованого сеґмента [8, 12]. Менше уваги фахівці приділяють НПЗЛЗ як протизапальним середникам, тобто для інгібування асептичних запальних реакцій орґанізму, що виникають у відповідь на будь-яке пошкодження [11, 13, 18, 20]. Імовірно, однією з причин є те, що існує думка про шкідливість пригнічення природного асептичного запального процесу в пошкоджених тканинах, який, на думку деяких учених, постає як ініціюючий чинник для відновлення пошкоджених під час травми або операції структур. Позитивний вплив асептичного запалення та його продуктів на реґенерацію м'яких тканин і консолідацію кісткових уламків спостерігали як у експерименті, так і в клініці [14, 17, 18]. З'ясовано, що пошкодження тканин призводить до виникнення запального процесу, який супроводжується інфільтрацією вогнища нейтрофілами та макрофаґами. Активовані фаґоцити секретують вільні радикали, медіатори запалення і протеолітичні ферменти, унаслідок чого порушуються структура та функція опорно-рухової системи. Водночас фаґоцитуючі клітини забезпечують очищення вогнища від клітинних решток і секрецію низки факторів росту, що є обов'язковою умовою оптимальної реґенерації [14, 18, 20].

Фармацевтичний ринок пропонує лікареві-практику понад 350 НПЗЛЗ із діючими речовинами різних хімічних ґруп, представлених понад 3000 торгових марок. Тому визначення підстав для застосування того чи іншого НПЗЛЗ надзвичайно утруднене.

Традиційним напрямом фармакотерапії запалення і болю, беручи до уваги також критерії «ефективність–вартість», «користь–ризик», є застосування неселективних інгібіторів циклооксиґенази (ЦОҐ)-2 індометацину, ібупрофену та диклофенаку, який вважається «золотим стандартом» НПЗЛЗ [1, 2, 4, 9]. Уважають, що за зменшенням протизапальної дії середніх доз неселективних інгібіторів ЦОГ-2 НПЗЛЗ стоять у такому порядку: індометацин > флурбіпрофен

> диклофенак натрію > піроксикам > кетопрофен > напроксен > ібупрофен > амідопірин > аспірин, а за анальґезивним ефектом – диклофенак натрію > індометацин > флурбіпрофен > амідопірин > піроксикам > напроксен > ібупрофен > аспірин > кетопрофен. За наявності ризику ураження травного каналу, нирок і печінки з порушенням їх функцій, кровотворної системи або відповідної інформації про це з анамнезу, рекомендовано використовувати принципово нову ґенерацію ЛЗ – селективні інгібітори ЦОҐ-2, серед яких одним із перших був синтезований мелоксикам (із тривалою дією напіввиведення 24 год. і більше) [2, 9, 11]. Обґрунтовано вважають, що вони за протизапальною та анальґезивною активністю не поступаються як традиційним протизапальним засобам, так і специфічним (високоселективним) інгібіторам ЦОҐ-2, переважаючи їх за ступенем безпечності використання та найменшою кількістю побічних ефектів. Окрім цього, в ортопедичних пацієнтів важливим є їх позитивний вплив на компоненти опорно-рухової системи, зокрема, сприяння нормалізації обмінних процесів у хрящовій тканині [1, 2, 9, 20].

Ефективність застосування мелоксикаму («Мовалісу») у хворих після операції з приводу плосковальґусної деформації стопи не оцінювали.

Мета дослідження. З'ясувати ефективність застосування мелоксикаму («Мовалісу») у хворих після операції з приводу плосковальґусної деформації стопи.

Матеріали й методи дослідження. Аналізували результати визначення ефективності застосування мелоксикаму («Моваліс» фірми Boehringer Ingelheim GmbH) у 107 хворих [27 чоловіків і 80 жінок, середній вік 48,4 року (дослідна ґрупа – ДҐ)], прооперованих із приводу плосковальґусної деформації стопи у травматолого-ортопедичному відділенні комунальної 8-ї міської клінічної лікарні м. Львова, яка є базою кафедри травматології та ортопедії ЛНМУ імені Данила Галицького. Переважання жінок у досліджуваній ґрупі зумовлено особливостями поширення захворювань, з приводу яких проводилися операції. Усім хворим проведені коригувальні остеотомії стопи та різні варіанти артропластичних і міотенопластичних операцій. Виконували операції за E. A. McBride, остеотомії Scarf, Chevrone, L. S. Weil, O. F. Akin.

«Моваліс» застосовували у вигляді ін'єкцій (добова доза 15,0 мґ). На шосту добу після операції переходили на одноразове пероральне вживання «Мовалісу» дозою 15,0 мґ або двічі на день по 7,5 мґ упродовж іще 10 днів. Контрольну ґрупу (КҐ) склали 104 пацієнти, що мали аналогічні вік, стать і оперативне втручання на стопі. Систематично НПЗЛЗ у КҐ не використовували, епізодично (за потребою) проводили знеболення метамізолом натрію (50,0 мґ внутрішньом'язово хворим із помірним болем) і трамадолом 50,0 мґ (за наявності вираженого і значного болю).

У всіх хворих ДҐ і КҐ у післяопераційному періоді досліджували: 1) вираженість і динаміку болю за шкалою ВАШ [19]; 2) ступінь важкості асептичного запалення за вираженістю місцевого набряку стопи перед операцією, оцінювання його динаміки щоденним уранці, після сну та до початку навантаження вимірюванням сантиметровою стрічкою обсягу стопи на рівні горбистості п'ятої плеснової кістки, яка легко визначається під час пальпації у всіх пацієнтів [3]; 3) динаміку ранового процесу з оцінкою стану післяопераційної рани, результатів загоєння, для чого використана й модифікована для особливої анатомічної локалізації бальна клінічна система, розроблена проф. Х. Т. Нішановим зі співавт. [8]. Клінічна бальна система оцінки стану післяопераційної рани включала такі критерії: гіперемія країв ран, набряк країв ран, інфільтрація навколоранових тканин, болючість у ділянці післяопераційної рани, характер і обсяг виділень із рани. Максимальна кількість балів за цією шкалою становила 50. Залежно від характеру й терміну затримки загоєння, максимальне значення за бальною шкалою оцінювання результатів загоєння післяопераційних ран становило 5 балів; 4) переносимість «Мовалісу» з визначенням частоти побічних реакцій шлунково-кишкового каналу, серцево-судинної системи (артеріальний тиск) і місцевих реакцій у ділянці введення.

Для всіх пацієнтів дотримано заходів щодо безпеки здоров'я, прав пацієнта, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України.

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінивши вираженість і динаміку болю за шкалою ВАШ, з'ясували, що в ДҐ початковий рівень болю за шкалою ВАШ після всіх операцій (рис. 1) становив у середньому 83,0 мм (79,0–87,0 мм). Після внутрішньом'язового введення «Мовалісу» рівень болю знизився в середньому на 40,0 мм (із 32,0 до 48,0 мм). У більшості випадків рівень болю став менше 40,0 мм, що розцінювали як помірно виражений больовий синдром. Після перорального вживання препарату зафіксовано дещо менший ступінь зниження больового синдрому (в середньому на 30,0 мм), але й тоді відзначений достатній знеболювальний ефект (ВАШ менше 40,0 мм).

У хворих КҐ рівень болю на початку був такий, як і в ДҐ. Ефективного знеболення (в середньому на 36,0 мм) досягали через 30–40 хв після ін'єкційного введення анальґетиків, які застосовували за потребою пацієнтів 3-4 рази впродовж 1-ї доби. На 2-гу й 3-тю доби ефективність знеболення у хворих КҐ зменшувалася порівняно з ДҐ (середнє значення 43,0 мм), оскільки у них спостерігалися періодичні рецидиви болю до 80,0–90,0 мм за шкалою ВАШ.

Аналіз больових відчуттів у хворих ДҐ та КҐ (рис. 1) свідчить, що систематичне застосування «Мовалісу» має добрий і стабільний знеболювальний ефект, який є стійким, значно поліпшує комфорт пацієнта і стан оперованого сеґмента в післяопераційному періоді.

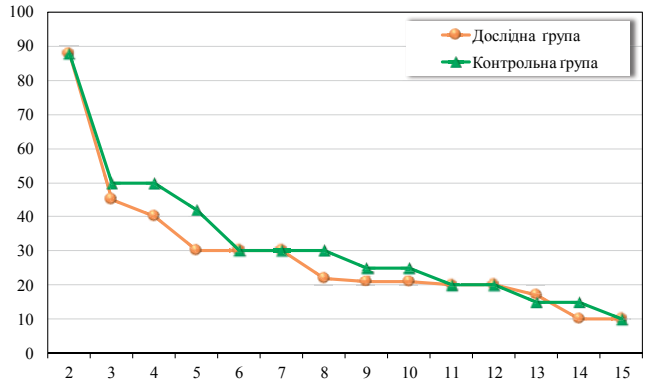

Рис. 1. Динаміка болю у стопі за показниками ВАШ.

Дослідження динаміки набряку стопи, як одного з основних проявів запального процесу, показало, що виражений набряк м'яких тканин стопи наявний у всіх прооперованих пацієнтів (рис. 2).

Рис. 2. Хворий П., 45 років. Деформація стопи до коригувальної операції (*а*) та набряк тканини на 10-ту добу після неускладненого оперативного втручання (*б*).

Через добу після хірургічного втручання у хворих ДҐ об'єм стопи збільшується на 10,0 % порівняно з об'ємом стопи до операції, а у КҐ – на 15,8 %. Наростання набряку в обох групах триває, і до 3-ї доби переважно досягає максимуму. У цей час набряк стопи у хворих КҐ виражений на 67,9 % більше, ніж у ДҐ. З 4-го дня до кінця тижня констатовано зниження набряку в обох групах. Проте зменшення набряку в ДҐ відбувається швидше. Через 7 днів у ДҐ набряк майже повністю спадає і становить 5,0 % початкового. У КҐ на цей час набряк виражений на 9,5 % більше, ніж у ДҐ (рис. 2).

Вивчення перебігу ранового процесу за клінічними ознаками показало таку тенденцію: гіперемія і гіпертермія впродовж 1-ї і 2-ї діб у хворих ДҐ зменшуються відповідно на 10,5 і 14,3 %, тоді як у хворих КҐ через дві доби збільшуються відповідно на 10,0 і 33,1 %. Слід зауважити, що у хворих КҐ гіперемія на 20,5 %, а гіпертермія на 40,6 % перевищують показники у хворих ДҐ. На завершення першого тижня у пацієнтів КҐ гіперемія виражена в 2,9 разу більше, а гіпертермія в 9 разів більше, ніж у хворих ДҐ (відповідно 10,5 і 9,5 %).

Таким чином, запропонована схема лікування дає змогу не тільки домогтися адекватного анальґетичного ефекту, а й забезпечує виражену протизапальну дію. Уже впродовж перших днів лікування «Моваліс» вдається не тільки уникнути наростання синдрому запалення (на відміну від КҐ), а й зменшити його на 44,7 % порівняно з контролем. До кінця першого тижня запальний синдром, під час лікування хворих ДҐ запропонованою схемою, виражений в 4,2 разу менше, ніж у хворих КҐ. Рекомендована схема лікування позитивно впливає на компоненти синдрому запалення, зокрема, найбільше виражений протинабряковий ефект. Фліктен у ДҐ не було, тоді як їх зафіксовано у 2,3 % хворих КҐ. Загалом післяопераційне протизапальне лікування із застосуванням препарату «Моваліс» сприяло зниженню частоти ранових ускладнень у 2,9 разу – з 14,8 до 5,1 %.

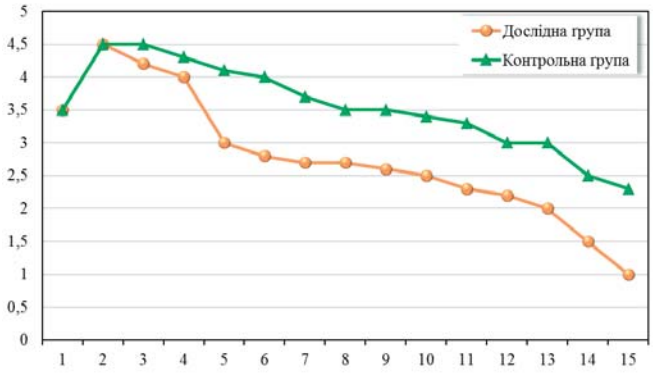

Рис. 3. Динаміка набряку стопи після коригувальних операцій.

Загальна переносимість пацієнтами ЛЗ «Моваліс» дуже добра у 77 (71,9 %), добра у 27 (25,2 %), задовільна у 2 (1,8 %) і погана у 1 (0,9 %) пацієнта (алергічна реакція) (рис. 4). У двох хворих спостерігалися побічні ефекти, які стосувалися шлунково-кишкового каналу (печія, дискомфорт у епігастральній ділянці). Вираженість симптомів незначна і не призвела до скасування застосування ЛЗ.

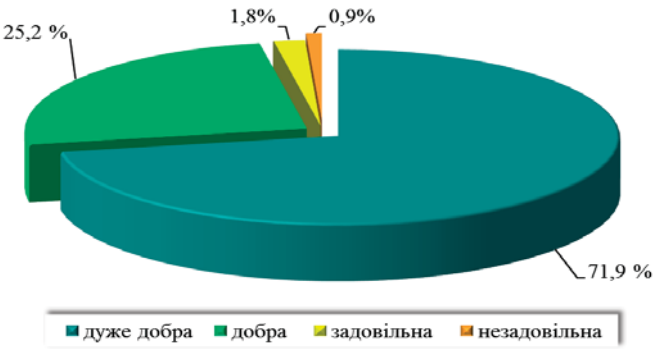

Рис. 4. Загальна переносимість препарату мелоксикам («Моваліс»).

Місцева переносимість «Моваліcу» оцінена як дуже добра у 66 (61,8 %) і як добра – у 41 (38,2 %) хворого. Випадків болючої реакції на введення ЛЗ, гіперемії у ділянці ін'єкції, ущільнення, подразнення або виникнення інших суттєвих суб'єктивних відчуттів не спостерігали.

Висновки. Застосування мелоксикаму («Моваліcу») у хворих після операції з приводу плосковальгусної деформації стопи є ефективним, дає змогу досягнути доброго анальґетичного ефекту, а також забезпечує виражену протизапальну дію. «Моваліс» достовірно знижує частоту ранових ускладнень, його добре переносять хворі.

Список літератури

1. Викторов А. П. Нестероидные противовоспалительные препараты : от коры и листьев ивы и мирта к коксибам / А. П. Викторов // Therapia. Український медичний вісник. – 2009. – № 1. – С. 55–60 (Victorov A. NSAIDs from the bark and leaves of willow and myrtle to coxibs / A. Viktorov // Therapia. Ukrainian medical herald. – 2009. – N 1. – P. 55–60).
2. Вікторов О. П. Вибір та медичне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів / О. П. Вікторов // Управління закладом охорони здоров'я. – 2009. – № 1. – С. 36–44 (Viktorov A. Selection and medical use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / A. Viktorov // Management of health care. – 2009. – N 1. – P. 36–44).
3. Гаркави А. В. Обезболивающая и противовоспалительная терапия при консервативном лечении острого периода травмы конечностей / А. В. Гаркави, Л. Л. Силин, К. С. Терновой // Международный медицинский журнал. – 2004. – № 12. – С. 94–97 (Garkavy A. Pain treatment and anti-inflammatory therapy in conservative treatment of acute period of the limbs trauma / A. Garkavy, L. Silin, K. Ternovoy // International Medical Journal. – 2004. – N 12. – P. 94–97).
4. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов, Е. И. Гришина. – К. : Морион, 1999. – 112 с. (Dzyak G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs / G. Dzyak, A. Vyktorov, E. Grishina. – K. : Moryon, 1999. – 112 p.).
5. Диваков М. Г. Остеотомия «scarf» в лечении больных с вальгусной деформацией 1-го пальца стопы / М. Г. Диваков // Вестн. травмат. ортоп. им. Н. Н. Приорова. – 2001. – № 3. – С. 41–45 (Dyvakov M. Osteotomy «scarf» in treatment of patients with valgus deformation 1st finger of the foot / M. Dyvakov // Heraldtravmat. orthopedic. N. Pryorova. – 2001. – N 3. – P. 41–45).
6. Зоря В. И. Лечение статических заболеваний стоп / В. И. Зоря // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 18–21 (Zorya V. Treatment of static diseases of the foot / V. Zorya // Ros. med. J. – 2000. – N 1. – P. 18–21).
7. Карданов А. А. Оперативное лечение деформаций первого луча стопы: история и современные аспекты / А. А. Карданов, Л. Г. Макинян, М. П. Лукин. – М. : Медпрактика, 2008. – 103 с. (Kardanov A. Surgery treatment of the first ray of the foot : history and its contemporary aspects / A. Kardanov, L. Makynyan, M. Lukin. – M. : Medpraktyka, 2008. – 103 p.).
8. Количественная клиническая оценка в профилактике раневой инфекции / Х. Т. Нишанов, Б. Д. Дурманов, М. Ш. Хакимов, А. Ж. Норов // Вестник врача общей практики. – Самарканд, 1998. – № 4. – С. 50–54 (Quantitative clinical evaluation in the prevention of a wound infection / H. Nyshanov, B. Durmanov, M. Hakymov, A. Norov // Herald of the doctor of general practice. – Samarkand, 1998. – N 4. – P. 50–54).
9. Насонов Е. Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: баланс эффективности и безопасности / Е. Л. Насонов // Consilium Medicum. – 2000. – № 5. – С. 209–215 (Nasonov E. Analgesic effects of NSAIDs at musculoskeletal system disease: balance of security and of the effectiveness / E. Nasonov // Consilium Medicum. – 2000. – N 5. – C. 209–215).
10. Овечкин А.М. Анальгезия и седация в интенсивной терапии / А. М. Овечкин // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 1. – С. 21–26 (Ovechkin A. Analgesia and sedation in intensive therapy / A. Ovechkin // Bulletin of intensive therapy. – 2009. – N 1. – P. 21–26).
11. Овечкин А. М. Фармакотерапия послеоперационного болевого синдрома / А. М. Овечкин, Н. М. Федоровский // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 6. – С. 487–491 (Ovechkin A. Pharmacotherapy postoperative pain / A. Ovechkin, N. Fedorovsky // Russian Medical Journal. – 2007. – N 6. – P. 487–491).
12. Прозоровский Д. В. Оценка результатов хирургического лечения деформаций переднего отдела стопы / Д. В. Прозоровский // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 114–116 (Prozorovsky D. Evaluation of the results of surgical treatment of deformities of the forefoot / D. Prozorovsky // Ukrainsky morfologyc almanac. – 2010. – Vol. 8, N 3. – P. 114–116).
13. Тактика лечения пациентов в послеоперационном периоде после ортопедических оперативных вмешательств на переднем отделе стоп / Н. А. Корж, Д. В. Прозоровский, К. К. Романенко, Л. Д. Горидова // Травма. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 61–64 (The treatment of patients in the postoperative period after orthopedic surgery of the forefoot / N. Korzh, D. Prozorovsky, K. Romanenko, L. Goridova // Trauma. – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 61–64) .
14. Чорноморець П. М. Запалення при м'язовій травмі : пошкоджуюча та відновлювальна дія / П. М. Чорноморець, Н. Є. Нурищенко // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 171–174 (Chernomorets P. Inflammation in muscle injury, damaging and restorative action / P. Chernomorets, N. Nuryschenko // Physics living. – 2008. – Vol. 16, N 1. – P. 171–174).
15. Яцкевич А. Я. Біль у стопі : патогенез, алгоритм діагностики та лікування / А. Я. Яцкевич // Львівський клінічний вісник. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 54–60 (Yatskevych A. Pain in the foot: pathogenesis, diagnosis and treatment / A. Yatskevych // Lviv Clinical Bulletin. – 2014. – Vol. 8, N 4. – P. 54–60).
16. Bennett A. J. An Adaptation of weil's osteotomy of the lesser metatarsal neck / A. J. Bennett, I. McLeod // J. Foot Ankle Surg. – 2009. – Vol. 48, N 4. – P. 516–517.
17. Cottrel J. Effect of Non-Steroidal anti-inflammatory drugs on bone healing / J. Cottrel, J. P. O'Connor // Pharmaceuticals. – 2010. – Vol. 3. – P. 1668–1693.

18. Tidball J.G. Inflammatory processes in muscle in jury and repair / J. G. Tidball // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. R345–R353.
19. Wewers M. E. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena / M. E. Wewers, N. K. Lowe // Res. Nurs. Health. – 1990. – Vol. 13. – P. 227–236.
20. What do we mean by the term ″inflammation″? A contemporary basic science update for sports medicine / A. Scott, K. M. Khan, C. R. Roberts [et al.] // Brit. J. Sports Med. – 2004. – Vol. 38. – P. 372–380.

Стаття надійшла до редакції журналу 19 квітня 2016 р.

Оцінка ефективності застосування мелоксикаму («Мовалісу») у хворих після операції з приводу плосковальгусної деформації стопи

А. Я. Яцкевич, І. Р. Трутяк, У. О. Абрагамович, О. Я. Яцкевич

Досліджували ефективність протизапального лікування препаратом мелоксикам («Моваліс») у післяопераційному періоді у 107 хворих, прооперованих з приводу плосковальгусної деформації стоп. Вивчали динаміку болю, набряку стопи, перебіг ранового процесу та переносимість препарату пацієнтами. Застосування мелоксикаму («Мовалісу») у хворих після операції з приводу плосковальгусної деформації стопи є ефективним, дає змогу досягнути доброго анальгетичного ефекту, а також забезпечує виражену протизапальну дію. «Моваліс» достовірно знижує частоту ранових ускладнень, його добре переносять хворі.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні лікарські засоби, мелоксикам, «Моваліс», плосковальгусна деформація стопи, коригувальні операції стопи.

The Study of the Effectiveness of Meloxicam "Movalis" Application in Postoperative Patients with Planovalgus Foot Deformity

A. Yatskevych, I. Trutyak, U. Abrahamovych, O. Yatskevych

Introduction. Today the main method of complex treatment of severe foot deformities in adults is a surgery. Every surgery beneficial to a patient is accompanied by iatrogenic and inflammatory tissue damage of different degrees and related complications of wounds. No exception is made for corrective surgery on foot. After a corrective intervention, and also after postoperative changes of anatomical relationships in segments, there occurs inflammatory reaction which is accompanied by a prolonged swelling and foot pain. It is believed that meloxicam has not the least analegtic and anti-inflammatory activity as traditional anti-inflammatory drugs and specific (highly selective) inhibitors COX-2, dominating them on the degree of safety and the least number of side effects. Moreover, for the orthopedic patients very important is their positive impact on the components of the musculoskeletal system, in particular promoting the normalization of metabolism in cartilage. Evaluation of the efficacy of meloxicam ("Movalis") in patients after surgery on flat foot deformity has not been investigated.

The aim of the study is to determine the efficacy of meloxicam ("Movalis") in patients after flatfoot surgery.

Materials and methods. The results of efficacy determining of meloxicam treatment were analyzed ("Movalis" firm Boehringer Ingelheim GmbH) in 107 patients (27 men and 80 women, average age 48.4 years), operated with flatfoot (research groups). All patients were performed a corrective osteotomy of foot and various options of arthroplasty and miotenoplasty operations. All operations were performed according to McBride, SCARF osteotomy, Weil, Akin, Chevrone. "Movalis" was prescribed in injection (15.0 mg daily). On the sixth day after the operation patients were prescribed a single oral use of "Movalis" with daily dose of 15.0 mg or twice a day 7.5 mg for another 10 days. The control group totaled 104 patients, similar by age, sex and foot surgery, which did not use NSAIDs, and (if necessary) performed anesthesia using Metamizole (50.0 mg for patients with moderate pain) and narcotic drug (Tramadol 50.0 mg) in cases of pronounced and significant pain. In all patients of experimental and control groups in the postoperative period were observed: 1) the severity and dynamics of pain according to the VAS scale; 2) the severity of aseptic inflammation by the severity of local swelling of the foot before the operation, evaluation of its dynamics every day in the morning after waking and before the load measurment with a measuring tape on the level of the fifth tuberous metatarsal bone, which can be easily determined during the palpation in all patients; 3) the dynamics of the wound healing with an assessments of the postoperative wound healing results, for which we used and modified for specific anatomical location clinical system developed by prof. H. T. Nishanovym with co-authors.

Results and discussion. Thus, the proposed scheme of treatment can achieve not only an adequate analgesic effect, but also provides a strong anti-inflammatory effect. In the first days of treatment it can not only prevent the growth of inflammatory syndrome (unlike the patients in the control groups), but to reduce it to 44.7 % compared with control group of patients that have not been treated with "Movalis". By the end of the first week inflammatory syndrome, as a result of a treatment by the proposed scheme, is expressed in 4.2 times less than in control group of patients. The scheme of treatment has a positive effect on the components of the syndrome of inflammation, but the anti swelling effect is expressed the most. There were no vesicles in patients of the research group, while they were detected in 2.3 % of patients in the control group. In general, treatment of patients with 'Movalis' helped to reduce the rate of postoperative inflammatory and wound's complications in 2.9 times - from 14.8 to 5.1%. Total tolerance to meloxicam ("Movalis") was seen as very good in 77 patients (71.9 %), good - in 27 (25.2 %), satisfactory - in 2 (1.8 %), and in one patient (0.9 %) as poor (allergic reaction). In 2 patients were detected gastrointestinal side effects (heartburn, discomfort in epigastric area), but they did not require discontinuation of "Movalis".

Conclusions. The use of meloxicam ("Movalis") in patients after flat foot surgery is effective, achieves good analgesic effect, and provides a strong anti-inflammatory effect. "Movalis"is well tolerated and significantly reduces the incidence of wound complications.

Keywords: corrective surgery of the foot, anti-inflammatory therapy, meloxicam.

УДК 616.36–004+616.12–008.331.1)–06–08–036.8

М. Р. Ферко
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Лікування хворих на цироз печінки з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень: модифікований алґоритм, його ефективність

Актуальність. Поширення цирозу печінки (ЦП) та смертність від нього дуже різняться і мають тенденцію до збільшення. За останніх 10 років у розвинених країнах частота цирозів зросла на 10,0–15,0 %. Інформація щодо смертності внаслідок ЦП також неоднозначна – від 8 до 80 на 100 тис. населення. Достовірних відомостей щодо поширення цього захворювання в Україні ми не маємо [4, 5]. Проте, знаючи рівень споживання алкоголю і поширеність вірусних гепатитів, можна припустити, що в Україні частота цирозів наближається до верхньої межі або перейшла її [4, 5, 19].

Сьогодні ЦП розглядають як хронічне дифузне з наростанням важкості захворювання печінки, що виявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації і фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів із виникненням печінкової недостатності та портальної гіпертензії (ПГ) [12] – ключового патоґенетичного чинника [2, 4, 40].

Відомо, що ЦП не обмежується лише гепатобіліарною системою, а поширюється й на інші орґани та системи [2, 5, 16]. Це дає змогу розглядати його як цирозну хворобу всього орґанізму [1] із втягненням у патологічний процес різних орґанів і систем людського орґанізму, трактованих як синтропічні коморбідні ураження, що здебільшого стають причиною тимчасового, а надалі – стійкого порушення працездатності, інвалідизації, часто – смерті [1, 2, 10, 13].

Сьогодні передчасно вважати, що проблему лікування хворих на ЦП розв’язано, позаяк у його основу покладено використання лише лікарських засобів, спрямованих на корекцію функціонального стану печінки та ПГ (базове лікування), поєднане також за потребою із симптоматичним лікуванням. Так, усім хворим на ЦП режим призначається залежно від важкості їх стану. Дієта – у межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером або визначається ураженням інших орґанів та систем у межах 15 столів з п’яти – шестиразовим харчуванням із енерґетичною цінністю не менше 2000 ккал/добу, вмістом білків 1,0–1,5 г/кґ маси пацієнта й достатньою кількістю вітамінів ґрупи В, фолієвої кислоти, маґнію, ліпотропних інґредієнтів.

Із метою корекції функціонального стану печінки, зокрема, мінімізації цитолізу гепатоцитів, до лікувального комплексу додаються фосфоліпідні ліпосомальні лікарські засоби («Есенціале Н»). Низкою багатоцентрових рандомізованих досліджень [6, 18] підтверджено їх позитивний вплив на клітини печінки (нормалізація структур і орґанел, зменшення жирової дистрофії та некрозу гепатоцитів, посилення реґенерації клітин і зменшення фіброґенезу). Для гальмування цитолізу призначають також гепатопротектори, що містять амінокислоти та їх похідні, зокрема «Адеметіонін», який бере участь у більшості біохімічних реакцій: як донор метильної ґрупи – у біосинтезі фосфоліпідів біліпідного шару гепатоцитів (трансметилювання), кон’юґуванні жовчевих кислот, виведенні з орґанізму ксенобіотиків, відновлення основних біохімічних процесів у печінці, синтезі фізіологічних амінокислот (цистеїну, таурину, ґлутатіону тощо), а отже, й білків, зокрема, гормонів кори надниркових залоз, нейромедіаторів і факторів згортання крові. Він здатний легко проникати крізь енцефалічний бар’єр і виявляти стабілізувальну дію на нейрони, що дає змогу використовувати його для пацієнтів із печінковою енцефалопатією, супутньою

депресією і вторинним абстинентним синдромом [18]. Під час верифікації мезенхімально-запального синдрому застосовані лікарські засоби, що містять природні амінокислоти («Гептрал»), гомеопатичні засоби («Галіум-хеель», «Нукс воміка-гомакорд», «Гепар композитум» [11]; гепатодепресивного синдрому – плазмозамінники («Альбумін»), гепатопротектори («Гепадиф») і вітамінні комплекси («Супрадин»); холестазного синдрому – лікарські засоби жовчевих кислот («Урсохол») [8, 18], природні амінокислоти («Гептрал»), що особливо ефективні у пацієнтів із ЦП алкогольної етіології [6], гомеопатичні засоби («Нукс воміка-гомакорд», «Лімфоміозот Н») [11]; синдрому реґенерації та пухлинного росту – скерування пацієнта у спеціалізований онкологічний заклад.

Згідно з рекомендацією Американської асоціації з вивчення хвороб печінки [25], для лікування ПГ хворих на ЦП призначають лікарські засоби, які зменшують внутрішньопечінковий опір судин портального кровоплину, венозний приплив крові та формування портосистемних колатералей. Так, для зменшення внутрішньопечінкового опору судин портального кровоплину застосовують лікарські засоби, які усувають дисбаланс вазоактивних субстанцій, пригнічують активність і міґрацію зірчастих клітин печінки, а також внутрішньопечінковий неоангіоґенез [41].

Першими з цією метою використовували орґанічні нітрати («Мононітросид»), як потенційні вазодилятатори та донатори NO, з переважним механізмом дії на венозну систему, що, впливаючи на специфічні нітратні рецептори непосмугованої м'язової стінки судини, призводять до їх розслаблення [23]. Призначення великих доз лікарських засобів цієї ґрупи призводить до артеріальної гіпотензії унаслідок стимуляції «барорецепторів високого тиску», редукції печінкового судинного опору та розширення портосистемних колатералей. Навпаки, їх малі дози знижують портальний тиск за рахунок зменшення припливу крові до системи ворітної вени, що виникає унаслідок рефлекторної спланхнічної вазоконстрикції у відповідь на венозний застій. Виражений системний гіпотензивний ефект, неґативний вплив на функцію нирок у хворих на ЦП (зниження ниркового кровоплину і клубочкової фільтрації, затримання натрію і води), виникнення толерантності до них під час тривалого вживання, а також труднощі підбору оптимального дозування – головні побічні ефекти лікарського засобу, оскільки можуть призвести до поглиблення ПГ та позапечінкових ускладнень [23]. Сьогодні нітрати не рекомендуються як монолікування ПГ, їх використовують лише в деяких випадках у поєднанні з іншими лікарськими засобами, наприклад, неселективними β-адреноблокаторами (НБАБ) [24, 36, 42].

НБАБ, зокрема «Карведілол» та «Пропранолол», є лікарськими засобами вибору в лікуванні ПГ і використовуються найчастіше [36]. З'ясовано, що зниження ґрадієнта портального тиску відбувається за рахунок зменшення серцевого викиду (блокування β_1-адренорецепторів), а вазоконстрикція у спланхнічному артеріальному руслі (блокування β_2-адренорецепторів) зумовлює редукцію портального припливу, сприяючи зниженню кровоплину портосистемними колатералями і тиску в стравохідних варіксах [42]. Використання «Празозину» – α_1-адреноблокатора, основним ефектом якого є артеріальна гіпотонія, – з метою зниження портального тиску у хворих на ЦП в сучасній літературі описується украй рідко. Тривале вживання цього препарату, призводить, за спостереженням дослідників [28], до виникнення та/або наростання асциту і набряків. Ефективною вважають лише його комбінацію з НБАБ [42]. «Карведілол» володіє комбінованими властивостями НБАБ та α_1-адреноблокатора, він у 2–4 рази активніший ніж «Пропранолол» за β-адреноблокуючою дією, але менш активний ніж «Празозин» за α_1-адреноблокуючою дією.

Отже, «Карведілол» зменшує ступінь важкості ПГ, знижуючи внутрішньопечінковий венозний опір завдяки α_1-адреноблокуючій активності та зменшенню спланхнічної вазодилятації унаслідок його неселективної β-адреноблокуючої дії. На основі дослідження гемодинаміки у хворих на ЦП можна стверджувати, що зниження ґрадієнта тиску у ворітній вені в ґрупі хворих, які реґулярно вживали «Карведілол», на 50,0 % більше, ніж у пацієнтів, які отримували «Пропранолол» [25]. Це підтверджує добрий фармакологічний ефект, зокрема, у пацієнтів зі зниженою чутливістю до β-адреноблокаторів. Порівняно з «Пропранололом», зниження ґрадієнта тиску у ворітній вені, індуковане «Карведілолом», не супроводжується супутнім зменшенням перфузії печінки [24, 28]. До переваг НБАБ у лікуванні ПГ відносять також їх досить низьку вартість [24], а до основних недоліків – зменшення ґрадієнта тиску у ворітній вені не більш ніж на 20,0 % початкових значень, а у віддалений період – зменшення лікувальної дії у 50,0–70,0 % хворих [20]; наявність у близько 15,0 % пацієнтів абсолютних (важка серцева недостатність, обструктивні захворювання легень, атріовентрикулярна блокада другого і третього ступеня тощо) чи відносних (синусова брадикардія, цукровий діабет 1-го типу тощо) критеріїв заборони його призначення; у 14,0 % – побічних ефектів (наприклад, утома, слабкість, задишка), які вимагають зменшення дози чи припинення вживання лікарського засобу, а також системний гіпотензивний ефект, що унеможливлює їх використання для хворих на ЦП з вираженою стадією ПГ, оскільки зниження і так початково зниженого артеріального тиску у цих хворих призводить до посилення гіпердинамічного типу циркуляції [25].

Блокатори рецепторів ангіотензину-ІІ («Валсартан») та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту («Каптоприл») здатні знижувати портальний тиск із мінімальними побічними явищами, але тільки у пацієнтів із компенсованою та субкомпенсованою стадіями ПГ. На основі дослідження гемодинаміки

у хворих на ЦП, індукованої ПГ, можна стверджувати, що зниження градієнта тиску у ворітній вені в групі хворих, які регулярно вживали «Валсартан», було на 20,0 % більше, ніж у пацієнтів, що отримували «Каптоприл», але на 18,0 % менше порівняно з «Пропранололом» [17]. Зазначмо, що порівняно з «Пропранололом» зниження градієнта тиску у ворітній вені, індуковане «Валсартаном», не супроводжується супутнім зменшенням перфузії печінки [42]. У хворих на ЦП з вираженою стадією ПГ «Валсартан» і «Каптоприл» призводять до виникнення ниркової недостатності й наростання важкості артеріальної гіпотонії з відповідними негативними наслідками для прогнозу життя [32].

Зменшення ступеня важкості ПГ за рахунок зниження внутрішньопечінкового опору судин портального кровоплину під час моделювання ЦП на тваринах продемонстроване в декількох експериментах індукуванням внутрішньопечінкової продукції NO, зокрема, внаслідок призначення гена-переносника NO-синтази та гепатоспецифічних донаторів NO [34], таких як похідні урсодезоксихолевої кислоти («Урсохол») [8] і «Нітрофлурбіпрофену» – інгібітора циклооксигенази з властивостями донатора NO [21, 38, 39]. Оскільки у хворих на ЦП виникає дефект фосфорилювання ендотеліальної NO-синтази внаслідок зменшення активності гена-переносника акотиназ, що супроводжується збільшенням активності NO-синтази, саме тому призначення похідних урсодезоксихолевої кислоти, як гена-переносника NO-синтази, статинів («Симвастатин»), як інгібіторів RhoA / Rho-кінази, призводить до зменшення ступеня важкості ПГ [48]. Доведено, що «Симвастатин» знижує градієнт тиску в ворітній вені після чотиритижневого курсу лікування як у хворих, які вживали β-адреноблокатори, так і у тих, що їх не вживали [33].

Провідна роль у виникненні ендотеліальної дисфункції в осіб з ПГ належить вазоконстриктору ЕТ-1. Застосування комбінованих антагоністів ЕТ-А та ЕТ-В, таких як «Бозентан», і селективного антагоніста ЕТ-А – BQ-123 для лікування ПГ, що виникла у хворих на ЦП, дає змогу стверджувати, що саме вони можуть бути ключовими у лікуванні таких хворих [45]. На користь вказаної концепції свідчать експериментальні дослідження на тваринних моделях ПГ [30, 31, 47], у яких уведення в лікувальну схему антагоністів ендотелінових рецепторів супроводжується зниженням портального тиску, але цей феномен асоційований радше зі зниженням внутрішньопечінкового і колатерального опору, ніж зі змінами мезентеріального кровоплину. У світлі наведеного вище доволі контроверсійну думку висловили D. Tripathy зі співавторами [30] на підставі результатів рандомізованого плацебо-контрольованого сліпого клінічного дослідження із залученням антагоністів ЕТ-А та ЕТ-В рецепторів. Вони зазначають, що на ранніх стадіях цирозу ЕТ-1 відіграє важливу роль у підтриманні системної гемодинаміки, не маючи безпосереднього стосунку до порушень печінкового кровоплину [30].

Вагомий внесок у наростанні важкості ПГ, насамперед у підтриманні судинного тонусу печінки у хворих на ЦП, належить також впливу вазоактивної речовини, зокрема тромбоксану А2 – похідному циклооксигенази, який бере участь у внутрішньопечінковій ендотеліальній дисфункції та підсилює вазоконстрикторну відповідь у цирозній печінці. Однак нестероїдні протизапальні лікарські засоби, які пригнічують синтез тромбоксану А2, не дозволено застосовували хворим на ЦП через високий ризик виникнення печінково-клітинної та ниркової недостатності, ульцероґенного ураження шлунка, а також наростання набряково-асцитного синдрому. У сучасній літературі висловлюються припущення, зроблені на основі експериментальних досліджень індукованої ПГ печінки щурів, що лікарські засоби, які мають властивості селективного донатора NO в печінці та пригнічують тромбоксан А2, зменшують ПГ без негативних наслідків [39].

Констатовано, що з наростанням важкості ПГ у хворих на ЦП виникає гіперчутливість судини черевної порожнини до вазоконстрикторного впливу «гормону щастя» серотоніну, який утворюється в ентерохромафінних клітинах, головним чином кишки. Тому призначення «Ритансерину» для лікування ПГ, який є специфічним і селективним антагоністом S2-рецепторів, позбавлений системного впливу, супроводжується зменшенням градієнта тиску у ворітній вені хворих на ЦП внаслідок зменшення внутрішньопечінкового судинного опору, не викликаючи зміни в системній гемодинаміці, а використання його в комбінації з «Пропранололом», на думку вчених [17], підсилює цей позитивний ефект.

Щоб зменшити внутрішньопечінковий опір судин портального кровоплину, потрібно використовувати лікарські засоби, які пригнічують активність і міграцію зірчастих клітин печінки, а також внутрішньопечінковий неоангіоґенез [41]. Першими з цією метою застосували поліненасичені «есенціальні» фосфоліпіди, які володіють здатністю зменшувати жирові зміни печінки, елімінувати вільні радикали, пригнічувати активацію зірчастих клітин печінки та стимулювати їх апоптоз. Саме вони на сучасному етапі виступають лікарськими засобами вибору у зменшенні синусоїдального опору судин портального кровоплину. Результати метаналізу 13 рандомізованих контрольованих досліджень вказують на достовірне підвищення виживання хворих із алкогольною хворобою печінки [25].

Аналіз сучасної літератури [37, 46] підтверджує, що лікарських засобів, які могли б зменшити кількість сполучної тканини в печінці й запобігти її подальшому утворенню, немає. Певні надії покладають на блокатори рецепторів ангіотензину-ІІ та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, оскільки вони через блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і відповідно ангіотензину ІІ, окрім впливу на гладкі м’язи судин та обмін води й електролітів, додатково здатні інгібувати процеси фіброзування в

печінці [46]. Щораз частіше привертає увагу вчених роль прозапальних цитокінів у патоґенезі ПГ у хворих на ЦП. Адже важливою ланкою фіброґенезу є активація цитокінів, серед яких особливе місце посідає TNF-α, під впливом якого і відбувається трансформація зірчастих клітин печінки Ito у фібробласти, що продукують переважно колаґен третього типу. Саме ця обставина стала підставою для впровадження в клінічну практику лікарських засобів із антицитокіновими. У 2007 р. S. Tugues і G. Fernandez-Varo [26] зауважили, що мультикіназний інгібітор анґіоґенезу («Сутент») запобігає виникненню і наростанню важкості ПГ – зв'язуючись із білками плазми крові, проникає у портальну систему, звідки транспортується у фіброзні септи і містки між ворітною та центральною венами (внутрішньопечінкові шунти), де блокує виникення навколосудинної сполучної тканини, тобто пригнічує внутрішньопечінковий неоанґіоґенез, який є однією із основних причин внутрішньопечінкової судинної резистентності. На користь цієї концепції свідчать експериментальні дослідження на тваринних моделях ПГ [26]. Однак подальші дослідження довели, що мультикіназний інгібітор анґіоґенезу є гепатотоксичним, що унеможливлює його використання для хворих із вираженою клінічною стадією ПГ. Відомий антифіброзний лікарський засіб «Колхіцин» і пептидний гормон «Релаксин», здатний посилити деґрадацію матриксу та зменшити інтерстиціальне відкладення колаґену, не застосовуються через високу токсичність [3, 43].

У сучасній літературі подибуємо повідомлення про використання селективних блокаторів канабіноїдних рецепторів CB-1 («Римонабанта») з метою лікування ПГ у хворих на ЦП, оскільки ендоканабіноїдна система є однією з ключових модуляторів автономної веґетативної нервової та імунної систем. Основний фізіологічний ефект канабіноїдів полягає у реґуляції синтезу нейротрансмітерів, за допомогою яких активуються пресинаптичні рецептори CB-1 та CB-2. Активація рецепторів CB-1 у судинах внутрішніх орґанів призводить до вазодилятації та, можливо, до виникнення і наростання важкості ПГ [27]. На користь цієї концепції свідчать експериментальні дослідження на тваринних моделях ПГ [29], у яких включення у лікувальний комплекс «Римонабанту» зумовлює покращення системної гемодинаміки у щурів із доасцитною стадією ЦП, що супроводжується зменшенням розростання фіброзу печінки та портального тиску в ворітній вені [27, 29].

Оскільки гемодинамічні порушення у декомпенсованій стадії ЦП підтримуються зазвичай збільшеним портальним венозним припливом крові, доцільне лікування, в основі якого лежить призначення лікарських засобів із спланхнічних вазоконстрикторів, а саме, прямих вазоконстрикторів – гормонів задньої частки гіпофіза («Вазопресину» та його синтетичного аналоґа «Терліпресину»), непрямих вазоконстрикторів – гормонів клітин Ланґерганса підшлункової залози («Соматостатину» і його синтетичного аналоґа «Октреотиду»), а також НБАБ [17, 36].

Один із механізмів дії «Вазопресину» – констрикція артеріол внутрішніх орґанів та, як наслідок, зменшення портального венозного припливу крові, що супроводжується зниженням тиску в ворітній вені, але через велику кількість побічних ефектів, насамперед виникнення ішемічних змін у міокарді, його широке застосування у практичній медицині заборонене. «Терліпресин» зменшує ПГ, знижуючи портальний кровоплин унаслідок констрикції артеріол, венул і вен спланхнічних орґанів; викликає спазм м'язів стравоходу з наступним стисненням вузлів варикозно розширених вен стравоходу; підвищуючи периферійний опір у термінальних артеріальних судинах, знижує трофіку нервових волокон, що іннервують внутрішні орґани. Отже, ефект централізації кровоплину під час гіповолемії у хворих із ПГ є бажаним побічним ефектом у цих пацієнтів із кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу. На основі метаналізу 20 рандомізованих досліджень, присвячених ефективності й безпечності використання «Терліпресину» у хворих на ЦП, індукованого ПГ, визначено, що «Терліпресин», порівняно з «Вазопресином», володіє тривалішим ефектом дії та значно рідше викликає побічні реакції, а також доведено, що одноразове його введення дозою 1,0 мґ супроводжує зменшення тиску в ворітній вені до 12,0 мм рт. ст. впродовж чотирьох годин, що на 34,0 % зменшує смертність серед таких хворих [17, 36].

«Соматостатин», інгібуючи активність ендоґенного вазодилятатора (ґлюкаґону), підвищує судинний опір внутрішніх орґанів і ефективно зменшує портальний тиск у ворітній вені, а також портоколатеральний кровоплин із помірним зниженням печінкової перфузії. Очевидно, механізм дії «Соматостатину» і став основним для його широкого застосування хворим із кровотечами з варикозно розширених вен стравоходу, а в останні роки і його синтетичного аналоґа октреотиду («Сандостатину») [13, 36]. Вивчаючи порівняння ефективності лікування стандартними дозами «Терліпресину» і «Соматостатину» хворих на ЦП з ПГ, ускладненою кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу, вчені дійшли висновку, що під час використання «Терліпресину» кровотеча була зупинена у 91,0 % пацієнтів, а в ґрупі, в якій застосовували «Соматостатин», – у 81,0 %, отже, «Терміпресин» у 1,1 разу ефективніший, порівняно з «Соматостатином» [13]. Взявши до уваги дані сучасної літератури, можна стверджувати, що «Терліпресин» є лікарським засобом вибору для зменшення портального тиску у хворих на ЦП з кровотечею та ризиком повторної кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу [13].

Застосування блокаторів ендотеліального судинного фактора росту («Рапаміцин») і фактора росту тромбоцитів («Іматиніб») у комплексному лікуванні хворих на ЦП зі ПГ з метою зменшити формування портосистемних колатералей слугували предметом бурхливих наукових дискусій із формуванням суперечливих висновків. Так, згідно з результатами екс-

периментальних досліджень, проведених на тваринних моделях ПГ M. Fernandez і M. Mejias [44], констатовано, що використання блокаторів ендотеліального судинного фактора росту в лікуванні ПГ супроводжується зменшенням портосистемних колатералей, а спільне пригнічення судинного ендотеліального фактора росту і фактора росту тромбоцитів – інгібуванням органного кровоплину, зменшенням формування портосистемних колатералей і портального тиску в ворітній вені [44]. Натомість у цілій низці мультицентричних досліджень на тваринних моделях виявлено, що лікарські засоби «Рапаміцин» та «Іматиніб» зменшують формування портосистемних колатералей і портальний тиск, але вони заборонені для лікування ПГ у хворих на ЦП через високий ризик (89,9 %) виникнення печінково-клітинної та ниркової недостатності, а також ульцерогенного ураження печінки [42, 43].

За умов виникнення набряково-асцитного синдрому рекомендується додавати до лікувального комплексу діуретики (антагоністи альдостерону – «Спіронолактон») та, за потребою, для посилення сечогінного ефекту, – петлеві («Фуросемід») та/або тіазидні сечогінні («Гіпотіазид»). З-поміж усіх сечогінних середників лікарськими засобами вибору вважаються антагоністи альдостерону («Спіронолактон»), завдяки здатності впливати на патогенетичну ланку формування й наступного наростання важкості гіпердинамічного типу кровоплину – вторинний гіперальдостеронізм [7], а також відносно малій кількості побічних ефектів (сонливість, біль голови, запаморочення, нудота, зниження апетиту, гінекомастія тощо), які, крім цього, виникають украй рідко та не вимагають відміни середника.

Позаяк у 60,0 % хворих на ЦП відбувається активна транслокація грамнегативної мікрофлори в просвіт кишки з виникненням ендотоксемії, яка прямо або опосередковано через цитокіновий каскад стимулює NO-синтазу ендотелію судин, збільшуючи синтез NO, застосування антибіотиків, які пригнічують кишкову мікрофлору та/або моноклональних антитіл, що блокують TNF-α, виправдане в лікуванні пацієнтів із ПГ, оскільки з їх допомогою зменшується місцевий вплив NO та відповідно спланхнічна органна вазодилятація [22].

Отже, проблема лікування хворих на ЦП досі не розв'язана, оскільки фрагментарність інформації, отриманої з використанням різних моделей у експериментальних і клінічних умовах, неврахування ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень і їх ускладнень, не дає змоги вагомо вплинути на ефективність курації цих пацієнтів, поліпшення якості їх життя [6, 11, 18, 19, 35]. Це визначає актуальність, медичну та соціально-економічну значущість, а також потребу вдосконалити принципи та підвищити ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень.

Мета дослідження. Удосконалити алгоритм і підвищити ефективність лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України, до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП [діагноз верифіковано з урахуванням рекомендацій (наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р.) та згідно з класифікаціями провідних спеціалістів за результатами комплексу клінічно-лабораторних та інструментальних обстежень, а також, за потребою (у складних діагностичних випадках і за відсутності критеріїв заборони, – результатів гістологічного та ультрамікроскопічного досліджень, для чого у спеціально обладнаній операційній проводили пункційну біопсію печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптату)], залучено 240 пацієнтів [65 жінок (27,1 %) і 175 чоловіків (72,9 %) віком від 21 до 78 років (середній вік 47,8 ± 0,7 року), середня тривалість захворювання 4,2 ± 0,2 року], які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні Львівському обласному гепатологічному центрі.

Усім хворим проводили також удосконалене ультразвукове доплер-флоуметричне обстеження (УЗДФМО) судин черевної порожнини діагностичним приладом «Acuson computed sonography 128 XP/10 ART» із мультичастотними датчиками з частотою C – 3,5 МГц, L – 7–10 МГц та V – 4 МГц за запатентованою нами методикою [14], згідно з якою визначаємо коефіцієнт ПГ (КПГ) та діагностуємо ступінь важкості ПГ: 0 ступінь важкості –КПГ від 0–1 бала; I ступінь важкості – КПГ від 2–9 балів; II ступінь важкості – КПГ від 10–25 балів; III ступінь важкості – КПГ від 26–41 бала.

За результатами неінвазивного УЗДФМО судин черевної порожнини та визначення ступеня важкості ПГ хворих стратифіковано на три групи. До першої групи з ПГ I ступеня увійшло 122 особи [33 жінки (27,0 %) та 89 чоловіків (73,0 %) віком від 21 до 78 років (середній вік 46,4 ± 1,0 року); із них 78 хворих (57,4 %), яким проведено комплексне диференційоване лікування за модифікованим нами алгоритмом, дослідна група та 44 хворі (42,3 %), яким проведено комплексне лікування за загальноприйнятою методикою (наказ МОЗ України (від 13.06.2005, № 271), – контрольна група. До другої групи з ПГ II ступеня увійшло 57 хворих [14 жінок (24,6 %) та 43 чоловіки (75,4 %) віком від 27 до 66 років (середній вік 48,2 ± 1,3 року); із них 26 осіб (19,1 %) – дослідна та 31 (29,8 %) – контрольна група]. До третьої групи з ПГ

ІІІ ступеня увійшов 61 пацієнт [18 жінок (29,5 %) та 43 чоловіки (70,5 %) віком від 29 до 73 років (середній вік 50,2 ± 1,3 року); із них 32 пацієнти (23,5 %) – дослідна та 29 (27,9 %) – контрольна ґрупа].

Критерії оцінки результатів лікування такі: відмінний результат – одужання; добрий результат – значне покращення, більшість показників нормалізувалася; задовільний результат – незначне покращення, деякі показники покращилися; поганий результат – без покращення, дуже поганий результат – погіршення або трансформація в онкологічне захворювання.

Для безпосереднього оцінювання якості життя хворих на ЦП до (на час потрапляння у стаціонар) та після лікування [у день планового огляду, який відбувався до трьох місяців (16–17 ліжко-днів та амбулаторне лікування)], використовували опитувальник MOS 36-Item Short-Form Healh Survey, розроблений J. E. Ware 1992 р., в якому передбачено отримання інформації про такі показники: фізичного функціонування – відображають стан здоров'я обстежуваного, який дозволяє виконувати фізичні навантаження; щоденного функціонування – зумовлені фізичним станом і його впливом на виконання щоденних обов'язків; шкали інтенсивності болю – впливу больового чинника на щоденну активність; загального стану здоров'я – об'єктивного враження про власне здоров'я на час огляду; життєвої активності – суб'єктивного відчуття пацієнтом себе повним сил і енергії, або навпаки, знесиленим; соціального функціонування – фізичного та/або емоційного стану, які обмежують або не обмежують соціальну активність і спілкування; щоденного функціонування – зумовленого емоційним станом, який заважає виконувати роботу та/або іншій повсякденній діяльності; психологічного здоров'я – характеризують настрій, наявність депресії, тривоги, загальний рівень позитивних емоцій. Показники кожної шкали оцінювали від 0 до 100 балів: що більша кількість балів, то вищий рівень якості життя обстежуваного, і навпаки. На основі отриманих результатів фізичного і щоденного функціонування, шкали інтенсивності болю та загального стану здоров'я робили висновок про фізичний компонент здоров'я, а на ґрунті життєвої активності, соціального і щоденного функціонування, а також психологічного здоров'я – про психологічний компонент здоров'я.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі Excel і Statistica 6.0 із використанням описової статистики. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), двох відносних величин – z-критерій і метод порівняння двох часток. Отримані результати представляли у вигляді M (м), *n* – кількість обстежених пацієнтів у ґрупі, % – відсоткове співвідношення. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до поставленої мети розроблено комплексний диференційований патоґенетично обґрунтований індивідуалізований етапний алґоритм лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень.

Отже, типовий клінічний діаґноз хворого на ЦП з ПГ 1-го ступеня важкості, синтропічними коморбідними позапечінковими ураженнями, їх ускладненнями та модифікований алґоритм лікування звучали так:

«Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології; І стадія: 1-й ступінь ушкодження власне печінки (печінково-клітинна недостатність 1-го ступеня, портальна гіпертензія 1-го ступеня), з ураженням системи травлення (варикозно розширені вени стравоходу 1-го ступеня, цирозна ґастропатія 1-го ступеня, недостатність травлення І), кістково-суглобової системи (остеопенія 1-го ступеня, функціональна недостатність суглобів І); повільний, монотонний перебіг із позитивною динамікою; функціональний клас цирозного хворого І».

Лікування. 1. Режим палатний. 2. Дієта в межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером, повна відмова від подальшого вживання спиртних напоїв. 3. Essentiale-N 5,0 ml внутрішньовенно на автогемокрові двічі на день (8^{00} год. та 20^{00} год.); tab. Coryoli 6,25 mg по 1 табл. раз на день (8^{30} год.); tab. Bosentani 62,5 mg по 1 табл. раз на день (20^{00} год.); caps. Omeprazole 20,0 mg по 1 капс. раз на день (8^{00} год.). caps. Calcitrioli 0,25 mg по 1капс. раз на день (9^{00} год.).

Клінічний діаґноз хворого на ЦП з ПГ 2-го ступеня важкості, синтропічними коморбідними позапечінковими ураженнями, їх ускладненнями та модифікований алґоритм лікування звучали так:

«Цироз печінки: вірусної етіології (HCV–вірусний, ґенотип 3а); ІІ стадія: 2-й ступінь ушкодження власне печінки (печінково-клітинна недостатність 2-го ступеня, портальна гіпертензія 2-го ступеня), з ураженням системи травлення [варикозно розширені вени стравоходу 2-го ступеня, ускладнені кровотечею (27.01.2015 р.), цирозна ґастропатія 1-го ступеня, недостатність травлення ІІ], системи кровообігу (цирозна кардіоміопатія з подовженим інтервалом Q-T, набряково-асцитний синдром, серцева недостатність ІІА зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, функціональний клас ІІ за NYHA), системи кровотворення (анемія 1-го ступеня, коаґулопатія), нервової системи (цирозна енцефалопатія 1–2-го ступенів); повільний, хвилеподібний перебіг із неґативною динамікою; функціональний клас цирозного хворого ІІ».

Лікування. 1. Режим палатний. 2. Дієта в межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером, із обмеженою кількістю білка (0,5 ґ/кґ маси тіла) та солі. 3. Reosorbilact 200,0 ml внутрішньовенно краплинно раз на день (12^{00} год.); Terlipressin 2,0 ml внутрішньовенно струминно раз на день (13^{00} год.); sol. Thiotriazolini 2,5% – 2,0 ml внутрішньом'язово двічі на день (8^{00} год., 20^{00} год.); tab. Heptrali 400,0 mg по 1 табл. двічі на день (8^{30} год., 20^{30} год.); tab. Coryoli 3,125 mg по

1 табл. раз на день (8^{00} год.); caps. Omeprazole 20,0 mg по 1 капс. раз на день (8^{30} год.); caps. Verospironi 25,0 mg по 1 капс. двічі на день (9^{30} год., 21^{30} год.); caps. Ferro-folgamma 250,0 mg по 1 капс. тричі на день (9^{00} год., 14^{00} год., 21^{00} год.); **sir.** Duphalaci по 30,0 ml тричі на день (10^{00} год., 15^{00} год., 22^{00} год.).

Клінічний діагноз хворого на ЦП з ПГ 3-го ступеня важкості, синтропічними коморбідними позапечінковими ураженнями, їх ускладненнями та модифікований алгоритм лікування звучали так:

«Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології; III стадія: 3-й ступінь ушкодження власне печінки (печінково-клітинна недостатність 3-го ступеня, портальна гіпертензія 3-го ступеня), з ураженням системи травлення [варикозно розширені вени стравоходу 2–3-го ступенів, ускладнені кровотечею (14.09.2015 р.), цирозна гастропатія 2-го ступеня, недостатність травлення II], дихальної системи (гепатопульмональний синдром, дихальна недостатність II за рестриктивним типом), системи кровообігу (цирозна кардіоміопатія з подовженим інтервалом Q-T, набряково-асцитний синдром (асцит-перитоніт), серцева недостатність IIБ зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, функціональний клас II за NYHA), системи кровотворення (анемія 2-го ступеня, коагулопатія), сечовидільної системи (гепаторенальний синдром, II тип, хронічна ниркова недостатність II), нервової системи (цирозна енцефалополінейропатія 2–3-го ступенів із когнітивними розладами та двобічною пірамідною недостатністю); швидкий, хвилеподібний перебіг із негативною динамікою; функціональний клас цирозного хворого IV».

Лікування. 1. Режим ліжковий. 2. Дієта в межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером, із обмеженою кількістю білка (0,5 г/кг маси тіла) та солі, повна відмова від вживання спиртних напоїв. 3. Sol. NaCl 0,9% – 100,0 ml + Hepatox 10,0 ml внутрішньовенно краплинно раз на день (11^{00} год.); Terlipressin 2,0 ml внутрішньовенно струминно двічі на день (8^{00} год., 20^{00} год.); sol. Thiotriazolini 2,5% – 2,0 ml внутрішньом'язово двічі на день (8^{30} год., 20^{30} год.); sol. Aminocapronic acidi 5,0% – 100,0 внутрішньовенно краплинно раз на день (12^{00} год.); sol. Albumini 20,0% – 100,0 внутрішньовенно краплинно раз на день (13^{00} год.); caps. Ursofalk 250,0 mg по 1 капс. двічі на день (9^{00} год., 21^{00} год.); caps. Ferro-folgamma 250,0 mg по 1 капс. тричі на день (9^{30} год., 14^{30} год., 21^{30} год.); tab. Pentoxyphyllini 100,0 mg по 1 табл. двічі на день (10^{00} год., 22^{00} год.); caps. Omeprazole 20,0 mg по 1 капс. раз на день (8^{30} год.); caps. Verospironi 100,0 mg по 1 капс. двічі на день (9^{30} год., 21^{30} год.); **sir.** Duphalaci по 30,0 ml тричі на день (7^{30} год., 13^{30} год., 19^{30} год.).

Для оцінки ефективності удосконаленого комплексного патогенетично обґрунтованого індивідуалізованого етапного алгоритму лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ і синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень проведено комплексну диференційовану курацію хворих на ЦП за модифікованою нами та за загальноприйнятою методикою (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271). Результати представлені в табл. 1, 2.

Таблиця 1

Характеристика результатів лікування хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості портальної гіпертензії у дослідній та контрольній ґрупах, їх порівняння

№ з/п	Результати лікування	Ґрупи хворих на ЦП								Достовірність, *p*		
		1-ша ґрупа з ПГ 1-го ступеня (*n* = 122)		2-га ґрупа з ПГ 2-го ступеня (*n* = 57)		3-тя ґрупа з ПГ 3-го ступеня (*n* = 61)						
		Дослідна (*n* = 78), %		Контрольна (*n* = 44), %		Дослідна (*n* = 26), %		Контрольна (*n* = 31), %		Дослідна (*n* = 32), %		Контрольна (*n* = 29), %		1-ша група дослідна vs контрольна	2-га група дослідна vs контрольна	3-тя група дослідна vs контрольна
1	Відмінний	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-	-
2	Добрий	64	82,1	26	59,1	11	42,3	12	38,7	11	34,4	4	13,8	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
3	Задовільний	9	11,5	11	25,0	8	30,8	8	25,8	8	25,0	10	34,5	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
4	Поганий	5	6,4	7	15,9	7	26,9	11	35,5	13	40,6	15	51,7	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
5	Дуже поганий	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-	-
	Ефективне лікування	73	93,6	37	84,1	20	73,1	20	64,5	19	59,4	14	48,3	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Як бачимо з табл. 1, у хворих першої, другої, третьої контрольної та дослідної ґруп із ПГ 1-го, 2-го, 3-го ступенів важкості жодного разу не спостерігалися відмінний і дуже поганий результати лікування. У 82,1 % пацієнтів першої дослідної ґрупи з ПГ 1-го ступеня важкості діагностовано добрий результат лікування, що достовірно частіше ($p < 0,01$) порівняно з хворими контрольної ґрупи (59,1 %), задовільний і поганий результат лікування – значущо менше порівняно з контрольною ґрупою [11,5 % проти 25,0 % ($p < 0,05$) та 6,4 % проти 15,9 % ($p < 0,05$) відповідно]. Отже, модифікований нами комплексний патогенетично обґрунтований індивідуалізований етапний алгоритм лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ і синтропічних коморбідних позапечінкових уражень та їх ускладнень ефективний у 93,6 % хворих на ЦП з ПГ 1-го ступеня важкості та на 9,5 % ($p < 0,05$) за цінністю перевищує загальноприйняту методику.

У 42,3 та у 30,8 % пацієнтів другої дослідної ґрупи з ПГ 2-го ступеня важкості діагностовано добрий і задовільний результат лікування, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих контрольної ґрупи (38,7 і 25,8 % відповідно), поганий результат лікування – значущо менше, ніж у контрольній ґрупі [26,9 % проти 35,5 % ($p < 0,05$) відповідно]. Отже, модифіковане нами лікування хворих на ЦП з ПГ 2-го ступеня важкості ефективне у 73,1 % та достовірно ($p < 0,05$) за практичною цінністю перевищує ефективність лікування за загальноприйнятою методикою (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271) репрезентативних пацієнтів контрольної ґрупи (64,5 %).

У 34,4 % пацієнтів третьої дослідної ґрупи з ПГ 3-го ступеня важкості діагностовано добрий результат

лікування, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих контрольної ґрупи (13,8 %), задовільний і поганий результат лікування – значущо менше, ніж у контрольній ґрупі [25,0 % проти 34,5 % ($p < 0,05$) та 40,6 % проти 51,7 % ($p < 0,05$) відповідно]. Отже, модифікований нами алґоритм лікування хворих на ЦП з ПГ 3-го ступеня важкості ефективний у 59,4 % та на 11,1 % достовірно ($p < 0,05$) перевищує ефективність лікування за загальноприйнятою методикою.

Таблиця 2

Характеристика результатів лікування хворих на цироз печінки у дослідній і контрольній ґрупах, їх порівняння

№ з/п	Результати лікування	Ґрупи хворих на ЦП				Достовірність, *p*
		дослідна ґрупа (*n* = 136), %		контрольна ґрупа (*n* = 104), %		
		n	%	n	%	
1	Відмінний	0	0,0	0	0,0	–
2	Добрий	86	63,2	42	40,4	$p < 0,001$
3	Задовільний	25	18,4	29	27,9	$p < 0,05$
4	Поганий	25	18,4	33	31,7	$p < 0,01$
5	Дуже поганий	0	0,0	0	0,0	–
	Ефективне лікування	111	81,6	71	68,3	$p < 0,01$

Як бачимо з табл. 2, у 63,2 % пацієнтів дослідної ґрупи діаґностовано добрий результат лікування, що достовірно ($p < 0,001$) більше, ніж у хворих контрольної ґрупи (40,4 %), а задовільний і поганий результат лікування – значущо менше [18,4 % проти 27,9 % ($p < 0,05$) і 18,4 % проти 31,7 % ($p < 0,01$) відповідно]. Отже, модифікований нами комплексний патоґенетично обґрунтований індивідуалізований етапний алґоритм лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень – ефективний у 81,6 % хворих на ЦП, а лікування за загальноприйнятою методикою (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271) ефективне у 68,3 % хворих на ЦП. Це відбувається за рахунок достовірного збільшення ($p < 0,001$) кількості осіб із добрим результатом лікування у дослідній ґрупі та відповідно зменшення ($p < 0,05$) – із задовільним і поганим результатом лікування порівняно з контрольною ґрупою.

Взявши до уваги отримані результати дослідження, можна зробити висновок, що як модифікована нами методика лікування, так і загальноприйнята дають позитивний результат, але за кількісними показниками загальноприйнятий лікувальний комплекс достовірно поступається модифікованому нами алґоритму.

Принципово важливою відмінністю оцінки ефективності лікування від клінічних та інструментальних методів, що традиційно застосовуються в медицині, є визначення якості життя пацієнта, оскільки оцінка загального стану хворого ґрунтується на його суб'єктивному сприйнятті, яке не завжди збігається з думкою лікаря й оточення. Ця особливість оцінки якості життя дозволяє апелювати до особи пацієнта – важливого і надійного показника його загального стану, тобто дає лікареві унікальну можливість подивитися очима хворого на його захворювання та зміни, які відбуваються в динаміці медичних, а також психосоціальних дій. Отже, отримані результати разом із традиційним медичним висновком дають змогу цілісно й об'єктивно оцінити загальний стан хворого. Тому для комплексної оцінки ефективності модифікованого нами алґоритму лікування хворих на ЦП використано також опитувальник MOS 36-Item Short-Form Healh Survey (безпосередня оцінка якості життя хворих до і після диференційованого лікування). Результати представлені в табл. 3–5.

Таблиця 3

Характеристика показників якості життя хворих на цироз печінки, їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії до лікування

№ з/п	Показники якості життя	Показники якості життя практично здорових осіб; M ± м (*n* = 40)	Показники якості життя хворих на ЦП			Достовірність, *p*		
			1-ша група з ПГ 1-го ступеня; M ± м (*n* = 122)	2-га група з ПГ 2-го ступеня; M ± м (*n* = 57)	3-тя група з ПГ 3-го ступеня; M ± м (*n* = 61)	Практично здорові особи vs 1-ша група	Практично здорові особи vs 2-га група	Практично здорові особи vs 3-тя група
1	Фізичний компонент здоров'я							
	Фізичне функціонування	93,6 ± 0,7	65,9 ± 0,5	53,2 ± 0,3	41,8 ± 0,3	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Щоденне функціонування	85,1 ± 0,4	65,0 ± 0,2	57,4 ± 0,7	41,2 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Шкала інтенсивності болю	92,4 ± 0,7	62,1 ± 0,6	52,4 ± 1,0	38,6 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Загальний стан здоров'я	95,4 ± 0,4	62,9 ± 0,6	53,8 ± 0,8	36,0 ± 1,2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
2	Психологічний компонент здоров'я							
	Життєва активність	93,6 ± 0,7	66,6 ± 0,7	49,6 ± 1,2	25,1 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Соціальне функціонування	97,0 ± 0,7	70,0 ± 0,9	61,1 ± 0,9	40,9 ± 0,9	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Щоденне функціонування	97,8 ± 0,5	68,2 ± 0,7	62,6 ± 0,5	38,8 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Психологічне здоров'я	92,6 ± 1,1	63,8 ± 0,4	45,6 ± 0,4	29,9 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Як бачимо з табл. 3, у 100,0 % хворих на ЦП спостерігаються статистично достовірно ($p < 0,001$) нижчі показники якості життя, ніж у практично здорових осіб, які свідчать про те, що фізичний та емоційний стан у них, а також інтенсивність болю значно обмежують фізичні навантаження, обсяг виконання щоденної роботи і соціально значущої активності. Окрім цього, хворі на ЦП схильні почуватися хворобливими, знесиленими, схильними до депресії, тривоги та переживання інших неґативних емоцій достовірно ($p < 0,001$) більшою мірою, ніж практично здорові особи, а також неґативно оцінювати перспективи власного лікування, що найімовірніше зумовлене виникненням синтропічного позапечінкового ураження – цирозної енцефалопатії.

З'ясовано також, що всі показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я статистично достовірно ($p < 0,001$) зменшуються з наростанням ступеня важкості ПГ, на підставі чого можна стверджувати, що між якістю життя хворих на ЦП, індукованого ПГ, є обернено пропорційна взаємозалежність: зі зменшенням ступеня важкості ПГ покращується якість життя пацієнтів, і навпаки.

Оцінюючи ефективність комплексного модифікованого лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних уражень, їх ускладнень, ми здійснили порівняльну характеристику показників якості життя пацієнтів після лікування за модифікованою та загальноприйнятою методиками.

Таблиця 4

Характеристика показників якості життя хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості портальної гіпертензії у дослідній та контрольній групах після лікування

№ з/п	Показники якості життя	Групи хворих на ЦП						Достовірність, *p*		
		1-ша група з ПГ 1-го ступеня (*n* = 122)		2-га група з ПГ 2-го ступеня (*n* = 57)		3-тя група з ПГ 3-го ступеня (*n* = 61)				
		Дослідна; M ± м (*n* = 78)	Контрольна; M ± м (*n* = 44)	Дослідна; M ± м (*n* = 26)	Контрольна; M ± м (*n* = 31)	Дослідна; M ± м (*n* = 32)	Контрольна; M ± м (*n* = 29)	1-ша група дослідна vs контрольна	2-га група дослідна vs контрольна	3-тя група дослідна vs контрольна
Фізичний компонент здоров'я										
1	Фізичне функціонування	82,5 ± 0,4	72,1 ± 0,5	71,8 ± 0,3	63,3 ± 0,4	62,3 ± 0,6	59,1 ± 0,6	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Щоденне функціонування	73,8 ± 0,4	70,3 ± 0,2	70,1 ± 0,5	59,9 ± 0,2	63,3 ± 0,8	55,3 ± 0,3	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Шкала інтенсивності болю	81,1 ± 0,5	70,6 ± 0,6	70,4 ± 0,1	61,8 ± 0,4	63,3 ± 0,8	54,3 ± 0,6	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Загальний стан здоров'я	80,3 ± 0,4	69,4 ± 0,4	71,0 ± 0,4	62,3 ± 0,4	60,9 ± 0,5	57,3 ± 0,7	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
Психологічний компонент здоров'я										
2	Життєва активність	80,9 ± 0,3	71,8 ± 0,4	71,2 ± 0,5	63,1 ± 0,6	61,9 ± 0,9	59,3 ± 0,6	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,05
	Соціальне функціонування	73,4 ± 0,3	69,2 ± 0,3	68,0 ± 0,7	58,4 ± 0,5	60,4 ± 0,5	50,9 ± 0,4	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Щоденне функціонування	80,2 ± 0,5	69,8 ± 0,6	71,0 ± 0,3	61,3 ± 0,5	61,7 ± 0,9	57,3 ± 1,0	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Психологічне здоров'я	81,0 ± 0,4	72,5 ± 0,4	70,5 ± 0,5	63,5 ± 0,5	62,2 ± 0,7	56,8 ± 0,8	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001

Як бачимо з табл. 4, суб'єктивне сприйняття хворим власного загального стану після лікування свідчить про значущі ($p < 0,001$) позитивні зміни, які відбулися в динаміці медичних, а також психосоціальних етапів. Взявши до уваги порівняльну характеристику показників якості життя хворих на ЦП після лікування в дослідній і контрольних групах, ми зробили висновок, що лікування за модифікованим нами алгоритмом із врахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних уражень, їх ускладнень було достовірно ($p < 0,05$) ефективніше у осіб 1-ї, 2-ї і 3-ї груп, порівняно з репрезентативними пацієнтами, диференційовану курацію яких проводили згідно з затвердженим протоколом (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271).

Таблиця 5

Характеристика показників якості життя хворих на цироз печінки до і після лікування, їх порівняння

№ з/п	Показник якості життя	Показник якості життя хворих на ЦП до лікування; M ± м (*n* = 240)	Показник якості життя хворих на ЦП після лікування		Достовірність, *p*		
			Дослідна група; M ± м (*n* = 136)	Контрольна група; M ± м (*n* = 104)	Хворі на ЦП до лікування vs дослідна група	Хворі на ЦП до лікування vs контрольна група	Дослідна група vs контрольна група
Фізичний компонент здоров'я							
1	Фізичне функціонування	56,8 ± 0,7	75,7 ± 0,8	65,9 ± 0,6	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Щоденне функціонування	56,4 ± 0,7	69,8 ± 0,6	63,0 ± 0,6	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Шкала інтенсивності болю	53,8 ± 0,8	74,9 ± 0,7	63,4 ± 0,7	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Загальний стан здоров'я	53,9 ± 0,9	73,9 ± 0,8	63,9 ± 0,6	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
Психологічний компонент здоров'я							
2	Життєва активність	52,0 ± 0,5	74,6 ± 0,7	65,7 ± 0,6	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Соціальне функціонування	60,5 ± 0,7	63,9 ± 0,5	60,9 ± 0,8	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Щоденне функціонування	59,4 ± 0,7	74,1 ± 0,7	63,8 ± 0,7	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001
	Психологічне здоров'я	50,9 ± 0,6	74,6 ± 0,7	65,4 ± 0,7	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001

Як бачимо з табл. 5, під впливом лікування хворих на ЦП дослідної та контрольної груп усі їх показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я статистично достовірно ($p < 0,001$) покращилися порівняно з цими ж показниками до лікування. Отже, можна стверджувати про позитивну динаміку та ефективність лікування хворих на ЦП як за загальноприйнятою так і за модифікованою методиками, проте за кількісними показниками загальноприйнятий лікувальний комплекс достовірно ($p < 0,001$) поступається модифікованому алгоритму.

Отже, як удосконалений нами комплексний патогенетично обґрунтований індивідуалізований етапний алгоритм лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень, так і загальноприйнята методика (наказ МОЗ України від

13.06.2005 р., № 271) дають позитивний результат, проте за якісними та кількісними показниками загальноприйнятий лікувальний комплекс достовірно поступається модифікованому нами алгоритму.

Висновок. Комплексне лікування хворих на цироз печінки за удосконаленим нами алґоритмом, у якому беруться до уваги ступені важкості портальної гіпертензії та синтропічні коморбідні позапечінкові ураження, а також їх ускладнення, є ефективнішим за загальноприйняте за результатами як оцінки динаміки клінічно-лабораторних та інструментальних показників, так і оцінки якості життя хворих.

Список літератури

1. Абрагамович М. О. Авторське право на твір. «Цирозна хвороба печінки» // Державна служба інтелектуальної власності України – 2016. – С. 1 (Abrahamovych M. O. CopyrightinaWork. “Liver Cirrhosis” // State Intellectual Property Service of Ukraine – 2016. – P. 1).
2. Абрагамович М. О. Цироз печінки : характеристика соматичних поліорганних уражень і принципи диференційованого лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Абрагамович М. О. – Львів, 2013. – 43 с. (Abrahamovych M. O. Liver Cirrhosis: multiple organ lesions characteristics and differentiated treatment principles: autoref. dis. acquis. degree dr. med. sciences: specialty. 14.01.02 "Internal Medicine" / Abrahamovych M. O. – Lviv, 2013. – 43 p.).
3. Алекберова З. С. Колхицин в ревматологии – вчера и сегодня. Будет ли завтра? / З. С. Алекберова, В. Г. Барсков // Современная ревматология. – 2010. – № 2. – С. 14–20 (Alekberova Z. Colchicinein Rheumatology – Yesterday and Today. Will It Be Tomorrow ? / Z. Alekberova, V. Barskov // Modern Rheumatology. – 2010. – N 2. – P. 14–20).
4. Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 73–77 (Harbuzenko D. Multiorgan Hemodynamic Changes in Liver Cirrhosis / D. Harbuzenko // Therap. Arch. – 2007. – Vol. 79, N 2. – P. 73–77).
5. Гастроентерологія / за ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К. : Друкар, 2007. – 720 с. (Gastroenterology / ed. N. Kharchenko, O. Babak. – K., 2007. – 720 p.).
6. Гундерманн К. Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / К. Й. Гундерманн // Клинические перспективы гестроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 21–28 (Gundermann K. The Latest Data on the Mechanisms of Action and Clinical Efficacy of the Essential Phospholipids / K. Gundermann // Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology. – 2002. – N 2. – P. 21–28).
7. Журавлёва Л. В. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных гипертонической болезнью, хроническими гепатитами и при их сочетании / Л. В. Журавлева // Медицина сегодня и завтра. – 2005. – № 2. – С. 35–39 (Zhuravlyova L. Status of the Renin-angiotensin-aldosterone System in the Patients with Arterial Hypertension, Chronic Hepatitis, and when Combined / L. Zhuravlyova // Medicine Today and Tomorrow. – 2005. – N 2. – P. 35–39).
8. Колесникова Е. В. Урсодезоксихолевая кислота – «урсолизин»: применение в настоящем и будущем / Е. В. Колесникова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 4. – С. 96–101 (Kolesnikova E. Ursodeoxycholic Acid – "Ursolizin": Use at the Present and in the Future / E. Kolesnikova // Ukrainian Therapeutical Journal. – 2008. – N 4. – P. 96–101).
9. Коморбідність : сучасний погляд на проблему ; класифікація (повідомлення друге) / О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, У. О. Абрагамович // Львівський клінічний вісник. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 31–39 (Comorbidity : a Modern Viewon the Problem ; Classification (Second Notice) / O. Abrahamovych, O. Fayura, U. Abrahamovych // Lviv Clinical Bulletin. – 2016. – Vol. 13, N 1.– P. 31–39).
10. Коморбідність : сучасний погляд на проблему ; класифікація (повідомлення перше) / О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, У. О. Абрагамович // Львівський клінічний вісник. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 56–64 (Comorbidity : a Modern Viewon the Problem ; Classification (Second Notice) / O. Abrahamovych, O. Fayura, U. Abrahamovych // Lviv Clinical Bulletin. – 2015. – Vol. 12, N 4.– P. 56–64).
11. Комплексные антигомотоксические препараты : справ. пособие для врачей (електронный вариант). – Heel, 2008 (Complex Antihomotoxic Medications: a Guide for Physicians (electronic version). – Heel, 2008).
12. Парнес Е. Я. Цирроз печени / Е. Я. Парнес // Российский медицинский журнал. – 1999. – № 1. – С. 45–51 (Parnes E. Liver Cirrhosis / E. Parnes // Rus. Med. J. – 1999. – № 1. – P. 45–51).
13. Пасечник И. Н. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени / И. Н. Пасечник, П. С. Сальников / Хирургия. – 2013. – № 8. – С. 76–80 (Pasechnik I. Bleeding from Varices of the Esophagus and Stomach in Patients with Liver Cirrhosis / I. Pasechnik, P. Salnikov / Surgery. – 2013. – N 8. – C. 76–80).
14. Пат. 73518 Україна, МПК A 61 B 8/06, A 61 B 10/00. Спосіб діагностики ступеня портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Довгань Ю. П., Абрагамович У. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р., Лисак Л. Ф. ; патентовласник Львів. нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. – № 201203268; заявл. 20.03.2012, опубл. 25.09.2011, Бюл. № 18. – 6 с. (Pat. 73518, of Ukraine IPC 6.8 A 61 V, A 61 V 10/00. Method of Diagnosis of the Degree of Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis / Abrahamovych O. O., Abrahamovych M. O., Dovhan’ Y. P., Abrahamovych U. O., Tolopko S. Y., Ferko M. R., Lysak L. F.; patentee Danylo Halytsky Lviv National Medical University – N 201203268; appl. 20.03.2012, publ. 25.09.2011, Bull. N 18. – 6 p.).
15. Приходько В. Ю. Гепатопротекторы в терапевтической практике / В. Ю. Приходько, И. Р. Микропуло, Е. А. Кононенко // Ліки України. – 2011. – № 9. – С. 84–89 (Prykhodko V. Hepatoprotectors in Therapeutic Practice / V. Prykhodko, I. Mikropulo, E. Kononenko // Medicines of Ukraine. – 2011. – N 9. – P. 84–89).
16. Пузырев В. П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека / В. П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7, № 9. – С. 3–9 (Puzyrev V. Genetic Look at the Phenomenon of Comorbidity in a Human / V. Puzyrev // Med. Genetics. – 2008. – Vol. 7, N 9. – P. 3–9).
17. Сірчак Є. С. Порівняльна оцінка ефективності різних схем корекції тиску в портальній системі у хворих на цироз печінки / Є. С. Сірчак // Лікарська справа = Врачебное дело. – 2013 – № 3. – С. 32−39 (Sirchak E. Comparative Evaluation of the Effectiveness of Various Schemes for Correction of the Pressure in the Portal Systemin Patients with Liver Cirrhosis / E. Sirchak // Doctoring = Medical business. – 2013 – N 3. – P. 32−39).

18. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7–10 (Tkach S. Efficacy and Safety of the Hepatoprotectors from the Point of Evidence-based medicine / S. Tkach // Health of Ukraine. – 2009. – N 6. – P. 7–10).
19. Шипулін В. П. Цироз печінки : питання терапії / В. П. Шипулін // Лікарська справа = Врачебное дело. – 2007. – № 1–2. – С. 36–40 (Shipulin V. Cirrhosis : Questions of Therapy / V. Shipulin // Doctoring = Med. Business. – 2007. – N 1–2. – P. 36–40).
20. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage / A. Longacre, A. Imaeda, G. Garcia-Tsao [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47, N 1. – P. 169–176.
21. A role for asymmetric dimethylarginine in the pathopysiology of portal hypertension in rats with biliary cirrhosis / W. Laleman, A. Omasta, M. Van de Casteele [et al.] // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 42, N 6. – P. 1382–1390.
22. Activation of eNOS in rat portal hypertensive gastric mucosa is mediated by TNF-alpha via the PI-kinase-Akt signalling pathway / H. Kawanaka, M. Jones, I. Szabo [et al.] // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 35, N 6. – P. 393–402.
23. Acute administration of carvedilol is more effective than propanolol plus isorbide-5-mononitrade in the reduction of portal pressure in patients with viral cirrhosis / H. C. Lin, Y. Y. Yang, M. C. Hou [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. –2004. – Vol. 10, N 8. – P. 1953–1958.
24. Acute hemodynamic response to β-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding / C. Villanueva, C. Aracil, A. Colomo [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, N 1. – P. 119–128.
25. American Thoracic Society Executive Committee. Recommended standardized procedures for pulmonary testing // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1978. – Vol. 118, N 9. – P. 55–72.
26. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats / S. Tugues, G. Fernandez-Varo, J. Munoz-Luque [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, N 2. – P. 1919–1926.
27. CB1-cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis / F. Teixeira-Clerc, B. Julien, P. Grenard [et al.] // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. 671–676.
28. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function / A. Albillos, J. Lledo, I. Rossi [et al.] // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109, N 4. – P. 1257–1265.
29. Effect of cannabinoid CB1-receptor antagonism on ascitic decompensation of rats with preascitic cirrhosis / M. Domenicali, P. Caraceni, A. Pertosa [et al.] // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48, N 7. – P. 88–89.
30. Endothelin-1 contributes to maintenance of systemic but not portal haemodynamics in patients with early cirrhosis: a randomised controlled study / D. Tripathi, G. Therapondos, J. Ferguson [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, N 9.– P. 1290–1295.
31. Endothelin-1 plays a major role in portal hypertension of biliary cirrhotic rats through endothelin receptor subtype B together with subtype A in vivo / H. Kojima, S. Sakurai, S. Kuriyama [et al.] // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 34, N 3.– P. 805–811.
32. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension : varices and variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis / G. Garcia-Tsao // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, N 3. – P. 726–748.
33. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and longterm prognosis of cirrhosis / J. Albrades, I. Tarantino, J. Turnes [et al.] // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 37, N 4. – P. 902–908.
34. In vivo genetransfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rats / M. Vandecasteele, A. Omasta, S. Janssens [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 51, N 3. – P. 440–445.
35. Laennec Rene-Theophile-Hyacinthe Traite de l'auscultation Mediate et des Maladies du Poumon et du Coeur / Rene-Theophile-Hyacinthe Laennec. – Paris : Chaude. – 1819.
36. Micano C. Portal Hypertension / C. Micano, G. Garcia-Tsao // Gastroenterol. Clin. North. Amer. – 2010. – Vol. 39, N 3. – P. 681–695.
37. Munshi M. K. The role of the renin–angiotensin system in liver fibrosis / M. K. Munshi, M. N. Uddin, S. S. Glaser // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2011. – Vol. 236, N 5. – P. 557–566.
38. NCX-1000, a nitric oxidereleasing derivate of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norephineprine induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver / S. Fiorucci, E. Antonelli, V. Brancaleone [et al.] // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39, N 9. – P. 932–939.
39. Nitroflurbiprofen, a Nitric oxide releasing cyclooxygenase inhibitor, improves cirrhotic portal hypertension in rats / W. Laleman, L. Van Landeghem, I. Van Der Elst [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, N 12.– P. 709–719.
40. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension / M. Martell, M. Coll, N. Ezkurdia [et al.] // World J. Hepatol. – 2010. – Vol. 2, N 6. – P. 208–220.
41. Proteasome inhibition induces hepatic stellate cell apoptosis / A. Anan, E. Baskin-Bey, S. Bronk [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, N 4. – P. 335 – 344.
42. Randomized comparison of longterm losartan versus propanolol in lowering portal pressure in cirrhosis / J. Gonzales-Albrades, A. Albilos, R. Banares [et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121, N 7. – P. 382–388.
43. Relaxin receptor expression in hepatic stellate cells and in cirrhotic rat liver tissue / R. G. Bennett, K. J. Mahan, M. J. Gentry-Nielsen [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. – 2005. – Vol. 41, N 10. – P. 185–189.
44. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation bycombined vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor and platelet derived growth blockade in rats / M. Fernandez, M. Mejias, E. Garcia-Pras [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46, N 4. – P. 1208–1217.
45. Rockey D. C. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance / D. C. Rockey, R. A. Weisiger // Hepatol. – 1996. – Vol. 24, N 9.– P. 233–240.
46. Role of angiotensin II in liver fibrosis-induced portal hypertension and therapeutic implications / A. Lugo-Baruqui, J. Mucoz-Valle, S. Aravalo-Gallegos [et al.] // J. Hepatol. Res. – 2010. – Vol. 40, N 1. – P. 95–104.
47. The effect of endothelin and its antagonist Bosentan on hemodynamics and microvascular exchange in cirrhotic rat liver / J. Reichen, A. Gerbes, M. Steiner [et al.] // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 18, N 3.– P. 1020–1030.
48. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats / M. Morales-Ruiz, P. Cejduo-Martn, G. Fernandez-Varo [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125, N 12. – P. 522–531.

Стаття надійшла до редакції журналу 18 липня 2016 р.

Лікування хворих на цироз печінки з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень: модифікований алґоритм, його ефективність

М. Р. Ферко

Розглянуто актуальну проблему сучасної медицини лікування хворих на цироз печінки, а саме, вдосконалення алґоритму та підвищення ефективності лікування з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень. Удосконалений комплексний диференційований патоґенетично обґрунтований індивідуалізований етапний алґоритм лікування хворих на цироз печінки з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії, синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень ефективний у 81,6 % хворих та на 13,3 % ($p < 0,05$) за цінністю перевищує загальноприйняту методику (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271).

Констатовано, що комплексне лікування хворих на цироз печінки за вдосконаленим алґоритмом, у якому враховуються ступені важкості портальної гіпертензії та синтропічні коморбідні позапечінкові ураження, а також їх ускладнення, є ефективнішим за загальноприйняте за результатами оцінки як динаміки клінічно-лабораторних та інструментальних показників, так і якості життя хворих.

Ключові слова: лікування хворих на цироз печінки, портальна гіпертензія, синтропічні коморбідні позапечінкові ураження.

Treatment of the Cirrhotic Patients Considering Portal Hypertension Severity Degree and Comorbid Syntropic Extrahepatic Lesions, their Complications: Modified Algorithm, its Effectiveness

M. Ferko

Intraduction. Liver cirrhosis is one of the most difficult diseases in the world to the diagnosis and treatment of which special attention is paid. The prevalence of liver cirrhosis and mortality caused by it is very different across countries and tends to increase. The incidence of liver cirrhosis increased over the past 10 years in developed countries in 10.0-15.0 %. Information on mortality due to the liver cirrhosis is ambiguous - from 8 to 80 per 100 thousand population.

It was learned that liver cirrhosis is not limited by the injury of hepatobiliary system, but also extends to other organs and systems that can be considered as cirrhotic disease of the whole organism with involvement into the pathological process of various organs and systems of the human body, interpreted as syntropic comorbid lesions, which in most of the cases cause temporary, and in the future - sustainable abnormal function, disability, often - death of the patient.

Today it is premature to assume that the problem of treatment of the cirrhotic patients is solved due to the fragmentary information, obtained using a variety of different models in experimental and clinical conditions, ignoring the severity of portal hypertension and syntropic comorbid extrahepatic lesions and their complications, does not allow to affect substantially ~~on~~ the treatment effectiveness of these patients, improve their quality of life. This determines the relevance, medical, social and economic significance, and also the need for the improvement of the principles and increase the efficiency of complex differential treatment of the cirrhotic patients considering the severity degree of portal hypertension and comorbid syntropic extrahepatic lesions and their complications that are still not performed.

The **aim** of our study was to improve the algorithm and increase the treatment effectiveness of patients with liver cirrhosis taking into account the severity degree of portal hypertension and comorbid syntropic extrahepatic lesions and their complications.

Materials and methods. After obtaining written consent in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the European Convention on Human Rights and Biomedicine and Legislation of Ukraine into the study in randomized manner with the preliminary stratification by the presence of liver cirrhosis were involved 240 patients who were hospitalized with the aim of the examination and treatment into created on the basis of the Internal Medicine Department N 1 of Lviv National Medical University and Gastroenterological Department of Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv Regional Hepatological Center.

According to the results of an ultrasound dopplerfloumetric examination of the abdominal cavity vessels, all the patients were stratified into three groups: the first – patients with I degree portal hypertension - 122 persons [33

women (27.0 %) and 89 men (73.0 %), aged 21 to 78 years (average age 46,4 ± 1,0 years), including 78 patients (57.4 %), for whicha comprehensive differentiated treatment with the help of modified by us algorithm was conducted (experimental group) and 44 patients (42.3 %), for which there was conducted a comprehensive treatment due to the conventional method (Order of the MPH of Ukraine from 13.06.2005, N 271 - the control group), the second – patients with II degree portal hypertension - 57 patients [14 women (24.6 %) and 43 men (75.4 %) aged 27 to 66 years (average age 48,2 ± 1,3 years), including 26 persons (19.1 %) - experimental group and 31 patients (29.8 %) - control group], the third group - patients with III degree portal hypertension - 61 patients [18 women (29.5 %) and 43 men (70.5 %) aged 29 to 73 years (average age 50,2 ± 1,3 years), including 32 patients (23.5 %) - experimental group and 29 patients (27.9 %) - the control group]. The criteria for evaluating the treatment results were as follows: excellent result - recovery; good result - a significant improvement, most values of the indices returned to normal; satisfactory result - a slight improvement, some values of indices have improved; bad result - no improvement and a very bad result - deterioration or transformation into cancer. For the direct assessment of the life quality of the patients with cirrhosis, we used a questionnaire MOS 36-Item Short-Form Healh Survey, created by J. E. Ware in 1992.

Results and discussion. In accordance with the aim, we have developed a comprehensive differentiated pathogenetically grounded individualized landmark treatment algorithm for the patients with liver cirrhosis taking into account the severity degree of portal hypertension, syntropic comorbid extrahepatic lesions and their complications. It was found that it is effective in 93.6% of the patients, as well as in 9.5 % ($p < 0,05$) for the value exceeds the conventional method (Order of the MPH of Ukraine from 13.06.2005, N 271). According to the results of our study, we can say that the improved algorithm for the treatment of patients with liver cirrhosis and a common methodology gives a positive result, but in terms of qualitative and quantitative indices, generally accepted medical complex is significantly inferior to modified by us algorithm.

Conclusions. Treatment of the patients with liver cirrhosis according to the modified by us algorithm is effective for the results of evaluation of physical parameters and quality of life. It must be comprehensive, that, except of the impact on the etiological factor, its main pathogenetic links, commits to take into account the severity of portal hypertension and the presence of syntropic comorbid extrahepatic lesions and their complications.

Keywords: treatment of the cirrhotic patients, portal hypertension, comorbid syntropicextrahepatic lesions.

УДК 616.132.2–007–091.5

О. І. Бойко, Є. Ю. Максимчук
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Аномалії вінцевих артерій: ефективність діаґностики удосконаленим методом на автопсійному матеріалі

Вступ. Аномалії вінцевих артерій виявляють дуже рідко – із частотою 0,3–1,6 % [2]. Розрізняють великі та малі вінцеві аномалії, аномалії кількості, топіки відходження, ступеня прохідності, комунікації [6, 8, 9]. Клінічна діаґностика аномалій вінцевих артерій утруднена. Аномалії вінцевих артерій є «масками» інших захворювань, таких як міокардит, пролапс чи недостатність мітрального клапана, інфаркт міокарда, а також поширених педіатричних захворювань – ґастроезофаґального рефлюксу чи бронхіоліту. Часто аномалії вінцевих артерій не проявляються клінічно, а завершуються інфарктом міокарда, серцевою недостатністю, раптовою коронарною смертю [3]. Більшість звичайних клінічних досліджень малоінформативні в діаґностичному пошуку. «Золотим стандартом» діаґностики аномалій вінцевих артерій визнано коронароґрафію та мультиспіральну комп'ютерну томоґрафію. Однак через стертість чи відсутність клінічних проявів такі інструментальні діаґностичні дослідження в осіб з аномаліями вінцевих артерій проводять украй рідко.

Оскільки часто клінічні ознаки відсутні, аномалії вінцевих артерій виявляють тільки під час патолоґо-анатомічного дослідження. Знаходять аномалії кількості вінцевих артерій, відходження, прохідності, комунікації судин. Однак ці варіанти аномалій можуть бути пропущені без уважного пошуку з макро- та мікроскопічним дослідженням і препаруванням.

Відомі класичні методики посмертного дослідження аномалій вінцевих артерій: ін'єкція судинного русла різноманітними сумішами [4]; метод корозії [5]; методи анґіорентґеноґрафії [2]. Для наливання судин внутрішніх орґанів використовують різноманітні речовини, непроникні для рентґенівських променів: рідкий каучук, суспензії солей срібла, барію, кадмію, вісмуту, свинцю у воді, скипидарі, бензині [1]. Проте ці методи мають низку недоліків: технічно складні, потребують тривалої фіксації орґана, деякі з перелічених речовин отруйні (солі кадмію, вісмуту, скипидар), інші мають історичний інтерес (рідкий каучук), ще інші (бензин, свинець) ускладнюють ґістолоґічну обробку матеріалу.

Мета дослідження. З'ясувати ефективність удосконаленого методу діаґностики аномалій вінцевих артерій на автопсійному матеріалі.

Матеріали й методи дослідження. Патолоґо-анатомічні дослідження вінцевих артерій проводили удосконаленим методом на базі Львівського обласного патолоґо-анатомічного бюро. Удосконалений метод діаґностики аномалій вінцевих артерій на автопсійному матеріалі з виготовленням наливної маси, проведенням анґіоґрафічної та патоґістологічної діаґностики здійснювали в декілька етапів. На першому етапі проводили розтин і вилучали серце цілим. Серце промивали у воді для очищення від згустків крові. Почергово в гирло лівої та правої вінцевих артерій уводили підключичний полімерний катетер діаметром 0,6 мм, який фіксували шовковою ниткою до міокарда. Приготований водний розчин метиленового синього (0,5 мл) шприцом повільно вводили через катетер для візуалізації ґілок лівої/правої вінцевих артерій. Дрібні ґілки артерії, із яких витікав синій розчин, прошивали шовковою ниткою. Щоб приготувати наливну масу, змішували у високій лабораторній склянці (зі шкалою 50,0 мл) одну ампулу «Тріомбрасту» та невелику кількість метиленового синього до отримання насиченого синього кольору. Коли маса досягала однорідності, поступово додавали желатин (1,0 ґ) та перемішували до досягнення в'язкої консистенції. Набрану в шприц масу (0,5 мл) повільно вводили через катетер у порожнину судини до забарвлення ін'єктованих субепікардіальних ґілок вінцевих артерій та відчуття спротиву поршня. Важливо було простежити, щоб наливна маса не витікала із дрібних ґілок. Заповнивши вінцеве русло наливною масою, катетер перекривали, а серце промивали

водою для очищення від залишків рентґенконтрастної рідини.

На другому етапі серце переносили на стандартну стоматологічну рентґенівську плівку розміром 305,0× 405,0 мм. Рентґенологічне дослідження проводили на високочастотному дентальному рентґенапараті PLANMECA Intra (PLANMECA OY, Finland). Знімки робили в прямій проекції за напруги 60,0 кВ, сили струму 7,0 мА, експозиції 0,16 с, відстані від трубки до об'єкта 70,0–90,0 мм.

На третьому етапі після ангіографічного дослідження виготовляли зрізи судинної стінки з наступним забарвленням їх за стандартними гістологічними та гістохімічними методиками. З цією метою у лівій передній низхідній вінцевій артерії досліджували три сеґменти: проксимальний, медіальний і дистальний. Проксимальний і медіальний сеґменти артерії відмежовані один від одного першою септальною гілкою. Межа між медіальним і дистальним сеґментом визначена як середина відстані від першої септальної гілки до верхівки. У правій вінцевій артерії також досліджували три сеґменти. Проксимальний сеґмент визначали від гирла правої вінцевої артерії до першої правошлуночкової гілки, медіальний – від першої правошлуночкової гілки до гострої маргінальної, дистальний спрямовували до верхівки серця. Із кожного сеґмента вирізали фрагменти стінки вінцевих артерій, які фіксували у 10,0% розчині нейтрального формаліну впродовж 24 год. Проводили дегідратацію та заливання препаратів у парафінові блоки. Препарати забарвлювали за стандартними гістологічними та гістохімічними методиками: гематоксиліном і еозином, трихромом – за К. Массоном і Ф. Маллорі для виявлення сполучної тканини, фукселіном – за К. Хартом і резорцинфуксином – за К. Вейгертом для ідентифікації еластичних волокон, пікрофуксином – за І. Ван-Гізоном і азаном – за М. Гейденгайном для ідентифікації колаґенових волокон, методом виявлення фібрину (оранжевий–червоний–голубий за Д. Зербіно, Л. Лукасевич), PAS-реакцією із шифф-перійодною кислотою для виявлення нейтральних ґлікозаміноґліканів. Дослідження проводили методом світлової мікроскопії. Патогістологічне дослідження вінцевих артерій здійснювали за допомогою мікроскопа Micros 20 (Австрія) із різним збільшенням (окуляр 10, об'єктив 10-20-40). Мікрофотографування робили цифровою фотокамерою Olympus Camedia C-480 ZOOM (Olympus cor., Японія). Оцінювали патогістологічні зміни клітинних і волокнистих елементів стінки вінцевих артерій і визначали патоморфологічний діаґноз.

Результати дослідження та їх обговорення. Патолого-анатомічне дослідження дало змогу посмертно діаґностувати стеноз просвіту вінцевих артерій у дитини з клінічними ознаками хронічного захворювання нирок та ішемії міокарда.

Хлопчик К., вік п'ять років (медична карта стаціонарного хворого № 5745), 15.11.2013 р. ушпиталений у Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр із діаґнозом «Хронічне захворювання нирок, гострий ренокардіальний синдром, гостре ураження міокарда». Електрокардіоґрафічним дослідженням виявлені ознаки ішемії міокарда передньобічних відділів лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки. Результати ехокардіоґрафічного дослідження: дифузний гіпокінез міокарда, більш виражені зміни в ділянці верхівки, передньобічних відділів та міжшлуночкової перегородки. Незважаючи на багатокомплексне інтенсивне лікування, стан дитини з неґативною динамікою. Смерть настала на 26-ту добу перебування в стаціонарі. У клініці ушкодження міокарда трактовано як прояв гострого ренокардіального синдрому. Під час патолого-анатомічного дослідження (автопсія № 308/13) виявлено гілки лівої вінцевої артерії у вигляді сірих стрічкоподібних тяжів шириною 0,3–0,4 см. На розрізі товщина стінок гілок лівої вінцевої артерії 0,2 см. Для підтвердження діаґнозу проведено ангіоґрафічне дослідження за запропонованим способом. На рентґензнімку виявлено стеноз просвіту гілок лівої вінцевої артерії (рис. 1). Проведено пато-

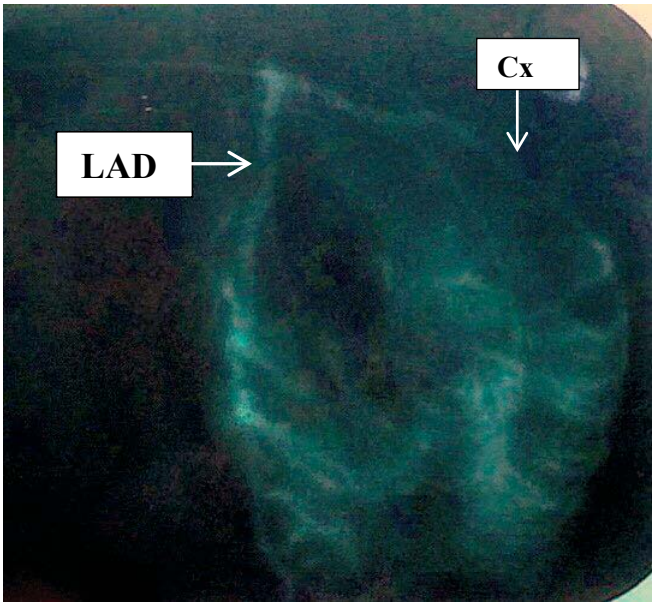

Рис. 1. Ангіограма: стеноз гілок лівої вінцевої артерії, де LAD – ліва передня низхідна вінцева артерія, Cx – огинаюча артерія.

гістологічне дослідження зрізів судинної стінки лівої вінцевої артерії. Виявлено нерівномірну проліферацію субендотеліального шару (рис. 2), деструкцію еластичного каркаса, фраґментацію еластичних волокон (рис. 3). Отримані результати свідчать про доцільність використання пропонованого удосконаленого методу, що повністю відображає ангіоархітектоніку вінцевих артерій. Цей метод дав змогу виявити аномалію вінцевих артерій – стеноз гілок лівої вінцевої артерії, що є надзвичайно важливим для верифікації патоморфологічного діаґнозу, пояснює причину клінічно діаґностованих ознак ішемії міокарда.

Важливим у запропонованому удосконаленому методі є використання вилученого серця, а не всього тіла померлої людини. Так можна уникнути пошкодження судинної ангіоархітектоніки орґана, це не

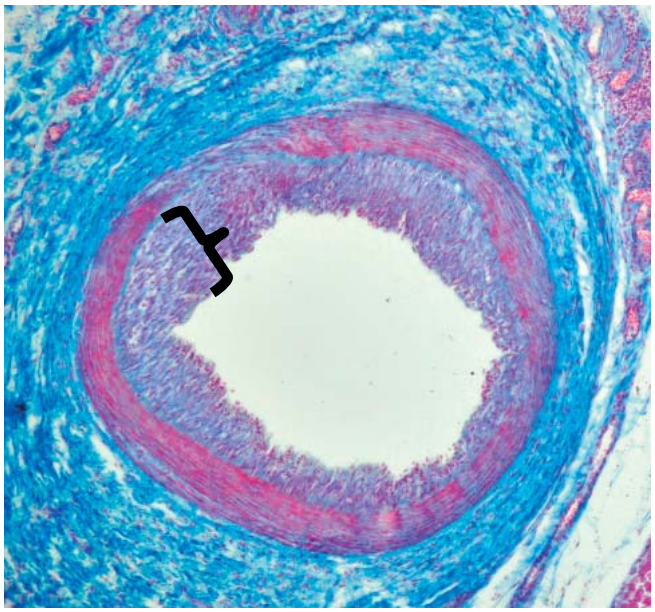

Рис. 2. Проліферація субендотеліального шару лівої вінцевої артерії (вказано фігурною дужкою). Забарвлення трихромом за К. Массоном, зб.: ок. 10, об. 10.

суперечить етичним і моральним нормам. У цьому методі відсутня попередня підготовка та фіксація орґана, а тому можна визначити стан судин, наближений до фізіологічного розтягування, й отримати чітке відображення величини просвіту судин. Запропонована наливна маса містить рентґеноконтрастний йодовмісний засіб «Тріомбраст», компоненти якого не пошкоджують судинну стінку, що дозволяє після проведеного анґіоґрафічного дослідження виготовити гістологічні мікропрепарати зі зрізів судинної стінки. Уведений у судинне русло препарат майже не

Рис. 3. Деструкція еластичного каркаса, фрагментація еластичних волокон лівої вінцевої артерії (вказано стрілкою). Забарвлення за К. Хартом, зб.: ок. 10, об. 10.

проникає за його межі, не накопичується у тканинах. Застосовуючи барвник – метиленовий синій, що як вітальний барвник інтенсивно забарвлює деякі орґани живого орґанізму, можна отримати анатомічний препарат з ін'єктованими субепікардіальними гілками вінцевих артерій, завдяки чому візуалізують анґіоархітектоніку вінцевого русла, оцінюють прохідність вінцевих артерій.

Висновок. Удосконалений метод діаґностики вінцевих артерій на автопсійному матеріалі є ефективним і може бути використаний у патолого-анатомічній практиці.

Список літератури

1. Автандилов Г. Г. Основы патологоанатомической практики / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1994. – 324 с. (Avtandilov G. Basics of pathology practices / G. Avtandilov. – M. : Medicine, 1994. – 324 p.).
2. Горчаков В. Н. Морфологические методы исследования сосудистого русла / В. Н. Горчаков. – Новосибирск : Изд-во СО РАМН, 1997. – 440 с. (Gorchakov V. Morphological studies of the vascular channel/ V. Gorchakov. – Novosibirsk : Publishing House of the SB RAMS, 1997. – 440 p.).
3. Зербіно Д. Д. Аномалії коронарних артерій / Д. Д. Зербіно, О. Б. Куриляк, О. І. Бойко // Серце і судини. – 2014. – № 2. – С. 81–90. (Zerbino D. Anomalies of the coronary arteries / D. Zerbino, O. Kurylyak, O. Boiko // Heart and Vessels. – 2014. – N 2. – P. 81–90).
4. Применение низкомолекулярного каучука СКТН-МЕД для иньекции сосудов / О. П. Большаков, Ю. А. Южелевский, В. Л. Петришин [и др.] // Архив анатомии. – 1983. – Т. 85, № 7. – С. 88–92 (The use of a low molecular weight rubber SKTN-MED for injections vessels / O. Bolshakov, Yu. Yuzhelevsky V. Petrishin [et al.] // Archive Anat. – 1983. – Vol. 85, N 7. – P. 88–92).
5. Сексяев Н. Е. Способы создания коррозионных материалов на примере коронарной системы сердца / Н. Е. Сексяев, И. С. Болотов // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2014. – Т. 4, № 11. – С. 1282–1284 (Seksyaev N. Methods of making of corrosive materials on the example of coronary heart system / N. Seksyaev, I. Bolotov // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150). – 2014. – Vol. 4, N 11. – P. 1282–1284).
6. A patient with ischemic symptoms presents with left coronary artery-to-right ventricle fistula and agenesis of the right coronary artery / B. Genç, A. Solak, O. Doksöz [et al.] // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2013. – Vol. 41, N 4. – P. 343–346.
7. Coronary arterial anomalies in a large group of patients undergoing coronary angiography in southeast Turkey / S. Turkmen, C. E. Cagliyan, F. Poyraz [et al.] // Folia Morphol. (Warsz). – 2013. – Vol. 72, N 2. – P. 123–127. Dubey L. Percutaneous coronary intervention of an obstructive left anterior descending artery with anomalous origin of right coronary artery / L. Dubey // ARYA Atheroscler. – 2013. – Vol. 9, N 2. – P. 164–166.
8. Early neonatal death and congenital left coronary abnormalities: Ostial atresia, stenosis and anomalous aortic origin / D. Laux, B. Bessières, L. Houyel [et al.] // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2013. – Vol. 106, N 4. – P. 202–208.

Стаття надійшла до редакції журналу 12 липня 2016 р.

Аномалії вінцевих артерій: ефективність діаґностики удосконаленим методом на автопсійному матеріалі

О. І. Бойко, Є. Ю. Максимчук

В основу удосконаленого методу діаґностики аномалій вінцевих артерій на автопсійному матеріалі поставлені завдання: отримати якісне зображення анґіоархітектоніки вінцевих артерій коригування складових наливної маси, компоненти якої не пошкоджуватимуть судинну стінку; провести анґіоґрафічне дослідження; виготовити гістологічні мікропрепарати зі зрізів судинної стінки для проведення патогістологічного дослідження вінцевих артерій; поставити патоморфологічний діаґноз.

Удосконаленим методом проведено патолого-анатомічні дослідження вінцевих артерій на базі Львівського обласного патолого-анатомічного бюро. У вінцеві артерії вводили наливну масу, що містила рентґенконтрастний засіб «Тріомбраст» (виробник ПАТ «Фармак», Україна), барвник – метиленовий синій, загущувач – желатин. Анґіоґрафічне дослідження вінцевих артерій здійснювали на високочастотному дентальному рентґенапараті PLANMECA Intra (виробник PLANMECA OY, Finland). Виготовляли гістологічні мікропрепарати зі зрізів судинної стінки, які забарвлювали за стандартними гістологічними та гістохімічними методиками. Оцінювали патогістологічні зміни клітинних і волокнистих елементів стінки вінцевих артерій і визначали патоморфологічний діаґноз. Отримані результати свідчать про ефективність удосконаленого методу діаґностики вінцевих артерій на автопсійному матеріалі; він може бути використаний у патолого-анатомічній практиці.

Ключові слова: вінцеві артерії, аномалії, діаґностика, автопсійний матеріал.

Coronary Artery Anomalies: the Efficiency in Diagnosis by the Improved Method in Autopsy Material

O. Boiko, E. Maksymchuk

Introduction. Coronary arteries anomalies can only be found during the pathomorphololgical detailed study because clinical symptoms are often absent. The coronary artery anomalies are classified as anomalies of origination, course, quantity, permeability and communication. However, these variants of coronary artery anomalies can be missed unless a careful search with macro and microscopic examinations and preparation.

Purpose of the research. To find out the efficiency of an improved method in diagnosis of coronary artery anomalies in autopsy material.

Materials and research methods. The improved method of diagnosis of coronary artery anomalies in autopsy material was taken to get the quality image of angioarchitectonics of coronary arteries by correcting the components of pouring mass which does not damage the vascular wall, to use the angiography, to improve the histological tissue techniques for histopathological study of coronary arteries, to establish the diagnosis. The autopsies were performed by the improved method at Lviv Regional Pathology Bureau. The pouring mass contained ″Triombrastum″ (manufacturer Farmak JSC, Ukraine), methylene blue and gelatine and was injected into the coronary arteries. Thereafter the angiographic studies of coronary arteries were performed. The histological specimens of vascular wall were examined by the light microscopy.

Results of the investigation and their discussion. The improved method of diagnosis of the coronary artery anomalies in autopsy material was carried out in the following stages. In the first stage the heart was removed during the autopsy. The coronary arteries were injected by the pouring mass. In the second stage the heart was carried to a standard dental x-ray film in size of 305×405 mm. Angiographic studies were performed on the high-frequency dental X-ray unit ″PLANMECA Intra″ (manufacturer PLANMECA OY, Finland). In the third stage the sections of vascular wall were completed, followed by the painting of them according to standard histological and histochemical methods. The proposed method allows tincturing the sections of vessel wall with the help of standard histological and histochemical techniques after angiographic studies, to explore the postmortem changes of the coronary arteries, to detect the coronary arteries anomalies that is extremely important for the pathomorphological diagnosis and explains the cause of myocardial ischemia.

Conclusions. The improved method of diagnosis of coronary artery anomalies in autopsy material is effective and can be used in the practice of pathology.

Keywords: coronary arteries, anomalies, diagnostics, autopsy material.

УДК 616.132.2–004.6–018.74–008.6–053–056:57.083.3

Н. А. Лопіна
Харківський національний медичний університет

Взаємов'язок рівня фракталкіну з немодифікованими і модифікованими чинниками серцево-судинного ризику, вираженістю атеросклерозного ураження вінцевих судин

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – головна причина смертності у всьому світі. Основою їх патогенезу є атеросклерозне ураження судин, що призводить до виникнення і наростання важкості ішемічної хвороби серця (ІХС) [1]. Як відомо, деякі показники ендотеліальної дисфункції асоціюються з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Актуальним є вивчення взаємозв'язку маркерів дисфункції ендотелію з ремоделюванням судин, виникненням і наростанням важкості атеросклерозного ураження судин, у тому числі й у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, для яких характерний прискорений перебіг атеросклерозного процесу [9, 11]. Згідно з результатами дослідження Y. Huang і співавт. [8], навіть у хворих із прediабетом існує високий кардіоваскулярний ризик, що потребує уточнення патогенетичних механізмів, які лежать у його основі.

Родина хемокінів має важливе значення в патогенезі ССЗ, оскільки активує лейкоцити і провокує їх адгезію до судинної стінки, тобто підсилює запалення в ендотелії, відіграє важливу роль на всіх етапах перебігу ССЗ – від утворення атеросклерозної бляшки до її розриву [16]. Як стверджують автори праць [11, 14], хемокін фракталкін (CX3CL1), джерелом якого є ендотелій, також продукує жирова тканина за наявності ожиріння. Він був описаний як багатодоменний білок великого розміру, з молекулярною масою 95,0 кДа. Фракталкін продукується численними клітинами, а найбільше – активованими ендотеліальними клітинами, гладеньком'язовими клітинами та макрофагами [10, 12, 13].

Фракталкін підсилює міграцію лейкоцитів із кровоносного русла в тканини підвищенням селектин-опосередкованого зв'язування, викликаючи адгезію і, в кінцевому підсумку, міграцію лейкоцитів через ендотеліальний простір. У деяких дослідженнях на культурах гладеньком'язових клітин продемонстровано, що CX3CL1 має антиапоптичні властивості та впливає на проліферацію гладеньком'язових клітин [7, 10].

Взаємозв'язок рівнів маркера ендотеліальної дисфункції хемокіну фракталкіну з немодифікованими та модифікованими чинниками серцево-судинного ризику, а також наявністю і вираженістю атеросклерозного ураження судин вивчений недостатньо.

Мета дослідження. Оцінити взаємозв'язок рівня фракталкіну з немодифікованими та модифікованими чинниками серцево-судинного ризику й вираженістю атеросклерозного ураження вінцевих судин.

Матеріали й методи дослідження. У кардіологічному відділенні КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги і медицини катастроф» м. Харкова обстежено 131 пацієнта (89 чоловіків, 42 жінки, середній вік – 59,6 ± 9,11 року). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових добровольців відповідних статі й віку.

Верифікацію діагнозу «ІХС: стабільна стенокардія навантаження» здійснювали на основі клінічно-анамнестичного та інструментального досліджень проведенням коронарографії, велоергометрії і холтерівського моніторування ЕКГ з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2007), Асоціацією кардіологів України (2011), рекомендацій Робочої групи з проблем атеросклерозу і хронічних форм ІХС від 2008 р. Асоціації кардіологів України [4, 5]; діагноз ЦД справджували від-

повідно до класифікації порушень ґлікемії (ВООЗ, 1999) [3, 6, 15]. Верифікація діаґнозу ЦД 2-го типу базувалась на визначенні показників вуглеводного обміну (використовували показники коротко- і довготермінового вуглеводного балансів – ґлікемічний профіль і ґлікований гемоґлобін, який визначали хроматоґрафічним методом). Рівень фракталкіну фіксували за допомогою набору реактивів RayBio®Human Fractalkine (CX3CL1) ELISA Kit (США) імуноферментним методом. Оцінку ліпідного обміну [загальні ліпіди, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ)], триґліцеридів (ТҐ) проводили за допомогою наборів реактивів Dac spectrum med (Молдова). Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою А. М. Клімова. Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою А. Кетле.

Усім пацієнтам проводили коронароґрафію правої та лівої вінцевих артерій (ВА) у стандартних проекціях за допомогою анґіоґрафа Siemens AXIOM Artis.

Хворих на ІХС розподілили на дві ґрупи: 1-ша ґрупа (n = 70) – хворі з супутнім ЦД 2-го типу; 2-га ґрупа (n = 61) – хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу.

Вивчали кореляційні зв'язки фракталкіну з немодифікованими (вік, стаж ІХС, стаж ЦД) та модифікованими (антропометричні параметри, показники вуглеводного та ліпідного обміну) факторами серцево-судинного ризику.

Пацієнтів 1-ї ґрупи розподілили на 1а-підґрупу (стеноз ВА менше 70,0 %) і 1б-підґрупу (стеноз ВА понад 70,0 %), пацієнтів 2-ї ґрупи – 2а-підґрупу (стеноз ВА менше 70,0 %) і 2б-підґрупу (стеноз ВА більше 70,0 %). Також пацієнтів обох ґруп розподілили на підґрупи залежно від наявності дифузного ураження вінцевих судин: 1в-підґрупа – пацієнти 1-ї ґрупи з дифузним ураженням ВА, 1г-підґрупа – пацієнти 1-ї ґрупи без дифузного ураження ВА; 2в-підґрупа – пацієнти 2-ї ґрупи з дифузним ураженням ВА, 2г-підґрупа – пацієнти 2-ї ґрупи без дифузного ураження ВА. Дифузний характер ураження ВА передбачав наявність багатосудинного та багатосеґментного ураження ВА.

Результати дослідження статистично опрацьовані за допомогою пакета проґрам Statistica ver. 10.0 for Windows і Exel 2010. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою критеріїв Ф. Вілкоксона, А. М. Колмогорова – М. В. Смірнова, С. С. Шапіро – М. Вілкса. За нормального розподілу використовували методи параметричної статистики, ненормального – методи непараметричної статистики [2].

Достовірність розбіжності між ґрупами за нормального розподілу оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, за ненормального розподілу – за допомогою U-критерію Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні. Статистично достовірною вважали розбіжність за $p < 0,05$. Оцінку кореляцій проводили за коефіцієнтом ранґової кореляції Ч. Е. Спірмена (R). Частоту наявності чоловіків і жінок у досліджуваних ґрупах порівнювали за допомогою біномінального критерію. Виявлена однорідність ґруп за статтю. Під час дослідження дотримувалися правил Гельсінкської декларації.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на ІХС порівняно з контрольною ґрупою були достовірно підвищені рівні фракталкіну ($p < 0,05$). Крім цього, у пацієнтів 1-ї ґрупи порівняно з 2-ю були достовірно підвищені рівні фракталкіну (611,84 ± 123,94 пг/мл vs 495,36 ± 95,56 пг/мл; $p_{12} = 0,00001$) (табл.1).

Таблиця1

Рівень фрактакіну у хворих на ішемічну хворобу серця порівняно з контрольною ґрупою

Показник	Контроль ($n_к$=20)	1-ша ґрупа (n_1 = 70)	2-га ґрупа (n_2 = 61)
Рівень фракталкіну, пг/мл	384 ± 69,86	611,84 ± 123,94*/#	495,36 ± 95,56##

Примітки: кількісні змінні представлені як M ± SD. Розбіжність порівняно з показником у пацієнтів 2-ї ґрупи статистично достовірна: * – p = 0,00001. Розбіжність порівняно з показником у пацієнтів контрольної ґрупи статистично достовірна: # – p = 0,00001; ## – p = 0,00001.

Показники фракталкіну у 1-й ґрупі достовірно підвищені в осіб із гемодинамічно значущим стенозом ВА порівняно з особами без гемодинамічно значущого стенозу (630,22 ± 135,46 пг/мл vs 562,53 ± 66,24 пг/мл; p = 0,0413). У 2-й ґрупі в осіб із гемодинамічно значущим стенозом ВА також зафіксовано статистично значиме підвищення рівня фракталкіну за більшої вираженості атеросклерозного процесу в ВА порівняно з особами без гемодинамічно значущих стенозів (514,66 ± 80,88 пг/мл vs 430,57 ± 114,58 пг/мл; p = 0,0026) (табл.2).

Таблиця 2

Рівень фракталкіну у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу у хворих із гемодинамічно значущими та незначущими стенозами вінцевих артерій

Показник	1-ша ґрупа (n = 70)	1а-підґрупа (n = 19)	1б-підґрупа (n = 51)	2-га ґрупа (n = 61)	2а-підґрупа (n = 15)	2б-підґрупа (n = 46)
Рівень фракталкіну, пг/мл	611,84 ± 123,94*	562,53 ± 66,24#	630,22 ± 135,46	495,36 ± 95,56	430,57 ± 114,5##	514,66 ± 80,88

Примітки: Різниця порівняно з показником у пацієнтів 2-ї ґрупи статистично значима: * – p = 0,00001. Різниця порівняно з показником у пацієнтів 1б-підґрупи статистично значима: # – p = 0,0413. Різниця порівняно з показником у пацієнтів 2б-підґрупи статистично значима: ## – p = 0,0026.

Проаналізовано також рівні фракталкіну у хворих на ІХС залежно від наявності дифузного ураження ВА. Рівень фракталкіну в осіб із дифузним ураженням ВА був достовірно вищим, ніж у осіб без дифузного ураження вінцевих судин – у 1-й ґрупі в осіб із дифузним ураженням ВА достовірно вищим, ніж у осіб без дифузного ураження ВА (657,57 ±

131,53 пг/мл vs 543,25 ± 69,65 пг/мл; $p = 0,0001$), у 2-й групі в осіб із дифузним ураженням ВА достовірно вище, ніж у осіб без дифузного ураження ВА (558,50 ± 44,12 пг/мл vs 485,83 ± 97,81 пг/мл; $p = 0,044$) (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень фракталкіну у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності дифузного ураження вінцевих артерій

Показник	1-ша група ($n = 70$)	Дифузний характер ураження ВА		2-га група ($n = 61$)	Дифузный характер ураження ВА	
		(+) - 1в ($n = 42$)	(-) - 1г ($n = 28$)		(+) - 2в ($n = 8$)	(-) -2г ($n = 53$)
Рівень фракталкіну, пг/мл	611,84 ± 123,94*	657,57 ± 131,53#	543,25 ± 69,65	495,36 ± 95,56	558,50 ± 44,12##	485,83 ± 97,81

Примітки: Різниця порівняно з показником у пацієнтів 2-ї групи статистично значима: * – $p = 0,00001$. Різниця порівняно з показником у пацієнтів 1г-підгрупи статистично значима: # – $p = 0,0001$. Різниця порівняно з показником у пацієнтів 2г-підгрупи статистично значима: ## – $p = 0,044$.

Середній вік хворих на ІХС 59,6 ± 9,11 року, тривалість ІХС 3,56 ± 4,52 року (мода -0,1), тривалість ЦД 4,89 ± 6,03 (мода -0,0 – уперше виявлений ЦД 2-го типу).

Оцінивши взаємозв'язок фракталкіну з немодифікованими чинниками ризику (табл. 4), виявили слабкий кореляційний зв'язок із віком ($R = 0,25$; $p = 0,002$), статистично достовірний кореляційний зв'язок середньої сили – зі стажем ІХС ($R = 0,49$; $p < 0,00001$), недостовірний – зі стажем ЦД ($R = 0,11$; $p = 0,19$) (табл. 4).

Таблиця 4

Кореляційний взаємозв'язок між немодифікованими факторами серцево-судинного ризику та рівнем фракталкіну (коефіцієнт ранґової кореляції Ч. Е. Спірмена R)

Показник	Вік, роки	Стаж ІХС, роки	Стаж ЦД, роки
Фракталкін, пг/мл	$R = 0,25$ $p = 0,002$	$R = 0,49$ $p < 0,00001$	$R = 0,11$ $p = 0,19$

Оцінивши взаємозв'язок фракталкіну з антропометричними показниками (табл. 5), констатували наявність слабкого кореляційного зв'язку з масою тіла ($R = 0,30$; $p = 0,0001$), співвідношенням обводу талії і стегон ($R = 0,45$; $p < 0001$), середнього – з обводом талії ($R = 0,69$; $p < 0,00001$) (це підтверджує думку, що за наявності абдомінального ожиріння збільшується синтез фракталкіну адипоцитами), а також середній кореляційний зв'язок з обводом стегон ($R = 0,53$; $p < 0,0001$) (табл. 5).

Таблиця 5

Кореляційний взаємозв'язок між антропометричними показниками та рівнем фракталкіну (коефіцієнт ранґової кореляції Ч. Е. Спірмена R)

Антропометричні показники	Коефіцієнт ранґової кореляції Ч. Е. Спірмена (R)
Маса тіла	0,30 $p = 0,0001$
ІМТ, кг/м^2	0,22 $p = 0,01$
Обвід талії, см	0,69 $p < 0,0001$
Обвід стегон, см	0,53 $p < 0,0001$
Обвід талії / Обвід стегон	0,45 $p < 0,0001$

Оцінивши взаємозв'язок фракталкіну з показниками ліпідного обміну (табл. 6), виявили також слабкий кореляційний зв'язок із рівнем загального холестерину ($R = 0,28$; $p = 0,0004$), рівнем триґліцеридів ($R = 0,21$; $p = 0,009$), рівнем ХС ЛПНЩ ($R = 0,13$; $p = 0,1$), ХС ЛПДНЩ ($R = 0,28$; $p = 0,0005$).

Таблиця 6

Кореляційний взаємозв'язок між рівнем фракталкіну та модифікованими чинниками серцево-судинного ризику (коефіцієнт ранґової кореляції Ч. Е. Спірмена R)

Модифіковані фактори серцево-судинного ризику, одиниці вимірів	Коефіцієнт ранґової кореляції Ч. Е. Спірмена з рівнем фракталкіну (R)
Ґлюкоза, ммоль/л	0,36 $p < 0,00001$
HbA1c, %	0,64 $p < 0,00001$
Загальний холестерин, ммоль/л	0,28 $p = 0,0004$
Триґліцериди, ммоль/л	0,21 $p = 0,009$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	-0,08 $p > 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,13 $p = 0,1$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,28 $p = 0,0005$

Проаналізувавши кореляційні взаємозв'язки між рівнем фракталкіну і вираженістю ураження ВА (табл. 7), визначили достовірний кореляційний зв'язок: сильний – між кількістю атеросклерозних бляшок вінцевих судин ($R = 0,70$; $p < 0,00001$), середньої сили – між кількістю уражених судин ($R = 0,69$; $p < 0,00001$), кількістю уражених сеґментів ВА ($R = 0,68$; $p < 0,00001$), слабкий – між кількістю уражених проксимальних сеґментів ($R = 0,44$; $p < 0,00001$), середніх сеґментів ($R = 0,44$; $p < 0,00001$), дистальних сеґментів ($R = 0,46$; $p < 0,00001$), кількістю гемодинамічно значущих стенозів ВА ($R = 0,54$; $p < 0,00001$).

Таблиця 7

Кореляційний взаємозв'язок між рівнем фракталкіну та вираженістю ураження вінцевих артерій (коефіцієнт ранґової кореляції Ч. Е. Спірмена R)

Критерії вираженості ураження ВА	Коефіцієнт ранґової кореляції Ч. Е. Спірмена з рівнем фракталкіну (*R*)
Кількість атеросклерозних бляшок вінцевих судин	0,70*
Кількість уражених судин	0,69*
Кількість уражених сеґментів ВА	0,68*
Кількість уражених проксимальних сеґментів	0,44*
Кількість уражених середніх сеґментів	0,44*
Кількість уражених дистальних сеґментів	0,46*
Кількість гемодинамічно незначущих стенозів ВА	0,15**
Кількість гемодинамічно значущих стенозів ВА	0,54*

Примітки: * – всі розбіжності в ґрупах достовірні ($p < 0{,}00001$); ** –розбіжності в ґрупі недостовірні ($p > 0{,}05$).

Висновки. Отримані результати свідчать про зв'язок рівня фракталкіну з немодифікованими та модифікованими чинниками серцево-судинного ризику, вираженістю атеросклерозного ураження вінцевих судин. Результати проведеного дослідження демонструють вплив віку, тривалості перебігу ішемічної хвороби серця, показників метаболічного статусу і контролю ґлікемії, абдомінального ожиріння на рівень фракталкіну. Підвищення рівня фракталкіну асоційовано з більш несприятливим перебігом атеросклерозного процесу. Показано вплив на виникнення та наростання важкості атеросклерозу дисфункції ендотелію, особливо вираженої за наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу та абдомінального ожиріння. У дослідженні продемонстровано тенденції несприятливого перебігу атеросклерозного процесу у хворих на ішемічну хворобу серця за наявності більш вираженої дисфункції ендотелію, що слід брати до уваги з метою поліпшення первинної профілактики атеросклерозного ураження судин, серцево-судинних подій і розроблення ефективних лікувальних стратегій. Визначення рівня фракталкіну має важливе значення в діаґностиці гемодинамічно значущих стенозів вінцевих артерій, дифузного ураження вінцевого русла.

Список літератури

1. Бідучак А. С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А. С. Бідучак, І. Д. Шкробанець, С. І. Леонець // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 3 (67), ч. 2. – С. 100–103 (Biduchak A. Epidemiological features of cardiovascular diseases in Ukraine in Chernivetskii region] / A. Biduchak, I. Shkrobanets, S. Leonets // Bukovynskyi medychnyi visnyk. – 2013. – Vol. 17, N 3. – P. 100–103).
2. Біостатистика / В. Ф. Москаленко, О. П. Гульчій, М. В. Голубчиков [та ін.] ; за ред. В. Ф. Москаленка. – К. : Книга плюс, 2009. – 184 с. (Biostatistics / V. Moskalenko, O. Hulchii, M. Holubchykov [et al.] ; ed. V. Moskalenko. – K. : Knyha plius, 2009. – 184 p.).
3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 107, № 3. – С. 6–70 (EASD/ESC. Recommendations for management of diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases // Rossyiskyi kardyolohycheskyi zhurnal. – 2014. – Vol. 107, N 3. – P. 6–70).
4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – К., 2016. – 177 с. (Stable ischemic heart disease: adapted, evidence based, clinical guidelines. – K., 2016. – 177 p.).
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця (наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р.). – 61 с. (Unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) care: Stable ischemic heart disease (Order of MOH Ukraine from 02.03.2016 N 152)). – 61 p.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.). – 115 с. (Unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) care: type 2 diabetes (Order of MOH Ukraine from 21.12.2012 №1118)). – 115 p.
7. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice / H. Liu, D. Jiang, S. Zhang, B. Ou // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2010. – Vol. 24. – P.17–24.
8. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen [et al.] // Ann. Med. – 2014. – Vol. 46. – P. 684–692.
9. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 191. – P. 211–219.
10. Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling / G. E. White, T. C. Tan, A. E. John [et al.] // Cardiovascular Research. – 2010. – Vol. 85. – P. 825–835.
11. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes / R. Shah, C. C. Hinkle, J. F. Ferguson [et al.] // Diabetes. – 2011. – Vol. 60. – P. 1512–1518.
12. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K-W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 118. – P. e156–e167.
13. Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects / L. Maegdefessel, A. Schlitt, S. Pippig [et al.] // Vascular Health and Risk Management. – 2009. – Vol. 5. – P. 849–857.

14. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2013. – Vol. 33. – P. 2297–2305.
15. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, suppl. 1. – P. 1–109.
16. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris / H. Ikejima, T. Imanishi, H. Tsujioka [et al.] // Circulation Journal. – 2010. – Vol. 74. – P. 337–345.

Стаття надійшла до редакції журналу 21 липня 2016 р.

Взаємов'язок рівня фракталкіну з немодифікованими і модифікованими чинниками серцево-судинного ризику, вираженістю атеросклерозного ураження вінцевих судин

Н. А. Лопіна

Обстежено 131 хворого на ішемічну хворобу серця (ІХС). Залежно від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу хворих поділено на дві групи: 1-ша група (n = 70) – хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2-га група (n = 61) – хворі без супутнього ЦД 2-го типу. Усім хворим для верифікації діагнозу ІХС проводили коронарографію, оцінювали антропометричні дані, рівні фракталкіну, показники ліпідного та вуглеводного обміну.

Виявлено, що у хворих на ІХС, як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього, вірогідно підвищені рівні фракталкіну порівняно з групою контролю. У хворих, що мають гемодинамічно значущі стенози, дифузне ураження вінцевих артерій (ВА) як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього рівні фракталкіну були вірогідно вищі, ніж у хворих без дифузного ураження ВА. Оцінюванням взаємозв'язків фракталкіну з немодифікованими факторами ризику констатовано наявність кореляційного зв'язку з віком і стажем ІХС, невірогідно – зі стажем ЦД. Оцінюванням взаємозв'язків фракталкіну з антропометричними показниками зафіксовано наявність слабкого позитивного кореляційного зв'язку з масою тіла, обводом стегон, співвідношенням обводу талії і стегон, середнього – з обводом талії, що підтверджує думку про збільшення синтезу фракталкіну адипоцитами за наявності абдомінального ожиріння. Існує слабкий позитивний кореляційний зв'язок із рівнем загального холестерину, рівнем тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Наявний слабкий кореляційний зв'язок із показниками короткотермінового контролю глікемії – глюкозою і сильний – із показниками довготермінового контролю глюкози – HbA1c. Аналізом кореляційних взаємозв'язків між рівнем фракталкіну і вираженістю ураження ВА виявлено вірогідний позитивний кореляційний взаємозв'язок: сильний – із кількістю атеросклерозних бляшок ВА, середній – із кількістю уражених судин, кількістю уражених сегментів ВА, слабкий – із кількістю уражених проксимальних, середніх, дистальних сегментів, кількістю гемодинамічно значущих стенозів ВА.

Результати проведеного дослідження демонструють вплив віку, тривалості ІХС, показників метаболічного статусу і контролю глікемії, абдомінального ожиріння на рівень фракталкіну. Підвищення рівня фракталкіну асоційоване з більш несприятливим перебігом атеросклерозного процесу. З'ясовано вплив на виникнення і наростання важкості атеросклерозу дисфункції ендотелію, особливо вираженої за наявності супутнього ЦД і абдомінального ожиріння.

Ключові слова: фракталкін, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, ендотеліальна дисфункція.

Association of the Fractalkine Level with Non-modifiable and Modifiable Factors of Cardiovascular Risk, the Severity of the Atherosclerotic Lesions of the Coronary Vessels

N. Lopina

The purpose of research is to evaluate the association of fractalkine level with non-modifiable and modifiable factors of cardiovascular risk, and the severity of the atherosclerotic lesions of the coronary arteries.

Materials and Methods 131 patients with coronary artery disease (CAD) were examined. Depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), patients with CAD were divided into 2 groups: 1st group (n = 70) -

patients with concomitant T2DM, 2nd group ($n = 61$) - patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of CAD. Also in all patients were evaluated anthropometric indicators, the levels of fractalkine, indexes of lipid and carbohydrate metabolism.

Results The study found that patients with CAD both with concomitant T2DM and without had increased levels of fractalkine significantly compared with the control group. In patients with hemodynamically significant stenosis, diffuse coronary lesions with concomitant T2DM and without had significantly higher fractalkine levels. In assessing the relationship fractalkine with non-modifiable risk factors there were established the presence of a weak correlation with age, unreliable weak correlation with experience of T2DM, no statistically significant average correlation with experience of CAD. In assessing the relationship fractalkine with anthropometric indices there were established the presence of a weak correlation with weight, the volume of the thighs, the ratio of waist size and hip and average positive correlation with a volume of waist, which confirms the fact that the abdominal obesity increases the synthesis of fractalkine adipocytes. In assessing the relationship fractalkine with lipid metabolism, it was found the presence of a weak correlation with total cholesterol, triglycerides, VLDL, the level of LDL cholesterol. In assessing fractalkine relationships with indicators of carbohydrate metabolism, has been established the presence of a weak correlation with the index of a short-term glycemic control - glucose and secondary with an indicator of a long-term glucose control - HbA1c. The analysis of correlations between the level of fractalkine and severity of CAD has ~~been~~ established the existence of significant correlations: strong - between the amount of atherosclerotic plaques of coronary vessels, ~~the~~ middle - between the number of affected vessels, the number of diseased coronary artery segments, weak - the number of lesions of the proximal middle and distal segments, the number of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries.

Conclusions. Results of the study demonstrate the impact on the level of fractalkine age, duration of CAD, metabolic status and indicators of glycemic control, abdominal obesity. Increasing fractalkine level is associated with more severe atherosclerotic process. The study shows the impact on the development and progression of atherosclerosis, endothelial dysfunction, especially in patients with concomitant T2DM and abdominal obesity.

Keywords: fractalkine, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction.