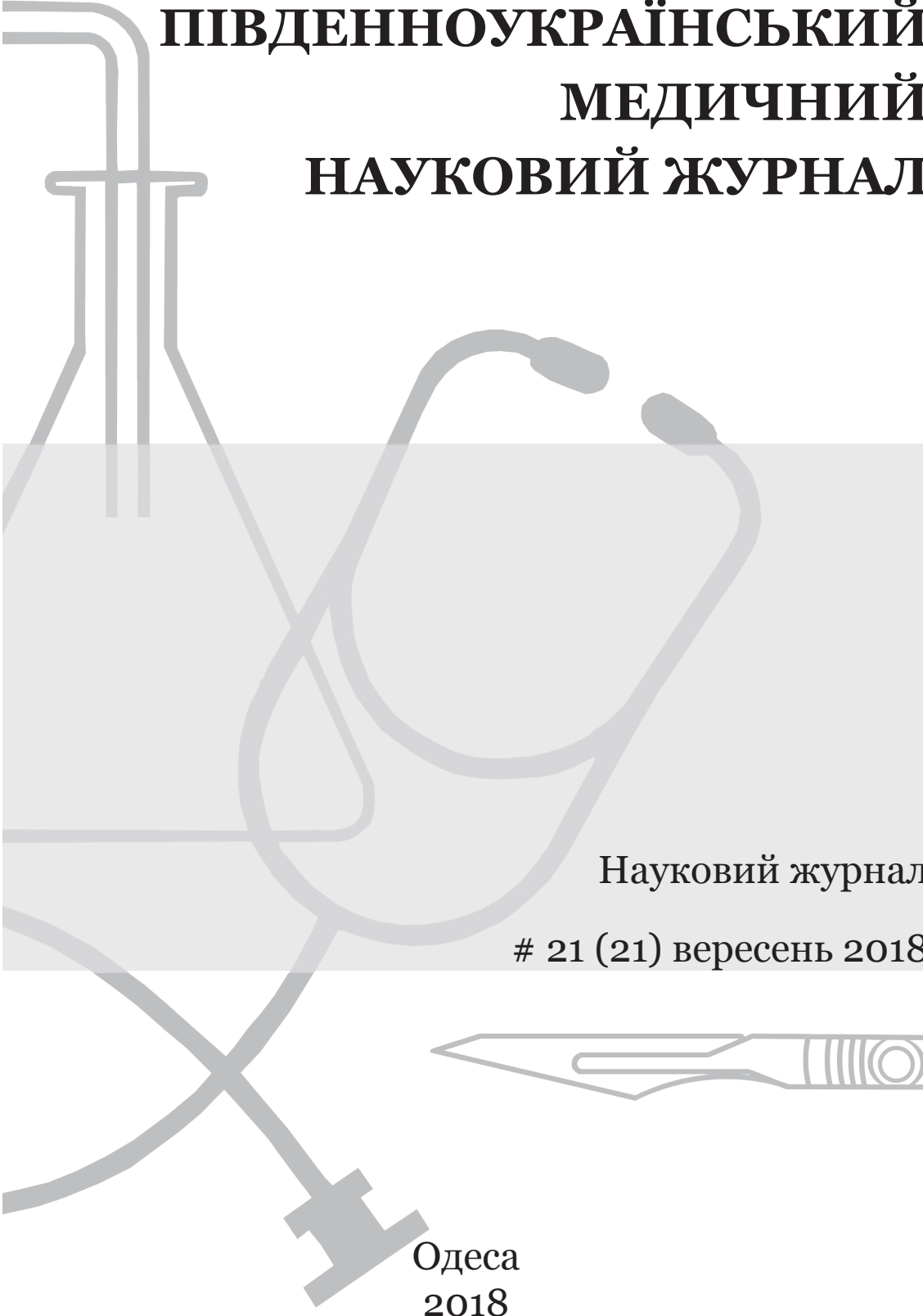




ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Науковий журнал

21 (21) вересень 2018

Одеса
2018

ISSN 2306-7772

Науковий журнал

Південноукраїнський медичний науковий журнал

21 (21) вересень 2018

Виходить тричі на рік.

Редактор, коректор – Мельбрун А. Я.
Верстка-дизайн – Кузнєцова Н. С.

Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих у журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 19536-9336Р від 26.11.2012 р.
Засновник журналу: ГО «Південна фундація медицини»

© ГО «Південна фундація медицини», 2018
© Автори наукових статей, 2018
© Оформлення Ткаченко М. С., 2018

ЗМІСТ

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фармага М. Л., Толопко С. Я., Ферко М. Р. КЛАСИФІКАЦІЯ СИНТРОПІЧНОЇ СТІЙКОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПОТОНІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ.....	4
Білогорцева О. І., Доценко Я. І., Мотрич І. В., Кирилова Т. В., Стеблина В. Є. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТІВ ДІТЕЙ ДИТЯЧОГО ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СТАЦІОНАРУ.....	14
Вороняк М. І., Кокоруж М. В., Юрчишак І. М., Міляшкевич С. П. ВИЗНАЧЕННЯ СОМАТИЧНИХ МУТАЦІЙ ПРИ МІСЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ НЕОПЛАЗІЯХ.....	19
Загаба Л. М., Ліскіна І. В., Кузовкова С. Д., Мельник О. О. ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ВИЯВЛЕННЯ РІЗНИХ ТИПІВ МАКРОФАГІВ У ТКАНИНІ ЛЕГЕНІ З ТУБЕРКУЛЬОМОЮЗА РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ.....	23
Лисюк Р. М., Когут А. В., Михайловська В. В. ПЛАКУН ВЕРБОЛИСТИЙ (LYTHRUM SALICARIA L.): ЦІННІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ	32
Романуха В. В. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ У ЖІНОК ТА ЧОЛОВІКІВ.....	40
Сухомлин А. А., Гордієнко Л. П., Микитенко А. О., Непорада К. С., Берегова Т. В. ВПЛИВ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ОРГАНАХ ТРАВНОГО ТРАКТУНА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	44
Ткач Ю. І., Ткач С. І. ДОСТАТНІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ КРИТЕРІЇВ ДЛЯ ОБГРУНТУВАННЯ ПРИПУЩЕНЬ ПРО НАЯВНІСТЬ ДЕЯКИХ ПРОФЕСІЙНИХ ХІМІЧНИХ ІНТОКСИКАЦІЙ ПРИ ПРОФІЛАКТИЧНИХ МЕДИЧНИХ ОГЛЯДАХ.....	50

Абрагамович О. О.

*доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького*

Абрагамович М. О.

*доктор медичних наук,
професор кафедри внутрішньої медицини № 1
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького*

Фармага М. Л.

*асистент кафедри внутрішньої медицини № 1
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького*

Толопко С. Я.

*кандидат медичних наук,
асистент кафедри внутрішньої медицини № 1
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького*

Ферко М. Р.

*кандидат медичних наук,
асистент кафедри внутрішньої медицини № 1
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького*

КЛАСИФІКАЦІЯ СИНТРОПІЧНОЇ СТІЙКОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПОТОНІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Анотація: Стаття присвячена класифікуванню синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії у хворих на цироз печінки. Відповідно до отриманих результатів виявлено, що середній за добу середній артеріальний тиск, визначений методом добового моніторингу артеріального тиску, найбільш точно і комплексно відображає динаміку артеріального тиску впродовж доби, тому його доцільно застосовувати як діагностичний критерій для класифікування стійкої артеріальної гіпотонії за ступенями тяжкості. Нами встановлено, що найчастіше зустрічається стійка артеріальна гіпотонія I ступеня тяжкості (середній артеріальний тиск від 76 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст.; у 43,82% хворих на цироз печінки), менш часто та із практично однаковою частотою – гіпотонія II (середній артеріальний тиск від 70 мм рт. ст. до 75 мм рт. ст.; у 31,46% хворих) та III ступенів тяжкості (середній артеріальний тиск нижчий за 70 мм рт. ст.; у 24,72% хворих); циркадний ритм у всіх пацієнтів з стійкою артеріальною гіпотонією є порушеним і не залежить від ступеня її тяжкості, а варіабельність є достовірно найнижчою у пацієнтів із III ступенем тяжкості артеріальної гіпотонії, що свідчить про найбільш глибокі порушення у системі регулювання артеріального тиску у таких хворих.

Аннотация: Статья посвящена классификации синтропичной стойкой артериальной гипотонии у больных циррозом печени. Согласно полученным результатам выявлено, что средний за сутки среднее артериальное давление, определенный методом суточного мониторирования артериального давления, наиболее точно и комплексно отражает динамику артериального давления в течение суток, поэтому его целесообразно применять как диагностический критерий для классификации стойкой артериальной гипотонии по степени тяжести. Нами установлено, что чаще всего встречается стойкая артериальная гипотония I степени тяжести (среднее артериальное давление от 76 мм рт. Ст. До 80 мм рт. Ст. ; в 43,82% больных циррозом печени), менее

часто и с практически одинаковой частотой – гипотония ИИ (среднее артериальное давление от 70 мм рт. ст. до 75 мм рт. ст. ; в 31,46% больных) и III степени тяжести (среднее артериальное давление ниже 70 мм рт. ст. ; в 24,72% больных) циркадный ритм у всех пациентов с устойчивой артериальной гипотонией является нарушенным и не зависит от степени ее тяжести, а вариабельность является достоверно низкой у пациентов с III степени тяжести артериальной гипотонии, что свидетельствует о наиболее глубокие нарушения в системе регулирования артериального давления у таких больных.

Summary: The article is devoted to the classification of syntropically stable arterial hypotension in patients with liver cirrhosis. According to the obtained results, it was found that the average daily blood pressure, determined by the daily blood pressure monitoring method, most accurately and comprehensively reflects the dynamics of blood pressure during the day, so it is advisable to use it as a diagnostic criterion for the classification of persistent hypotension according to severity. We found that persistent arterial hypotension of the first degree of severity (mean arterial pressure from 76 mm Hg. Art. To 80 mm Hg. Art.; In 43.82% of patients with cirrhosis of the liver) is most common, less often and with almost the same frequency – hypotension AI (mean arterial pressure from 70 mmHg to 75 mmHg; in 31.46% of patients) and Grade III (mean arterial pressure below 70 mmHg; in 24.72% of patients a) circadian rhythm in all patients with stable arterial hypotension is impaired and does not depend on its severity, but is variable This is significantly lower in patients with III degree of arterial hypotension, which indicates the most profound disturbances in the system to regulate blood pressure in such patients.

Вступ. У сучасній медичній науці цироз печінки (ЦП) вже давно не розцінюють, як захворювання лише гепатобіліарної системи. Сьогодні доведено, що за наявності ЦП прямо чи опосередковано уражається кожна систему органів [1]. І система кровообігу не є у цьому випадку винятком. Її втягнення у патологічний процес за різною інформацію зустрічається у 70,0% [2] – 90,0% [3] випадках і проявляється ураженням серця (кардіоміопатія) та системної гемодинаміки (стійка артеріальна гіпотонія (САГіп)). Кардіоміопатії присвячено численні дослідження, сформульовано її визначення і критерії [4]. У свою чергу, САГіп, з властивими лише для неї особливостями добового ритму й варіабельності артеріального тиску (АТ), приділяється значно менше уваги, хоча це небезпечне ускладнення визначає тяжкість стану пацієнта, нерідко стає причиною їх смерті, а, отже, його необхідно враховувати під час вибору лікувальної тактики у таких пацієнтів.

Оскільки добове моніторування АТ (ДМАТ) дозволяє отримати цілісну інформацію про добові характеристики АТ, стан механізмів серцево-судинного регулювання, визначити добовий ритм АТ, недостатнє чи надмірне зниження АТ вночі, динаміку АТ у часі та її рівномірність (варіабельність АТ) [5], ми вважаємо за доцільне класифікувати

САГіп із визначенням чітких критеріїв ступенів її тяжкості, базуючись на результатах, отриманих за допомогою цього методу.

Мета. Класифікувати синтропічну стійку артеріальну гіпотонію у хворих на цироз печінки за результатами добового моніторування артеріального тиску.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідними законами України та міжнародними актами, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія») у дослідження залучено 603 хворих (445 чоловіків (73,8%) і 158 жінок (26,2%) віком від 19 до 80 років (середній вік 48,4±10,3 року)), які лікувалися в 2010–2015 рр. у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділу Комunalного закладу Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня».

Після комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів до початку лікування їх стратифікували за наявністю ураження системи кровообігу (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»). Виявлено 490 пацієнтів із ЦП та захворюваннями серцево-судинної системи, серед яких зафіксували 173 випадки САГіп (26,69%). Із-поміж цих хворих виокремлено 89 пацієнтів із синтропічною САГіп без будь-яких інших уражень системи кровообігу (дослідна група – ДГ).

Усім пацієнтам проведено ДМАТ за допомогою апарата АВРМ-04 (фірма Meditech, Угорщина). Згідно зі стандартним протоколом монітор активувався через кожних 15 хв у денний час (з 0600 по 2159 год.) та через кожних 30 хв у нічний час (з 2200 по 0559 год.). До аналізу включали процедуру моніторингу, яка містила більше 50-ти успішних вимірів упродовж доби, і щонайменше два успішних вимірювання впродовж кожної години за період моніторування [5]. Отримані результати аналізували за допомогою програмного забезпечення апарата АВРМBase – ver. 1.54 відповідно до стандартних формул. Брало до уваги такі добові показники: середньодобові, максимальні та мінімальні систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), середнього (АТс) та пульсового АТ (ПАТ), їх середні, максимальні і мінімальні величини за активний (АП) і пасивний періоди (ПП) доби, індекс варіабельності (ІВ) для САТ, ДАТ, АТс і ПАТ, добові індекси (ДІ), індекси часу (ІЧ), площі (ІП), часу гіпотонії (ГІЧ) та площі гіпотонії (ГІП) для САТ, ДАТ і АТс.

Дослідження відбувалося у два етапи. **Перший** скерований на: виокремлення, використовуючи статистичні методи, з-поміж усіх показників ДМАТ одного, найбільш показового, що здатний самостійно відобразити динаміку АТ (*перший крок*); визначення критеріїв ступенів тяжкості САГіп (*другий крок*); вивчення розподілу хворих за ступенями тяжкості (*третій крок*); підтвердження коректності їх вживання (*четвертий крок*). А **другий** етап полягав у оцінці варіабельності (*перший крок*)

та циркадного ритму (*другий крок*) АТ залежно від ступенів тяжкості САГіп.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі Excel (Microsoft) із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу ANOVA для виявлення статистично достовірної різниці між досліджуваними групами, z-критерію для порівняння двох часток, перцентильного, кореляційного (коефіцієнт кореляції К. Пірсона) та багатофакторного дискримінантного (коефіцієнт конкордації визначається за критеріями Р. Е. Фішера) аналізів. Отримані результати представляли у вигляді $M(p_1; p_2)$, де M – середнє арифметичне, p_1 – нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього арифметичного, p_2 – верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього арифметичного, n – кількість обстежених пацієнтів у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження. Визначений нами **перший етап** дослідження ми розділили на чотири послідовні кроки. *Перший* (таблиця 1) полягав у статистичному опрацюванні вибірок показників ДМАТ, використовуючи метод рангів, який передбачає ранжування (впорядкування) величин у кожній вибірці залежно від їх відносної значущості (переваги). Для аналізу ми включили наступні показники ДМАТ: середні, максимальні та мінімальні за добу, активний і пасивний періоди САТ, ДАТ і АТс, а також їх ІЧ, ІП, ГІЧ та ГІП за добу, активний і пасивний періоди. Де ІЧ – це кількість замірів АТ, коли АТ перевищує допустиму верхню норму, виражена у відсотках, ІП, що вимірюється в умовних одиницях, відображає площу під кривою добового графіка АТ, що перевищує нормальні показники, ГІЧ – відсоток вимірювань АТ, у яких АТ менший ніж нижня визначена межа норми, ГІП – відображає площу, обмежену знизу графіком залежності тиску від часу, а зверху – лінією порогових (гіпотонічних) показників АТ. Використання цих індексів вважаємо за необхідне, оскільки ці показники дозволяють оцінити таку інформацію як кількість та ступінь підвищення чи зниження АТ впродовж доби, яку неможливо отримати, оцінюючи лише величини АТ. Напрямок ранжування ми визначали

Таблиця 1

Залежність між рангом пацієнтів та показниками добового моніторування артеріального тиску

№ за/ч	Показник ДМАТ	r	№ за/ч	Показник ДМАТ	r	№ за/ч	Показник ДМАТ	r	№ за/ч	Показник ДМАТ	r
1	САТ	-0,60	26	ДАТ	-0,74	51	АТС	-0,84	76	ПАТ	-0,08
2	САТ макс	-0,37	27	ДАТ МАКС	-0,34	52	АТС макс	-0,38	77	ПАТ макс	-0,14
3	САТ мін	-0,55	28	ДАТ МІН	-0,58	53	АТС мін	-0,71	78	ПАТ мін	-0,02
4	САТ ІВ	0,06	29	ДАТ ІВ	-0,01	54	АТС ІВ	0,03	79	ПАТ ІВ	-0,10
5	САТ ДІ	0,20	30	ДАТ ДІ	0,22	55	АТС ДІ	0,22	-	-	-
6	САТ ІЧ	-0,14	31	ДАТ ІЧ	-0,07	56	АТС ІЧ	-0,03	-	-	-
7	САТ ІП	-0,08	32	ДАТ ІП	-0,03	57	АТС ІП	-0,03	-	-	-
8	САТ ГІЧ	0,58	33	ДАТ ГІЧ	0,56	58	АТС ГІЧ	0,77	-	-	-
9	САТ ГІП	0,48	34	ДАТ ГІП	0,67	59	АТС ГІП	0,81	-	-	-
10	САТ АП	-0,55	35	ДАТ АП	-0,66	60	АТС АП	-0,76	80	ПАТ АП	-0,08
11	САТ макс АП	-0,39	36	ДАТ МАКС АП	-0,35	61	АТС макс АП	-0,39	81	ПАТ макс АП	-0,15
12	САТ мін АП	-0,58	37	ДАТ МІН АП	-0,46	62	АТС мін АП	-0,63	82	ПАТ мін АП	-0,02
13	САТ ІВ АП	-0,01	38	ДАТ ІВ АП	-0,08	63	АТС ІВ АП	-0,03	83	ПАТ ІВ АП	-0,15
14	САТ ІЧ АП	-0,14	39	ДАТ ІЧ АП	-0,03	64	АТС ІЧ АП	-0,03	-	-	-
15	САТ ІП АП	-0,11	40	ДАТ ІП АП	0,02	65	АТС ІП АП	0,02	-	-	-
16	САТ ГІЧ АП	0,55	41	ДАТ ГІЧ АП	0,40	66	АТС ГІЧ АП	0,72	-	-	-
17	САТ ГІП АП	0,52	42	ДАТ ГІП АП	0,64	67	АТС ГІП АП	0,75	-	-	-
18	САТ ПП	-0,55	43	ДАТ ПП	-0,67	68	АТС ПП	-0,74	84	ПАТ ПП	-0,08
19	САТ макс ПП	-0,35	44	ДАТ МАКС ПП	-0,50	69	АТС макс ПП	-0,49	85	ПАТ макс ПП	-0,05
20	САТ мін ПП	-0,56	45	ДАТ мін ПП	-0,62	70	АТС мін ПП	-0,68	86	ПАТ мін ПП	-0,02
21	САТ ІВ ПП	0,01	46	ДАТ ІВ ПП	-0,05	71	АТС ІВ ПП	0,02	87	ПАТ ІВ ПП	-0,04
22	САТ ІЧ ПП	-0,13	47	ДАТ ІЧ ПП	-0,11	72	АТС ІЧ ПП	-0,01	-	-	-
23	САТ ІП ПП	-0,09	48	ДАТ ІП ПП	-0,14	73	АТС ІП ПП	-0,04	-	-	-
24	САТ ГІЧ ПП	0,43	49	ДАТ ГІЧ ПП	0,62	74	АТС ГІЧ ПП	0,67	-	-	-
25	САТ ГІП ПП	0,35	50	ДАТ ГІП ПП	0,33	75	АТС ГІП ПП	0,73	-	-	-

відповідно до клінічного значення показників. А саме, для середніх за добу, активний і пасивний періоди САТ, ДАТ і АТС, їх ІЧ і ІП за добу, активний і пасивний періоди перший ранг ми присвоїли найвищим показникам, а найменшим – останній, який дорівнює абсолютній величині числа упорядковуваних об'єктів. А для ГІЧ і ГІП за добу, активний і пасивний періоди перший ранг, навпаки, ми присвоїли найнижчим показникам, а найвищим – останній. Результуючі ранги кожного випадку ми визначали як суму рангів для кожного показ-

ника. В підсумку перший ранг присвоювали тому об'єкту, який отримав найменшу суму рангів (найвищий АТ), а останній – тому, у якого виявилася найбільша сума рангів (найнижчий АТ). Таким чином, ми визначили порядок пацієнтів за сумарними величинами їх АТ – від вищого до нижчого.

Далі, на першому кроці для досягнення поставленої нами мети ми обчислили кореляційні зв'язки між ранговим порядком пацієнтів та вибірками величин кожного показника ДМАТ. Отримані нами коефіцієнти кореляції

наведено у таблиці 1. Як видно з таблиці 1, найвищу абсолютну величину коефіцієнта кореляції нами зафіксовано між рангом пацієнтів та середнім за добу АТс ($r=-0,84$). Вказаний коефіцієнт кореляції свідчить про непряний сильний кореляційний зв'язок, а саме, що із наростанням рангу пацієнта, тобто зі зменшенням АТ, величина середнього за 24 год. АТс зменшується.

Відповідно до проведених нами обрахунків ми виявили, що середній за добу АТс найбільш точно відображає АТ, тому цей показ-

ник ми рекомендуємо використовувати для класифікування САГіп на ступені тяжкості.

Наступний, другий крок цього етапу полягав у визначенні критеріїв ступенів тяжкості САГіп. Для цього ми провели перцентильний аналіз показників середнього за добу АТс у пацієнтів ДГ і отримали наступні результати (таблиця 2): до дуже низьких показників (до 5-о перцентилу) належать величини до 64 мм рт. ст., до низьких (від 5-о до 25-о перцентилів) – від 64 до 70 мм рт. ст., до середніх (від 25-о до 75-о перцентилів) – від 70 до

Таблиця 2
Перцентильний аналіз величин середнього за добу середнього артеріального тиску у пацієнтів дослідної групи

№ за/п	Показник ДМАТ	5-ий перцентиль	25-ий перцентиль	50-ий перцентиль (медіана)	75-ий перцентиль	95-ий перцентиль
1	АТс, мм рт. ст.	64,00	70,00	74,00	78,00	80,00

Таблиця 3
Перцентильний аналіз величин середнього за добу середнього артеріального тиску у пацієнтів дослідної групи

№ за/п	Кількість пацієнтів n=89	I ступінь тяжкості САГіп	II ступінь тяжкості САГіп	III ступінь тяжкості САГіп
1	Абсолютна кількість (N)	39	28 *	22 *
2	Відносна кількість (%)	43,82	31,46	24,72

Примітка: * – статистично достовірна різниця у порівнянні з результатами у пацієнтів із I ступенем тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії ($p < 0,05$).

Таблиця 4
Середній за добу, в активний і пасивний періоди артеріального тиску у пацієнтів дослідної групи залежно від ступеня тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії

№ з/п	Показники ДМАТ	Пацієнти ДГ			r
		I ступінь тяжкості САГіп, n = 39	II ступінь тяжкості САГіп, n = 28	III ступінь тяжкості САГіп, n = 22	
1	САТ сер., мм рт. ст.	108,10 (106,05; 110,16)	101,64 (99,74; 103,55)*	92,77 (89,40; 96,15)*#	-0,68
2	САТ сер. АП, мм рт. ст.	110,72 (108,62; 112,81)	105,46 (103,13; 107,80)*	96,77 (93,65; 99,90)*#	-0,63
3	САТ сер. ПП, мм рт. ст.	103,49 (100,85; 106,12)	95,36 (93,16; 97,55)*	n = 21 89,86 (86,06; 93,66)*#	-0,59
4	ДАТ сер., мм рт. ст.	63,97 (62,93; 65,01)	58,68 (57,34; 60,02)*	52,00 (50,76; 53,24)*#	-0,83
5	ДАТ сер. АП, мм рт. ст.	66,13 (64,86; 67,40)	61,64 (60,35; 62,94)*	55,05 (53,41; 56,68)*#	-0,76
6	ДАТ сер. ПП, мм рт. ст.	59,95 (58,34; 61,56)	53,93 (51,64; 56,21)*	n = 21 48,38 (47,03; 49,73)*#	-0,69
7	АТс сер., мм рт. ст.	78,28 (77,89; 78,68)	72,96 (72,36; 73,57)*	65,95 (64,98; 66,93)*#	-0,95
8	АТс сер. АП, мм рт. ст.	80,95 (80,09; 81,80)	76,32 (75,46; 77,18)*	68,64 (67,22; 70,05)*#	-0,87
9	АТс сер. ПП, мм рт. ст.	74,41 (73,04; 75,78)	67,79 (66,09; 69,48)*	n = 21 62,14 (60,47; 63,82)*#	-0,77

Примітка: * – статистично достовірна різниця у порівнянні з результатами у пацієнтів із I ступенем тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії ($p < 0,05$); # – статистично достовірна різниця у порівнянні з результатами у пацієнтів із II ступенем тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії ($p < 0,05$).

78 мм рт. ст. з медіаною 74 мм рт. ст., до високих (від 75-о до 95-о перцентилів) – від 78 до 80 мм рт. ст., а до дуже високих (вище 95-о перцентилію) – 80 мм рт. ст. Далі, базуючи на отриманій нами інформації, нами розроблено спеціальні анкети експертних оцінок, взявши до уваги які, ми визначили межі ступенів тяжкості САГіп у пацієнтів з ЦП (коефіцієнт конкордації = 0,84; значущість визначена за критеріями Р. Е. Фішера). Нами встановлено, що у випадку, коли середній за добу АТс, визначений методом ДМАТ, знаходиться у межах від 80 мм рт. ст. до 76 мм рт. ст. ми діагностуємо легку (I) ступінь САГіп, від 75 мм рт. ст. до 70 мм рт. ст. – середню (II) ступінь САГіп, а у випадках, коли середній за добу АТс є менше 70 мм рт. ст. – тяжку (III) ступінь САГіп.

Ми встановили критерії ступенів тяжкості САГіп. I ступінь тяжкості САГіп діагностуємо за умов, коли середній за добу АТс, визначений методом ДМАТ, є у межах від 76 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст., II ступінь тяжкості – від 70 мм рт. ст. до 75 мм рт. ст., а III ступінь – коли показник є меншим за 70 мм рт. ст.

Третій крок дослідження передбачав вивчення розподілу обстежених нами хворих за ступенями тяжкості САГіп (таблиця 3). Серед 89-и хворих ми виявили 39 пацієнтів із САГіп I ступеня тяжкості (43,82%), 28 пацієнтів з САГіп II ступеня (31,46%) та 22 пацієнти із САГіп III ступеня (24,72%). Кількість пацієнтів із I ступенем тяжкості САГіп є достовірно вищою, що підтверджено статистично під час порівняння із кількістю хворих із II ($p < 0,05$) та III ($p < 0,05$) ступенями тяжкості САГіп. Кількість хворих із II та III ступенями тяжкості САГіп є меншою та, практично, однаковою, про що свідчить відсутність достовірної різниці між групами ($p > 0,05$).

Ми виявили, що серед хворих на ЦП достовірно частіше зустрічається САГіп I ступеня тяжкості, САГіп II і III ступенів спостерігається рідше і, практично, із однаковою частотою.

Останній, четвертий крок цього етапу скерований на перевірку запропонованої нами класифікації. Для цього нами вивчено основні показники ДМАТ у хворих на ЦП із САГіп (ДГ) кожного ступеня тяжкості та обчислено достовірну відмінність між під-

Таблиця 5
Варіабельність артеріального тиску, визначена методом добового моніторингу артеріального тиску, у пацієнтів дослідної групи залежно від ступеня тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії

№ з/п	Показники ДМАТ	Пацієнти ДГ		
		I ступінь тяжкості САГіп, n = 39	II ступінь тяжкості САГіп, n = 28	III ступінь тяжкості САГіп, n = 22
1	САТ ІВ, мм рт. ст.	10,36(9,50; 11,22)	11,46 (10,69; 12,24)	8,55 (7,39; 9,70) *#
2	ДАТ ІВ, мм рт. ст.	8,95(8,17; 9,73)	9,18 (8,49; 9,87)	7,45 (6,55; 8,36) *#
3	АТс ІВ, мм рт. ст.	8,92(8,21; 9,64)	9,50 (8,86; 10,14)	7,50 (6,64; 8,36) *#

Примітка: * – статистично достовірна різниця у порівнянні з результатами у пацієнтів із I ступенем тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії ($p < 0,05$); # – статистично достовірна різниця у порівнянні з результатами у пацієнтів із II ступенем тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії ($p < 0,05$).

Таблиця 6
Циркадний ритм артеріального тиску, визначений методом добового моніторингу артеріального тиску, у пацієнтів дослідної групи залежно від ступеня тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії

№ з/п	Показники ДМАТ	Пацієнти ДГ		
		I ступінь тяжкості САГіп, n = 39	II ступінь тяжкості САГіп, n = 28	III ступінь тяжкості САГіп, n = 22
1	САТ ДГ, %	6,31(4,51; 8,10)	9,36 (7,28; 11,44)*	7,32 (5,06; 9,58)
2	ДАТ ДГ, %	8,95(6,28; 11,62)	12,32 (8,95; 15,69)	10,55 (7,19; 13,90)
3	АТс ДГ, %	7,92(5,69; 10,16)	11,14 (8,45; 13,84)	9,14 (6,38; 11,89)

Примітка: * – статистично достовірна різниця у порівнянні з результатами у пацієнтів із I ступенем тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії ($p < 0,05$); # – статистично достовірна різниця у порівнянні з результатами у пацієнтів із II ступенем тяжкості стійкої артеріальної гіпотонії ($p < 0,05$).

групами (таблиця 4). Як видно із таблиці 4, величини середнього за добу САТ достовірно відрізняються у кожній із вибірок і найвищими є у пацієнтів із I ступенем тяжкості САГіп (108,10 мм рт. ст. (106,05 мм рт. ст.; 110,16 мм рт. ст.)). Достовірно нижчі, ніж у пацієнтів із I ступенем САГіп, величини середнього за добу САТ зафіксовано у пацієнтів із II (101,64 мм рт. ст. (99,74 мм рт. ст.; 103,55 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 20,32; $p < 0,05$) та III ступенем тяжкості САГіп (92,77 мм рт. ст. (89,40 мм рт. ст.; 96,15 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 71,19; $p < 0,05$). Нами виявлено статистично достовірну різницю між вибірками показників у пацієнтів із II та III ступенями тяжкості САГіп (Anova F-statistic = 24,90; $p < 0,05$) та зафіксовано достовірний значний від'ємний кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості САГіп та середнім за добу САТ ($r = -0,68$, $p < 0,05$).

Середній САТ за активний період доби у пацієнтів із I ступенем тяжкості САГіп дорівнює 110,72 мм рт. ст. (108,62 мм рт. ст.; 112,81 мм рт. ст.), що достовірно більше, ніж у пацієнтів із II (105,46 мм рт. ст. (103,13 мм рт. ст.; 107,80 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 11,37; $p < 0,05$) і III ступенями тяжкості САГіп (96,77 мм рт. ст. (93,65 мм рт. ст.; 99,90 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 61,32; $p < 0,05$). Між показниками у пацієнтів із II і III ступенями САГіп також підтверджено статистично достовірну різницю (Anova F-statistic = 22,08; $p < 0,05$). Нами виявлено достовірний значний від'ємний кореляційний зв'язок між ступенем САГіп та середнім за активний період САТ ($r = -0,63$, $p < 0,05$).

Середній САТ за пасивний період доби у пацієнтів із I ступенем САГіп дорівнює 103,49 мм рт. ст. (100,85 мм рт. ст.; 106,12 мм рт. ст.). Це достовірно вищі показники, ніж у пацієнтів із II (95,36 мм рт. ст. (100,85 мм рт. ст.; 106,12 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 20,70; $p < 0,05$) і III ступенями САГіп (89,86 мм рт. ст. (86,06 мм рт. ст.; 93,66 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 37,63; $p < 0,05$). Між величинами середнього за пасивний період САТ у пацієнтів із II і III ступенями САГіп також зафіксовано статистично достовірну різницю (Anova F-statistic = 7,55; $p < 0,05$). Кореляційний зв'язок між ступенем САГіп та середнім за пасивний

період САТ є достовірним значним від'ємним ($r = -0,59$, $p < 0,05$).

Найвищий середній за добу ДАТ зафіксовано у пацієнтів із I ступенем САГіп (63,97 мм рт. ст. (62,93 мм рт. ст.; 65,01 мм рт. ст.)). У пацієнтів із II ступенем САГіп середня арифметична середнього за добу ДАТ дорівнює 58,68 мм рт. ст. (57,34 мм рт. ст.; 60,02 мм рт. ст.), у пацієнтів із III ступенем – 52,00 мм рт. ст. (50,76 мм рт. ст.; 53,24 мм рт. ст.). Статистично достовірну різницю виявлено між усіма підгрупами пацієнтів, а саме: між пацієнтами із I і II ступенями САГіп (Anova F-statistic = 41,55; $p < 0,05$), із II і III ступенями (Anova F-statistic = 54,04; $p < 0,05$) та із I і III ступенями (Anova F-statistic = 214,41; $p < 0,05$) та зафіксовано достовірний від'ємний сильний кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості САГіп та середнім за добу ДАТ ($r = -0,83$, $p < 0,05$).

Середній за активний період доби ДАТ у пацієнтів із I ступенем САГіп дорівнює 66,13 мм рт. ст. (64,86 мм рт. ст.; 67,40 мм рт. ст.). Це достовірно вищий результат, ніж у пацієнтів із II (61,64 мм рт. ст. (60,35 мм рт. ст.; 62,94 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 24,14; $p < 0,05$) та III ступенями тяжкості САГіп (55,05 мм рт. ст. (53,41 мм рт. ст.; 56,68 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 117,25; $p < 0,05$). Між останніми також зафіксовано статистично достовірну різницю (Anova F-statistic = 43,80; $p < 0,05$). Підтвердженням паралельного із наростанням тяжкості САГіп зниження середнього за активний період ДАТ є достовірний сильний від'ємний кореляційний зв'язок ($r = -0,76$, $p < 0,05$).

Середнє арифметичне ДАТ за пасивний період доби у хворих із I ступенем тяжкості САГіп також достовірно вище (59,95 мм рт. ст. (58,34 мм рт. ст.; 61,56 мм рт. ст.)), ніж у інших підгрупах пацієнтів. У пацієнтів із II ступенем САГіп середній за пасивний період ДАТ дорівнює 53,93 мм рт. ст. (51,64 мм рт. ст.; 56,21 мм рт. ст.) (у порівнянні із вибіркою у пацієнтів I ст. Anova F-statistic = 20,45; $p < 0,05$), а у пацієнтів із III ступенем – 48,38 мм рт. ст. (47,03 мм рт. ст.; 49,73 мм рт. ст.) (у порівнянні із вибіркою у пацієнтів I ст. Anova F-statistic = 95,03; $p < 0,05$). Між вибірками у пацієнтів із

II і III ступенями САГіп виявлено статистично достовірну різницю (Anova F-statistic = 15,60; $p < 0,05$). Нами виявлено достовірний значний від'ємний кореляційний зв'язок між ступенем САГіп та середнім за пасивний період ДАТ ($r = -0,69$, $p < 0,05$).

Середній за добу АТс, як діагностичний критерій тяжкості САГіп, достовірно відрізняється у кожній з груп. У пацієнтів із I ступенем тяжкості є найвищим (78,28 мм рт. ст. (77,89 мм рт. ст.; 78,68 мм рт. ст.)), у пацієнтів із II – 72,96 мм рт. ст. (72,36 мм рт. ст.; 73,57 мм рт. ст.), що достовірно нижче, ніж у пацієнтів із I ступенем (Anova F-statistic = 247,87; $p < 0,05$), а у пацієнтів із III ступенем – 65,95 мм рт. ст. (64,98 мм рт. ст.; 66,93 мм рт. ст.), що достовірно нижче, ніж у пацієнтів із I (Anova F-statistic = 804,03; $p < 0,05$) і II (Anova F-statistic = 175,13; $p < 0,05$) ступенями САГіп. Кореляційний зв'язок між ступенем САГіп та середнім за добу АТс є достовірним дуже сильним і від'ємним ($r = -0,95$, $p < 0,05$).

Середній за активний період АТс у пацієнтів із I ступенем САГіп дорівнює 80,95 мм рт. ст. (80,09 мм рт. ст.; 81,80 мм рт. ст.), що достовірно вище, ніж у пацієнтів із II (76,32 мм рт. ст. (75,46 мм рт. ст.; 77,18 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 57,28; $p < 0,05$) і III ступенями САГіп (68,64 мм рт. ст. (67,22 мм рт. ст.; 70,05 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 236,74; $p < 0,05$). Між показниками у пацієнтів із II і III ступенями тяжкості САГіп також зафіксовано статистично достовірну різницю (Anova F-statistic = 101,18; $p < 0,05$). Нами виявлено достовірний сильний від'ємний кореляційний зв'язок між ступенем САГіп та середнім за активний період АТс ($r = -0,87$, $p < 0,05$).

У пасивний період доби АТс також є найвищим у пацієнтів із I ступенем тяжкості САГіп (74,41 мм рт. ст. (73,04 мм рт. ст.; 75,78 мм рт. ст.)). У пацієнтів із II ступенем САГіп АТс дорівнює 67,79 мм рт. ст. (66,09 мм рт. ст.; 69,48 мм рт. ст.), що достовірно менше, ніж у пацієнтів із I ступенем (Anova F-statistic = 38,74; $p < 0,05$). А у пацієнтів з III ступенем САГіп – 62,14 мм рт. ст. (124,89 мм рт. ст.; 63,82 мм рт. ст.), що достовірно менше, ніж у хворих з I (Anova F-statistic = 101,18;

$p < 0,05$) та II (Anova F-statistic = 22,81; $p < 0,05$) ступенями САГіп. Кореляційний зв'язок між ступенем САГіп та середнім за пасивний період АТс є достовірним, сильним і від'ємним ($r = -0,77$, $p < 0,05$).

Відповідно до отриманих нами результатів, у кожній з підгруп пацієнтів із ступенями САГіп від I до III, зафіксовано достовірно інший САТ, ДАТ і АТс як впродовж доби, так і окремо за денний та нічний періоди. Окрім того, виявлено, що із наростанням ступеня тяжкості САГіп достовірно зменшується АТ. Це вказує на доцільність використання середнього за добу АТс для виявлення та класифікування САГіп у хворих на ЦП.

Отже, проведений нами статистичний аналіз дозволив виокремити один показник – середній за добу АТс – з-поміж усіх показників ДМАТ, який найбільш точно і комплексно відображає динаміку АТ, а значить може використовуватися для класифікування САГіп, і визначили межі, які б відповідали кожному ступеню тяжкості САГіп. Нами встановлено, що I ступінь тяжкості САГіп зустрічається найбільш часто (43,82%), а II і III ступені тяжкості – рідше та, практично, із однаковою частотою (31,46% і 24,72% відповідно). Коректність запропонованої нами класифікації підтверджено статистично.

Наступним, **другим етапом** дослідження є виявлення особливостей динаміки АТ залежно від ступеня тяжкості САГіп. Для цього проаналізовано ІВ – відхилення величини АТ від кривої добового ритму, що на практиці найчастіше полягає у вивченні стандартного відхилення від середньої величини і є *першим кроком* цього етапу (таблиця 5), та ДІ – ступінь нічного зниження АТ, виражений у відсотках, що, відповідно, є *другим кроком* (таблиця 6).

Нами зафіксовано найнижчу варіабельність САТ у пацієнтів із III ступенем тяжкості САГіп (8,55 мм рт. ст. (7,39 мм рт. ст.; 9,70 мм рт. ст.)), що підтверджено статистично під час порівняння із вибіркою показників, визначених у пацієнтів з I (10,36 мм рт. ст. (9,50 мм рт. ст.; 11,22 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 6,68; $p < 0,05$) та II (11,46 мм рт. ст. (10,69 мм рт. ст.; 12,24 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 20,28; $p < 0,05$) ступенями САГіп. Хоча у пацієнтів із II ступенем тяжко-

сті САГіп виявлено найвищий ІВ, статистично це вдалося підтвердити лише у порівнянні із показниками у пацієнтів з ІІІ ступенем САГіп. У порівнянні із показниками у пацієнтів із І ступенем САГіп немає достовірної різниці (Anova F-statistic = 3,46; $p > 0,05$). Аналогічну динаміку зафіксовано і у ДАТ ІВ та у АТс ІВ. Найнижчий показник ДАТ ІВ виявлено у пацієнтів з ІІІ ступенем САГіп (7,45 мм рт. ст.(6,55 мм рт. ст.; 8,36 мм рт. ст.)), який достовірно відрізнявся як від вибірки у пацієнтів із І ступенем САГіп (8,95 мм рт. ст. (8,17 мм рт. ст.; 9,73 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 6,03; $p < 0,05$), так і від вибірки у пацієнтів із ІІ ступенем САГіп (9,18 мм рт. ст. (8,49 мм рт. ст.; 9,87 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 10,13; $p < 0,05$). Між останніми статистично достовірної різниці немає (Anova F-statistic = 0,18; $p > 0,05$). Найнижчий показник АТс ІВ також виявлено у пацієнтів із ІІІ ступенем тяжкості САГіп (7,50 мм рт. ст. (6,64 мм рт. ст.; 8,36 мм рт. ст.)), що підтверджено дисперсійним аналізом ANOVA під час порівняння із пацієнтами з І (8,92 мм рт. ст. (8,21 мм рт. ст.; 9,64 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 6,36; $p < 0,05$) та ІІ (9,50 мм рт. ст.(8,86 мм рт. ст.; 10,14 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 15,51; $p < 0,05$) ступенями САГіп. Між вибірками показників у пацієнтів з І і ІІ ступенями САГіп достовірної різниці немає (Anova F-statistic = 1,37; $p > 0,05$).

Отримані нами результати вказують на те, що варіабельність АТ у всіх пацієнтів з ЦП та синтропічною САГіп перебуває у межах норми (< 15 мм рт. ст.). Однак вона є найнижчою у пацієнтів з ІІІ ступенем САГіп, що вказує на найменші коливання АТ впродовж доби у цих пацієнтів, тобто на те, що АТ у цих пацієнтів є, практично, рівномірним. Це є підтвердженням розбалансування системи вазоконстрикції-вазодилатації у таких пацієнтів та, як наслідок, тотального розширення периферійних судин.

Останній, *другий* крок полягав у вивченні циркадного ритму АТ залежно від тяжкості САГіп. Результати, що наведені у таблиці 6, вказую на те, що, практично, у кожній з груп

виявлено нижчий від норми ДІ. Водночас вибірки ДІ у кожній з досліджуваних нами підгруп пацієнтів достовірно не відрізнялися між собою ($p > 0,05$). Це вказує на порушення у регулюванні АТ у всіх пацієнтів з САГіп, не залежно від її ступеня тяжкості.

Нами встановлено, що для пацієнтів із САГіп характерними є порушення у регулюванні АТ, що відображається нижчими від норми ДІ, але найбільш тяжкими ці порушення зафіксовані у пацієнтів ІІІ ступенем САГіп, у яких виявлено достовірно найнижчий ІВ АТ.

Отже, найнижча варіабельність АТ спостерігається у пацієнтів із ІІІ ступенем тяжкості САГіп, що свідчить про найбільш глибокі порушення у системі регулювання артеріального тиску у таких хворих, а циркадний ритм АТ у всіх пацієнтів з САГіп є порушеним та, практично, однаковим.

Висновки. У хворих на цироз печінки з синтропічною артеріальною гіпотонією середній за добу середній артеріальний тиск є тим показником, що найбільш точно і комплексно відображає динаміку артеріального тиску і тому його доцільно використовувати для класифікування стійкої артеріальної гіпотонії за ступенями тяжкості; найчастіше зустрічається стійка артеріальна гіпотонія І ступеня тяжкості (середній артеріальний тиск від 76 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст.; у 43,82% хворих на цироз печінки), менш часто та із, практично, однаковою частотою – гіпотонія ІІ ступеня тяжкості (середній артеріальний тиск від 70 мм рт. ст. до 75 мм рт. ст.; у 31,46% хворих) та ІІІ ступеня тяжкості (середній артеріальний тиск нижчий за 70 мм рт. ст.; у 24,72% хворих); циркадний ритм у всіх пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією є порушеним і не залежить від ступеня її тяжкості, а варіабельність є достовірно найнижчою у пацієнтів із ІІІ ступенем тяжкості артеріальної гіпотонії, що свідчить про найбільш глибокі порушення у системі регулювання артеріального тиску у таких хворих.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Абрагамович М. О. Характеристика синтропічних поліморбідних уражень у хворих на цироз печінки та залежність їх частоти від тяжкості хвороби / М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, М. Л. Фармага, С. Я. Толопко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 4. – С. 23–30.
2. Møller S., Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis / S. Møller, F. Bendtsen // Liver Int. – 2018. – № 38 (4). – С. 570–580.

3. Волошин О. І. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження / О. І. Волошин, В. П. Присяжнюк, П. В. Присяжнюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – № 8(1). – С. 106–110.

4. Бабак О. Я. Современные представления о цирротической кардиомиопатии / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. Ю. Дубров // Український терапевтичний журнал. – 2009. – № 2. – С. 102–108.

5. Сіренко Ю. М. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики та лікування артеріальної гіпертензії: метод. Рекомендації / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, В. М. Граніч та ін. // Київ: Інститут кардіології АМН України. – 2001. – 32 с.

Білогорцева О. І.

завідувач відділення дитячої фтизіатрії
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»

Доценко Я. І.

молодший науковий співробітник відділення дитячої фтизіатрії
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»

Мотрич І. В.

кандидат медичних наук,
програмний менеджер з питань розвитку національної системи
моніторингу та оцінки в сфері протидії туберкульозу

Кирилова Т. В.

завідувач відділення туберкульозу органів дихання у дітей
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»

Стеблина В. Є.

молодший науковий співробітник відділення дитячої фтизіатрії
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТІВ ДІТЕЙ ДИТЯЧОГО ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СТАЦІОНАРУ

Анотація: У статті представлений клінічний аналіз контингентів дітей, які перебували на обстеженні і лікуванні в умовах стаціонару. Висвітлені особливості скарг, супутньої патології, впливу характеру бактеріовиділення у контактної особи на виявлення туберкульозу. Зазначено, що на першому рівні надання медичної допомоги контакт із хворими відомий лише у 10,3% хворих, тому скринінгове обстеження дітей на туберкульоз за допомогою проби Манту є важливим інструментом виявлення туберкульозної інфекції у дітей.

Аннотация: В статье представлен клинический анализ контингентов детей, которые находились на обследовании и лечении в условиях стационара. Освещены особенности жалоб, сопутствующей патологии, влияния характера бактериовыделения у контактного лица на выявление туберкулеза. Указано, что на первом уровне предоставления медицинской помощи контакт с больными известен только у 10,3% больных, поэтому скрининговое обследование детей на туберкулез при помощи пробы Манту является важным инструментом выявления туберкулезной инфекции у детей.

Summary: The article presents a clinical analysis of the contingents of children who were on the examination and treatment in a hospital. The specifics of complaints, concomitant pathology, the influence of the character of bacterial excretion in a contact person on the detection of tuberculosis are highlighted. It is indicated that at the first level of medical care, only 10.3% of patients have contact with patients, therefore screening of children for tuberculosis by Mantoux test is an important tool for detecting tuberculosis infection in children.

Вступ. Туберкульоз продовжує залишатися однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем в Україні у XXI столітті. З початку 90-х років до 2006 року захворюваність на ТБ та смертність від нього в нашій країні збільшилися майже втричі, що за критеріями ВООЗ, відповідає епідемії, проголошеній в Україні у 1995 р. [1]. В результаті реалізації кількох національних програм, починаючи з 2006 року, вдалося домогтися стабілізації і поступового зниження показників захворюваності на ТБ, але досягнуті вони були не на достатньо високому рівні (67–68 випадків на 100 тис. населення за рік), що майже в 10 разів перевищує захворюваність у провідних країнах Євросоюзу і відносить Україну до групи країн з високою поширеністю ТБ [2].

В останні роки в Україні на причини росту захворюваності на туберкульоз негативно впливає: зниження рівня життя більшості населення, що зумовлено соціальною кризою; поява значної соціально-незахищеної групи населення – це сім'ї біженців, мігрантів, вимушених переселенців; зростання кількості випадків виявлення вірусу імунодефіциту людини/синдрому набутого імунодефіциту людини (ВІЛ/СНІД) асоційованого туберкульозу; пізнє виявлення хворих на ТБ із поширеним деструктивним процесом та з бактеріовиділенням [3].

Симптоми ТБ у дітей дуже різноманітні й неспецифічні, вони залежать від локалізації і давності процесу, його тяжкості, віку та обумовлені складними патогенетичними і патоморфологічними проявами на різних стадіях розвитку хвороби [4]. Нажаль, немає жодної клінічної ознаки, яка була б специфічна тільки для туберкульозу. У більшості випадків, зміни в поведінці дитини та загальні симптоми інтоксикації є початковими проявами хвороби, тому для своєчасної якісної діагностики необхідно комплексне обстеження хворого з підозрою на ТБ [5, 6]. На даний час, існує багато методів обстеження хворого з підозрою на ТБ, але кожен з них має свої недоліки і не може бути визнаним досконалим [7].

Мета роботи. Провести клінічний аналіз випадків туберкульозу у дітей, які перебували

на обстеженні і лікуванні в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Матеріали і методи. Клінічні методи, які включають збір анамнезу, обстеження батьків, загальноклінічні, мікробіологічні методи обстеження. Застосовувався статистичний аналіз. Достовірність показників визначали за t-критерієм Ст'юдента (p), результати оцінювали на рівні достовірності не більше, ніж $p < 0,05$. Дослідження виконувалося за кошти держбюджету.

Результати. Для вирішення поставлених завдань було обстежено 116 дітей у віці від 1 до 17 років з різними клінічними формами вперше діагностованого легеневого та позалегового туберкульозу, до призначення курсу антимікобактеріальної терапії (ретроспективні когортні дослідження). Всі діти перебували на обстеженні у відділенні дитячої фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» протягом 2016–2018 рр. Діагноз туберкульозу був встановлений дітям на підставі даних анамнезу життя та хвороби, даних загально-клінічного обстеження, результатів проби Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л.

Серед обстежених дітей було 65 ($56,0 \pm 4,6$)% хлопчиків та 51 ($44,0 \pm 4,6$)% дівчатка у віці від 1 до 17 років, ($p > 0,05$). За віком пацієнти розподілилися наступним чином: хворих на туберкульоз дітей у віці до 1 року не було, у віці 1–4 роки – 6 дітей ($5,2 \pm 2,1$)%, 5–9 років – 30 ($25,9 \pm 4,1$)%, 10–14 років – 40 ($34,5 \pm 4,4$)%, всього дітей віком від 1 до 14 років було 76 ($65,5 \pm 4,4$)%, підлітків (15–17 р.) – 40 ($34,5 \pm 4,4$)%. Серед дітей у віці від 1 до 4 років та від 5 до 9 років переважали хлопчики – 4 ($6,2 \pm 3,0$)% і 20 ($30,8 \pm 5,7$)%, туберкульоз у дівчаток в цих вікових групах виявлявся рідше – 2 ($3,9 \pm 2,7$)% та 10 ($19,6 \pm 5,6$)%, відповідно. Частка хлопчиків і дівчаток серед обстежених у віці 10–14 років та підлітків виявилася приблизно однаковою ($P > 0,05$).

Локальний туберкульоз у дітей виявляють кількома шляхами: при зверненні до загальної лікарської мережі у зв'язку зі скаргами – 60 ($51,7 \pm 4,6$)% пацієнтів; за результатами планової туберкулінодіагностики (проба Манту) – 34 ($29,3 \pm 4,2$)%; під час профілактичного

рентгенологічного обстеження (переважно у підлітків) – 10 (8,6±2,6)% та при обстеженні у зв'язку з контактом з хворим на туберкульоз – 12 (10,3±2,8)%. Отже більше ніж у половини дітей 51,7% туберкульоз виявлявся при обстеженні за зверненням при виникненні клінічних проявів захворювання і лише у 29,3% за результатами планової туберкулінодіагностики, що цілком зрозуміло якщо врахувати дуже низький відсоток туберкулінодіагностики в Україні (43,3% у 2016 р. та 37,6% у 2017 р.). При цьому у 52 дітей (44,8±4,6)% за результатами ретельного обстеження у фтизіатра був встановлений сімейний або побутовий контакт з хворим на туберкульоз, тобто у 18 із них (34,6±6,6)% туберкульоз був виявлений не при профілактичному огляді, а за зверненням і, як правило, лише тоді були виявлені хворі на туберкульоз дорослі. Отримані результати свідчать, по-перше, що найважливішим фактором ризику розвитку туберкульозу у дітей залишається тубконтакт, а по-друге – про недостатньо якісну роботу щодо профілактики і раннього виявлення туберкульозу у дітей, які мешкають в осередках туберкульозної інфекції. Так, наприклад, завдяки ретельно зібраному анамнезу, вдалося з'ясувати, що 18 дітям (34,6±6,6)%, незважаючи на наявність тубконтакту, жодного разу не проводилася хіміопротифілактика і ще 8 дітям (15,4±5,0)% хіміопротифілактика не проводилася у зв'язку з МРТБ у джерела інфекції.

У 64 дітей (55,2±4,6)% контакт з хворим на туберкульоз не був встановлений, 35 пацієнтів (30,2±4,3)% контактували з хворим на активний туберкульоз із бактеріовиділенням та 17 (14,7±3,3)% контактували з хворим на активний туберкульоз без підтвердженого бактеріовиділення.

Отже кількість дітей з підтвердженням контактом з бактеріовиділювачем переважала в 2 рази кількість дітей з контакту з МБТ-, ($p < 0,05$), також у значного числа дітей контакт з хворим на туберкульоз не було встановлено – випадкові контакти. Найчастіше виявляли сімейний контакт з хворим на локальний туберкульоз, значно рідше – побутовий.

Діти, які проходили обстеження та лікування в Інституті частіше проживали в місті

– 78 (67,2±4,4)%, ніж в сільській місцевості – 38 (32,8±4,4)%, ($p < 0,05$).

З метою встановлення важливості наявності соціальних чинників ризику у розвитку локального туберкульозу, нами був проаналізований розподіл дітей в залежності від соціального статусу сімей, де виховувалися діти за такими критеріями: повна чи неповна родина, незадовільні або задовільні матеріальні статки і побутові умови родини, зловживання алкоголем і вживання наркотиків батьками, тощо. Достовірної різниці у частоті виникнення туберкульозу в залежності від соціальної характеристики сім'ї знайдено не було, навіть дещо частіше хворіли на туберкульоз діти з благополучних сімей – 60 (51,7±4,6)% ніж діти з соціально уразливих сімей – 56 (48,3±4,6)%, ($p > 0,05$). Але вплив соціальних факторів потребує більш численних та детальних досліджень.

За клінічними ознаками туберкульозний процес у дітей частіше має малосимптомний перебіг, скарги пред'являються досить рідко. Наявність скарг спостерігалася лише у половини дітей – 59 (50,9±4,6)%, у 57 (49,1±4,6)% скарги були відсутні. На першому місці серед скарг були симптоми інтоксикації, на другому – кашель та підвищення температури тіла.

Під час проведення об'єктивного обстеження в клініці інституту загальний стан був задовільний у 33 дітей (28,4±4,2)%, незадовільний (як правило незначно змінений) у 83 (71,6±4,2)%. Порушення сну спостерігалось у 9 дітей (7,8±2,5)%, зниження апетиту у 50 (43,1±4,6)%, нічна пітливість у 44 (37,9±4,5)%, біль у грудях турбував 12 дітей (10,3±2,8)%, задишка – 14 (12,1±3,0)% крім того діти скаржилися на кашель сухий – 14 (12,1±3,0)% та вологий – 34 (29,3±4,2)%. Також при огляді звертала на себе увагу блідість шкіри у 49 (42,2±4,6)% та периорбітальний ціаноз у 40 (34,5±4,4)%. Окремі пацієнти також відмічали слабкість, млявість, головний біль. Підвищена температура тіла (в основному у вечірній час) спостерігалася у 25 дітей (21,6±3,8)% – від 37,0 до 39,1 °C, ще у 9 дітей температура піднімалася до 36,9 °C. Зміни при перкусії були у 20 (17,2±3,5)%, аускультатії – 30 (25,9±4,1)% хворих. У 31 дитини (26,7±4,1)% відмічалася нерізко виражена мікрополіаденія периферичних лімфатичних вузлів

(5 і більше груп лімфатичних вузлів від еластичної консистенції до щільних, безболісних).

Таким чином, майже у 30,0% хворих на туберкульоз дітей не спостерігалось помітних ознак захворювання, що свідчить про важливе значення профілактичних оглядів для ранньої діагностики туберкульозу, особливо дітей, які відносяться до групи ризику.

Серед клінічних форм легеневого туберкульозу переважав інфільтративний туберкульоз (32,8±4,4)% і первинний туберкульозний комплекс (12,9±3,1)%, на третьому місці був вогнищевий туберкульоз (8,6±2,6)% і досить рідко траплявся дисемінований туберкульоз (5,2±2,1)% та туберкуломи (2,6±1,5)%. Серед клінічних форм позалегового туберкульозу частіше зустрічався туберкульозний плеврит (13,8±3,2)%, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та туберкульозний плеврит траплявся з однаковою частотою – (11,2±2,9)%, найрідше зустрічався туберкульоз кісток – лише (1,7±1,2)%. Хворих на туберкульоз дітей із наявністю деструктивних змін було 29 (25,0±4,0)%, При цьому бактеріовиділення спостерігалось у 25 дітей (21,6±3,8)%.

Крім того ми визначили наявність супутніх захворювань у дітей, хворих на ВДТБ – у 42 (36,2±4,5)% були супутні захворювання, у 74 (63,8±4,5)% супутньої патології виявлено не було. Найчастіше у дітей виявляли 1 супутню патологію – 25 (59,5±7,6)%, майже вдвічі рідше встановлювали 2 супутні патології – 13 (31,0±7,1)%, у 2 дітей виявили 3 супутні патології (4,8±3,3)% і 4 супутні захворювання було також у 2 пацієнтів (4,8±3,3)%. За нозологічними формами супутні патології розподілилися наступним чином – на першому місці за частотою виявлення були хронічний тонзиліт та рецидивуючий бронхіт – по (15,4±4,5)%, рідше зустрічалися захворювання шлунково-кишкового тракту – дисфункція жовчовивідних шляхів у (10,8±3,8)% випад-

ків, диспанкреатизм у (9,2±3,6)%, гастродуоденіт у (7,7±3,3)%, карієс та ентеробіоз по (6,2±3,0)%, по (3,1±2,1)% виявляли часті ГРВІ, бронхіальну астму, ринофарингіти, сколіоз та відставання у фізичному розвитку. Всі інші супутні захворювання спостерігалися по 1 випадку (1,5±1,5%).

Висновки. Серед усіх 116 дітей, обстежених у НІФП, переважали хлопчики, яких було більше на 12,0% ніж дівчат. Частіше ВДТБ виявляли у віці 10–14 та 15–17 років по (34,5±4,4)% та 5–9 років – (25,9±4,1)%. Найчастіше ВДТБ у дітей виявляли за зверненням (51,7±4,6)% в цій групі мали місце дефекти у проведенні профобстеження за допомогою проби Манту. На другому місці – виявлення за результатами планової туберкулінодіагностики (29,3±4,2)%. За контактом виявили лише (10,3±2,8)%, але за результатами ретельного опитування та обстеження фтизіатром членів родини у (44,8±4,6)% дітей було встановлено контакт з хворим на туберкульоз. Тобто на першому рівні надання медичної допомоги наявність контакту відома лише у 10,3% хворих. В Інституті частіше знаходилися на лікуванні міські діти (67,2±4,4) ніж із сільської місцевості – (32,8±4,4)%.

У половини дітей (50,9±4,6)% були наявні скарги, частіше діти скаржилися на зниження апетиту, слабкість та пітливість уночі. Отже серед скарг на першому місці знаходяться симптоми інтоксикації. Серед клінічних форм туберкульозу найчастіше виявляли інфільтративний туберкульоз легень, туберкульозний плеврит та первинний туберкульозний комплекс. У 21,6% пацієнтів спостерігалось бактеріовиділення та у 25,0% деструкція.

Супутня патологія була виявлена більше ніж у третини дітей – (36,2±4,5)%, на першому місці за частотою були рецидивуючий бронхіт та тонзиліт, на другому – захворювання шлунково-кишкового тракту (дисфункція жовчовивідних шляхів, диспанкреатизм, гастродуоденіт).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Current possibilities in the diagnosis of intrathoracic lymph node tuberculosis in children / A. A. Starshinova // Tuberculosis and Lung Diseases. 2014. № 11. С. 3–9.
2. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Феценко Ю. І. та ін. // Український пульмонологічний журнал. 2016. № 1. С. 5–9.
3. Петренко В. І., Процюк Р. Г. Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 2. С. 21–29.

4. Диагностика, лечение и профилактика туберкулеза у детей. Пособие для врачей / П. С. Кривонос и др. // МОЗ РБ. Минск : МОЗ РБ, 2012. 160 с.
5. Фтизиопульмонология: учебник / В. Ю. Мишин и др. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 504 с.
6. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2-nd ed. // WHO. Geneva, WHO. 2014. 126 p. URL : [http : //apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf](http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf)
7. Серегина И. А., Будрицкий А. Т. Современные возможности диагностики туберкулеза легких // Вестник ВГМУ. 2016. Т. 15. № 4. С. 7–17.

Вороняк М. І.

*кандидат біологічних наук,
старший науковий співробітник,
завідувач лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

Кокоруж М. В.

*молодший науковий співробітник лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

Юрчишак І. М.

*лікар-гематолог консультативної поліклініки
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

Міляшків С. П.

*лікар-гематолог консультативної поліклініки
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»*

ВИЗНАЧЕННЯ СОМАТИЧНИХ МУТАЦІЙ ПРИ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ НЕОПЛАЗІЯХ

Анотація: Стаття присвячена опису основних видів соматичних мутацій, які виявляються при мієлопроліферативних захворюваннях, механізмів їх впливу на розвиток, прогнозування та лікування даних патологій.

Аннотация: Статья посвящена описанию основных видов соматических мутаций, выявляющихся при миелопролиферативных заболеваниях, механизмов их влияния на развитие, прогнозирование и лечение данных патологий.

Summary: The article is devoted to the description of the main types of somatic mutations, which are manifested in myeloproliferative diseases, mechanisms of their influence on the development, prognosis and treatment of these pathologies.

У вересні 2017 р. Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (ВООЗ) було опубліковано нову редакцію прийнятої у 2016 році класифікації пухлин гемопоетичної та лімфоїдної тканин. До категорії мієлопроліферативних новоутворень (МПН) даний документ включає сім підкатегорій: хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ), хронічна нейтрофільна лейкемія (ХНЛ), істинна поліцитемія (ІП), первинний мієлофіброз (ПМФ), есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), хронічний еозинофільний лейкоз, а також неklasифіковані мієлопроліферативні синдроми (до яких відносять поодинокі випадки важко діагностованих станів, при яких мають місце різні порушення мієлопоезу) [1, 2].

Всі ці захворювання мають подібні патоморфологічні, патофізіологічні, гематологічні

та клінічні прояви, а саме: порушення діяльності стовбурових клітин, що характеризуються автономною проліферацією одного або більше паростків гемопоезу (еритроїдного, мієлоїдного, мегакаріоцитарного) в кістковому мозку, результатом чого є надмірна кількість клітин периферичної крові і, в деяких випадках, в печінці і селезінці. МПН іноді описуються як порушення в стовбурових клітинах крові. Це означає, що вони виникають внаслідок зміни або мутації в ДНК однієї стовбурової клітини крові. Ця зміна (або зміни) призводить до розвитку енормальних клітин крові та, в цьому випадку, надвиробництвом клітин крові. У МПН оригінальна мутація зберігається, коли уражена стовбурова клітина ділиться (проліферує) і утворюється «клон»: група

однакових стовбурових клітин з однаковими дефектами [3, 4, 5].

Завдяки успіхам молекулярної генетики вдалося встановити механізми розвитку даних розладів. Було встановлено, що причиною розвитку цих патологій є мутації генів, які приводять до синтезу білків з посиленою неконтрольованою кіназною активністю, яка призводить до активації сигнальних шляхів, що сприяє збільшенню проліферативної активності клітин мієлоїдного ряду, пригніченню апоптозу; зменшенню залежності клітин від зовнішніх механізмів регуляції і зниженню клітинної адгезії.

Найпершим і найбільш вивченим таким захворюванням є ХМЛ. Було встановлено, що характерної ознакою її є так звана Філадельфійська хромосома (Ph – хромосома). В подальшому було доведено, що дана хромосома утворюється в результаті реципрокної транслокації між хромосомами 9 та 22. Майже у всіх випадках ХМЛ розрив 22-ї хромосоми в гені BCR відбувається в невеликому локусі M-bcr. Розрив 9-ї хромосоми виникає в 5'-області гена ABL. Внаслідок транслокації утворюється видовжена 9-та хромосома та значно вкорочена 22-а хромосома, яку і називають Ph – хромосомою. У складі Ph-хромосоми утворюється химерний ген BCR/ABL, білковий продукт якого p210 має значну тирозинкіназну активність, що і служить причиною розвитку ХМЛ. Це дало поштовх до розробки інгібіторів тирозинкіназної активності, які специфічно пригнічують функцію химерного онкогена BCR / ABL. Створення першого такого препарату – іматинібу – призвело до справжньої революції в лікуванні ХМЛ і інших Ph-позитивних захворювань. Цілеспрямований, так званий «таргетний» вплив, спрямований на блокування активності BCR-ABL-тирозинкінази, дозволяє значно зменшити пухлинну масу. Отримання повних цитогенетичних ремісій і персистування лейкозного клону тільки у вигляді мінімальної залишкової хвороби у більшості пацієнтів при застосуванні інгібіторів тирозинкінази дозволяє радикальним чином підвищити ефективність лікування, знизити частоту прогресії захво-

рювання і суттєво збільшити виживання та тривалість життя хворих на ХМЛ [6, 7, 8, 9].

По мірі розвитку хронічної фази ХМЛ часто відбувається накопичення великої маси лейкозних клітин з аномальним геном BCR-ABL. Підвищена проліферативна активність, посилення процесів реплікації ДНК, зниження процесів репарації та накопичення вільних радикалів є основою пошкодження ДНК. З'являються мутації як в гені BCR-ABL, так і в інших генах; додаткові хромосомні аберації з залученням та/або без залучення Ph-хромосоми. Всі ці процеси лавиноподібно посилюють онкогенний потенціал лейкозної клітини і є причиною появи множинних клонів резистентних до іматинібу. На сьогоднішній день у кіназному домені BCR-ABL описано більше 90 видів точкових мутацій, виявлених у хворих на ХМЛ, резистентних до терапії іматинібом, хоча у 85% всіх випадків – це 15 мутацій, а саме: T315I, Y253F/H, E255K/V, M351T, G250E, F359C/V, H396R/P, M244V, E355G, F317L, M237I, Q252H/R, D276G, L248V, F486S. Враховуючи дані мутації були розроблені і впроваджені нові препарати інгібіторів тирозинкінази: нілотиніб, дезатиніб та бозутиніб, які ефективні при даних мутаціях. Єдина мутація – T315I резистентна до всіх цих препаратів. Зараз завершуються клінічні випробування нового препарату – понатинібу, який ефективний і при такій мутації [9, 10].

Якщо для ХМЛ основним цитогенетичним маркером є Філадельфійська хромосома (у понад 95% випадків), а молекулярним – мутантний ген BCR-ABL, то для інших мієлопроліферативних захворювань, при яких Філадельфійська хромосома не виявляється (так званих Ph – негативних) єдиного молекулярного маркера немає. Найчастіше виявляється мутація JAK2 (V617F) (в 90 – 95% випадків при захворюваннях ІІІ, 50 – 70% – ЕТ та 40 – 50% – при ПМФ) [3, 4, 5, 11, 12, 13].

Ген JAK2 розташований в короткому плечі хромосоми 9 і складається з 25 екзонів, а його білок містить 1132 амінокислоти. Точкова мутація V617F являє собою заміну гуаніну на тимін в положенні 1849 екзону 14, в результаті чого синтезується білок, в якому замість валіну присутній фенілаланін, що приводить

до підвищеної кіназної активності. Внаслідок цього відбувається посилена неконтрольована проліферація клітин крові еритроїдного, мегакаріоцитарного та гранулоцитарного ряду, в результаті чого і виникають МПН. Відома також інша мутація гену JAK2, яка зустрічається виключно при ПП і розташована в 12 екзоні. Вона виявляється менш ніж у 2% пацієнтів з ПП, і характеризується схожими механізмами порушення проліферації і диференціювання клітин, як і при V617F [14, 15].

Відкриття мутації JAK2 V617F призвело до перегляду діагностичних критеріїв, критеріїв відповіді на проведену терапію, а також стало стимулом для створення нового класу таргетних препаратів – низькомолекулярних інгібіторів янус-кіназ, які показали хорошу ефективність і безпеку в клінічних дослідженнях [3, 4, 5, 11, 12, 13].

Мутації в гені кальретикуліна (CALR– мутація) другі по частоті при Ph-негативних мієлопроліферативних захворюваннях після мутації JAK2 V617F. Ці мутації не виявляються у пацієнтів з ПП і зустрічаються лише у JAK2 – негативних пацієнтів, що значно покращує діагностику ET і ПМФ. Ген CALR розташований на короткому плечі хромосоми 19 і складається з 9 екзонів, що становлять 3 домена. Описано близько 36 типів різних мутацій гена CALR (основні в екзоні 9), що призводять до підвищеної активації сигнального шляху і, як наслідок, посилення проліферації мегакаріоцитів. Більшу частину мутацій складають мутації 9-го екзону: у 53% CALR позитивних хворих виявляється делеція 52 нуклеотидів (тип 1), у 31,7% – інсерція 5 нуклеотидів (тип 2), в інших випадках – інші інсерції і делеції. Всі мутації гена CALR призводять до зсуву рамки читування і зміни С-кінцевої послідовності білка кальретикуліна. Мутації 1го типу значно частіше зустрічаються при ПМФ, ніж при ET [16 – 18].

Відносно часто зустрічаються точкові MPL-мутації (W515L та W515K), які характерні тільки для ET та ПМФ. Ці мутації виявляють приблизно у 4% спостережень при

ET, і в 8% при ПМФ. Тестування цих мутацій може допомогти в діагностиці даних неоплазій і рекомендується у пацієнтів з підозрою на ET або ПМФ, які не мають мутації JAK2 V617F. Ген рецептора тромбопоєтину (MPL) відноситься до суперсімейства рецепторів цитокінів, розташований на короткому плечі хромосоми 1 в позиції 34.2 і включає 12 екзонів. Тромбопоєтин після зв'язування з позаклітинним доменом рецептора викликає фосфорилування і активацію тирозинкінази JAK2, фосфорилування і активацію MPL, передачу сигналу через STAT-шлях. Дослідження показали, що рівень експресії рецептора MPL має важливе значення для виникнення та прогресування МПН [19, 20].

Згідно класифікації 2016 року саме ці три мутації виступають основними молекулярними маркерами при діагностиці Ph-негативних МПН (ПП (JAK2V617F і екзон 12), ET та ПМФ (JAK2V617F, CALR і MPL) [1, 2].

При ПМФ і ET виявляються й інші мутації, зокрема TET2, IDH, ASXL1, DNMT3A. Жодна з них не специфічна для класичних Ph-негативних МПЗ, а їх патогенетична значимість досліджується. Мутації в гені сім'ї TET (TET2) зустрічаються приблизно в 15% випадків ПМФ і пов'язані з віком і анемією, але немає ніякої кореляції з загальним виживанням або ризиком лейкемічної трансформації. Мутації виявляються приблизно в 5% випадків і пов'язані з поганим прогнозом. Клінічне значення мутацій в інших генах, у тому числі IDH1, IDH2, ASXL1, SH2B3, IKZF1, CBL і NRAS, наразі залишається неясним, хоча очікується збільшення ролі цих мутацій в діагностиці МПН та надання додаткової прогностичної інформації. Тільки у 2% пацієнтів з ПП, та у 10% – з ET і ПМФ не виявлено ніяких відомих на теперішній час соматичних мутацій [2]. Таким чином, генетичні перебудови відіграють важливу роль у патогенезі МПН. Тому визначення соматичних мутацій при мієлопроліферативних захворюваннях методами молекулярної діагностики набуває все більшого значення при діагностиці, лікуванні та прогнозуванні даної патології.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Swerdlow, S. H. et al. (eds). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues./ Edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J/ 4th edn, Volume 2. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017).
2. Tiziano Barbui, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and indepth discussion./ Tiziano Barbui, Jürgen Thiele, Heinz Gisslinger, Hans Michael Kvasnicka, Alessandro M. Vannucchi, Paola Guglielmelli, Attilio Orazi and Ayalew Teffer// Blood Cancer Journal(2018) 8:15 DOI 10.1038/s41408-018-0054-y.
3. Материалы 19-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (2014 г., Милан). Подгот. Меликян А.Л. и Суборцева И.Н. Клин.онкогематол. 2014; 7(4): 599–608
4. Меликян А.Л. Биология миелопрлиферативных новообразований. / Меликян А.Л., Суборцева И.Н. // Клиническая онкогематология. 2016;9(3):314–25.
5. Мисюрин А.В. Молекулярный патогенез миелопрлиферативных заболеваний./ Мисюрин А.В. // Клиническая онкогематология. 2009, Т. 2, № 3 С. 211-219.
6. Рябчикова Н.Р. Хронический миелолейкоз: молекулярный мониторинг в клинической практике/ Рябчикова Н.Р., Миннихметов И.Р., Сафуанова Г.Ш. //Онкогематология. – 2013, – 1. – С. 7 – 16.
7. Savona M. Getting to the stem of chronic myeloid leukaemia / Savona M., Talpaz M.// Nat Rev Cancer.– 2008;8:341–50.
8. Kurzrock R. Philadelphia chromosome–positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics./ Kurzrock R., Kantarjian H., Druker B. et al // Ann Intern Med 2003;138:819–30.
9. Глузман Д.Ф. Диагностика міелоїдних новоутворень і гострих лейкозів./ Глузман Д.Ф., Складенко Л.М., Телегєєв Г.Д. та ін./ Київ, 2016. 124 с.
10. Nicolini FE. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. /Nicolini FE, Basak GW, Kim DW// Cancer. 2017 Aug 1;123(15):2875-2880. doi: 10.1002/cncr.30558. Epub 2017 Apr 7.
11. Соколова М.А. Современные представления о «классических» Ph-негативных хронических миелопрлиферативных заболеваниях/Соколова М.А. // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3. № 3. – С. 235-242.
12. Cervantes F. JAK inhibitors: beyond spleen and symptoms? / Cervantes F., Mesa R., Harrison C. // Hematologica | 2013; 98(2). P. 160 – 162.
13. Jovanovic J.V. Establishing optimal quantitative-polymerase chain reaction assays for routine diagnosis and tracking of minimal residual disease in JAK2-V617F-associated myeloproliferative neoplasms: a joint European LeukemiaNet/MPN&MPNr-EuroNet (COST action BM0902) study./Jovanovic J.V., Ivey A, Vannucchi A.M. et al. /Leukemia. -2013 Oct; 27(10).P.2032–2039.
14. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics./ Critical Reviews in Oncology/Hematology./ 98 (2016) : 375–389
15. Tabarrokhi A, Tiu R. Molecular Genetics of Myelofibrosis and its associated Disease Phenotypes./ Translational Medicine @ UniSa / 2014,8(7):53-64
16. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369:2379-2390.
17. К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2015; 8 (3): 235-247
18. Shuichi Shirane, Marito Araki, Soji Morishita, Yoko Eda Hiro et. al. JAK2, CALR, and MPL mutation spectrum in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. Hematologica. 2015; 100 : 46-48.
19. Sangkhae V, Etheridge SL, Kaushansky K, Hitchcock IS. The thrombopoietin receptor, MPL, is critical for development of a JAK2V617F-induced myeloproliferative neoplasm. Blood. 2014;124(26):3956–63. doi: 10.1182/blood-2014-07-587238.
20. J Chou FS, Mulloy JC. The thrombopoietin/MPL pathway in hematopoiesis and leukemogenesis. J Cell Biochem. 2011;112(6):1491-8. doi: 10.1002/jcb.23089

Загаба Л. М.

*кандидат медичних наук,
науковий співробітник лабораторії патоморфології
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»*

Ліскіна І. В.

*доктор медичних наук,
завідувач лабораторією патоморфології
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»*

Кузовкова С. Д.

*кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник лабораторії патоморфології
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»*

Мельник О. О.

*кандидат біологічних наук,
молодший науковий співробітник лабораторії патоморфології
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»*

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ВИЯВЛЕННЯ РІЗНИХ ТИПІВ МАКРОФАГІВ У ТКАНИНІ ЛЕГЕНІ З ТУБЕРКУЛЬОМОЮ ЗА РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Анотація: Представлені результати вивчення локалізації та відносної кількості клітин макрофагального ряду, у тому числі – інфікованих клітин (з експресією антигенів *M. tuberculosis*) у легневій тканині з туберкульомою за різної активності специфічного запалення. Проведено імуногістохімічне дослідження резектатів легень з туберкульомою від 34 хворих. Застосовані антитіла до *M. tuberculosis*, CD14 та CD68 (Thermo Fisher Scientific, США). Сформовано 2 групи дослідження залежно від морфологічної активності туберкульозного процесу: 19 випадків із високим ступенем активності (1 група) та 15 випадків – з помірно-низьким ступенем (2 група). Мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів проводили на мікроскопах Olympus BX21 та BX41; робоче збільшення $\times 400$. Встановлено, що при морфологічно високому ступені активності туберкульозного запалення CD14+-клітини найбільш часто виявляються у капсулі туберкульоми та ділянках мало змінених альвеол, в малій кількості. CD68+-клітини найбільш часто знаходяться у капсулі туберкульоми та ділянках мало змінених альвеол, дещо рідше – у гранульомах на відстані від туберкульоми, причому у великій кількості (> 16 клітин у полі зору) з дифузним характером розташування. Інфіковані макрофаги також найчастіше розташовані у капсулі туберкульоми та у мало змінених альвеолах на віддаленні від туберкульоми у великій кількості, характер їх розташування – дифузний. Тільки для загострення специфічного запального процесу характерні осередки туберкульозної пневмонії, в яких завжди виявляли CD68+ клітини та інфіковані макрофаги з антигенами до *M. tuberculosis*. Встановлено повний збіг за локалізацією усіх імунокомпетентних клітин у капсулі туберкульоми та перибронхіолярних просторах поза туберкульомою у вірогідній більшості спостережень при активному запаленні. Зниження активності процесу характеризується вірогідним зменшенням відносної кількості CD68+-клітин та інфікованих макрофагів у капсулі туберкульоми та в ділянках мало змінених альвеол на відстані від туберкульоми.

Аннотация: Представлены результаты изучения локализации и относительного количества клеток макрофагального ряда, в том числе – инфицированных клеток (с экспрессией антигенов *M. tuberculosis*) в легочной ткани с туберкулемой при разной активности специфического воспаления. Выполнено иммуногистохимическое исследование резектатов легких с туберкулемой от 34 больных. Использованы антитела к *M. tuberculosis*, CD14 и CD68 (Thermo Fisher Scientific, США). Сформировано 2 группы исследования в зависимости от морфологической активности туберкулезного процесса: 19 случаев с высокой степенью активности (1 группа) и 15 случаев – с умеренно-низкой (2 группа). Микроскопическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопах Olympus BX21 и BX41; рабочее увеличение $\times 400$. Установлено, что при морфологически высокой степени активности туберкулезного воспаления CD14+–клетки наиболее часто локализуются в капсуле туберкулемы и участках мало измененных альвеол в малом количестве. CD68+–клетки наиболее часто выявляются в капсуле туберкулемы и участках мало измененных альвеол, несколько реже – в гранулемах на отдалении от туберкулемы, причем в большом количестве (> 16 клеток в поле зрения) с диффузным размещением. Инфицированные макрофаги также чаще всего расположены в капсуле туберкулемы и в мало измененных альвеолах на удалении от туберкулемы в большом количестве, характер их расположения – диффузный. Только для обострения специфического воспаления характерны очаги туберкулезной пневмонии, в которых всегда присутствовали CD68+ клетки и инфицированные макрофаги с антигенами к *M. tuberculosis*. Установлено полное совпадение локализации всех иммунокомпетентных клеток в капсуле туберкулемы и перибронхиоларных участках вне туберкулемы в достоверно большем количестве наблюдений при активном воспалении. Снижение активности процесса характеризуется достоверным уменьшением относительного количества CD68+ клеток и инфицированных макрофагов в капсуле туберкулемы и в участках мало измененных альвеол на расстоянии от туберкулемы.

Summary: The results of the study of localization and relative number of macrophage cells, including infected cells (with expression of *M. tuberculosis* antigens) in pulmonary tissue with tuberculoma at different activity of specific inflammation are presented. Immunohistochemical examination of resected lung specimens with tuberculoma from 34 patients was performed. Antibodies to *M. tuberculosis*, CD14 and CD68 (Thermo Fisher Scientific, USA) were used. Two study groups were formed depending on the morphological activity of the tuberculosis process: 19 cases with a high degree of activity (group 1) and 15 cases with a moderately low activity (group 2). Microscopic examination of histological specimens was carried out with the Olympus BX21 and BX41 microscopes; working magnification $\times 400$. It is established that at a morphologically high degree of activity of tuberculous inflammation, CD14 + cells are most often localized in a capsule of tuberculoma and areas of little-changed alveoli in small amounts. CD68 + cells are most often detected in the capsule of tuberculoma and in areas of slightly altered alveoli, somewhat less frequently in granulomas far from the tuberculoma, and in large numbers (> 16 cells in the field of vision) with diffuse localization. Infected macrophages are also more often located in the capsule of tuberculoma and in slightly altered alveoli far from the tuberculoma in large numbers, their location is diffuse. Exacerbation of a specific inflammation is characterized by formation of foci of tuberculosis pneumonia in which CD68 + cells and infected macrophages with antigens to *M. tuberculosis* have always been present. The complete coincidence of the localization of all immunocompetent cells in the capsule of tuberculoma and peribronchiolar areas outside the tuberculoma was established in most of the observations with active inflammation. The decrease in the activity of the process is characterized by a significant decrease in the relative amount of CD68 + cells and infected macrophages in the capsule of tuberculoma and in the areas of slightly altered alveoli at a distance from the tuberculoma.

В останні два десятиріччя в патоморфології активно застосовується імуногістохімічне (ІГХ) дослідження як з діагностичною метою, так і в наукових розробках. Повідомляється, зокрема, що крім виявлення антигенів *M. tuberculosis* (МБТ), ІГХ метод дозволяє виявляти різні чинники (клітини, молекули, тканинні компоненти),

які приймають участь у становленні та розвитку специфічної запальної реакції в ураженій туберкульозом тканині. Відомо, що розпізнавання мікроорганізмів та наступний сигналінг – це важлива функція клітин імунної системи першої ланки, яка координує та запускає імунну відповідь макроорганізму [4].

Опубліковано досить багато наукових робіт із використанням ІГХ методу при вивченні морфологічних реакцій та їх особливостей при туберкульозному ураженні, але зазначені дослідження стосуються переважно позалегового туберкульозу, зокрема, лімфатичних вузлів, кишечника, тощо [8, 14, 15]. Показано, що ІГХ метод дозволяє чітко розпізнавати субпопуляції клітин, які приймають безпосередню участь у формуванні специфічних клітинних імунних реакцій за присутності *M. tuberculosis*, визначати окремі антигени самого збудника, виявляти цілісні мікобактерії або ж скупчення їх антигенних фрагментів.

Відомо, що в патогенезі туберкульозу стан імунної системи, її системна та місцеві реакції мають ключове значення, зокрема при

вторинному туберкульозі легень [9, 12, 13]. Однією із найважливіших ланок в патогенезі туберкульозної інфекції є фагоцитоз мікобактерій клітинами макрофагального ряду. Саме макрофаги (Мф) першими приймають активну участь у захопленні МБТ та їх подальшому знешкодженні. Водночас, ці клітини відповідальні за активацію захисної імунної реакції, як уродженого, так і набутого характеру, яка необхідна для контролю за інфекцією [2, 10]. У перебігу туберкульозної інфекції задіяні різні типи моноцитів та макрофагів, які реагують на появу *M. tuberculosis* в організмі людини та супроводжують усі етапи перебігу цієї патології. В літературі представлені лише поодинокі роботи щодо вивчення кількісного розподілу та локалізації макрофагів в ураженій тканині,

Таблиця 1
Частота виявлення та відносна кількість різних клітин-макрофагів у легеневій тканині з туберкульозом за різної активності специфічного запального процесу, абс (%)

Показник	Відносна кількість клітин					
	«мало»		«помірна кількість»		«багато»	
	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група
Некротичний вміст туберкульозу						
CD14+ клітини	2 (10,5)	1 (6,7)	–	–	–	–
CD68+ клітини	2 *** (10,5)	1 (6,7)	1 (5,3)	1 (6,7)	12 **, *** (63,2)	3 ** (20,0)
Інфіковані Мф	5 (26,3)	1 (6,7)	4 (21,1)	–	2 (10,5)	–
Капсула туберкульозу						
CD14+ клітини	14 (73,7)	7 (46,7)	–	–	1 (5,3)	–
CD68+ клітини	–	6 (40,0)	3 (15,8)	6 (40,0)	16 *** (84,2)	3 *** (20,0)
Інфіковані Мф	–	10 * (66,7)	6 (31,6)	1 * (6,7)	13 *** (68,4)	1 *** (6,7)
Ділянки мало змінених альвеол						
CD14+ клітини	6 (31,6)	8 (53,3)	3 (15,8)	1 (6,7)	2 (10,5)	–
CD68+ клітини	1 *** (5,3)	4 (26,7)	6 (31,6)	8 (53,3)	12 *** (63,2)	3 (33,3)
Інфіковані Мф	–	9 *** (60,0)	5 (26,3)	5 (33,3)	14 (73,7)	1 *** (6,7)
Гранульози на відстані від туберкульозу						
CD14+ клітини	3 (15,8)	–	–	–	–	–
CD68+ клітини	4 (21,1)	6 (40,0)	3 (15,8)	4 (21,1)	7 (36,8)	2 (13,3)
Інфіковані Мф	3 (15,8)	3 (20,0)	5 (26,3)	3 (20,0)	3 (15,8)	–
Ділянки специфічної пневмонії						
CD14+ клітини	2 (10,5)	–	–	–	–	–
CD68+ клітини	–	–	2 (10,5)	–	6 (31,6)	–
Інфіковані Мф	–	–	2 (10,5)	–	6 (31,6)	–
Туберкульозні вогнища на відстані від туберкульозу						
CD14+ клітини	4 (21,1)	–	–	–	–	–
CD68+ клітини	7 * (36,8)	4 (26,7)	1 (5,3) *	2 (13,3)	2 * (10,5)	1 (6,7)
Інфіковані Мф	–	7 (46,7)	7 (36,8)	–	2 (10,5)	–

Примітки: * – вірогідність різниці відповідного показника між групами статистично підтверджена ($p < 0,05$);

** – вірогідність різниці відповідного показника між групами статистично підтверджена ($p < 0,01$);

*** – вірогідність різниці відповідного показника між групами статистично підтверджена ($p < 0,001$)

переважно при деструктивних формах легеневого туберкульозу з бациловиділенням [6, 10]. Питання щодо розташування, відносної кількості клітин макрофагального ряду та їх взаємин зі збудником при хронічному перебігу туберкульозу легень, зокрема в формі туберкульозу, залишається не з'ясованим. Тому було вирішено провести відповідне дослідження.

Мета роботи: виявлення локалізації, відносної кількості клітин макрофагального ряду, у тому числі – інфікованих клітин у легеневій тканині з туберкульозом за різної активності специфічного запалення.

Матеріали та методи дослідження: Матеріалом дослідження слугували 34 резектати легень із туберкульозом (Тб) від хворих, яким було проведено хірургічне лікування у клініці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Сформовано 2 групи дослідження залежно від активності туберкульозного процесу: 19 випадків із морфологічно визначеним високим ступенем активності специфічного запалення (1 група) та 15 випадків – з помірно-низьким ступенем активності (2 група). Морфологічне визначення ступеня активності специфічного запалення у легеневій тканині проводили за раніше розробленою робочою класифікацією [1] у гістологічних препаратах легеневої тканини, забарвлених за традиційною методикою гематоксилін-еозином.

ІГХ дослідження проводили за серійними зрізами тканини товщиною 5 мкм. Застосовано автостейнер AUTOSTAINER 360-2D виробництва компанії Thermo Fisher Scientific (США), з системою візуалізації продуктів гістохімічної реакції Ultra Vision Quanto HRP DAB. У роботі використані мишаче моноклональне антитіло (мкАТ) CD68 (Clone KP1), робоче розведення 1:8000, кроляче мкАТ CD14 (Clone 7), робоче розведення 1:20 та поліклональне кроляче антитіло до *M. tuberculosis* (Mycobacterium tuberculosis Antibody PA1-7231) виробництва компанії Pierce (США), робоче розведення 1:2000.

Вивчали наступні гістологічні структури: внутрішній некротичний вміст і капсулу Тб, прилеглі до Тб ділянки легеневої тканини (незмінені альвеоли, туберкульозні вогнища

та окремі гранульоми, ділянки специфічної пневмонії). Кількість клітин з позитивною реакцією (CD14+ та CD68+) або з антигенами (АГ) до МБТ оцінювали за умовною шкалою: «мало» – 1-5 клітин; «помірна кількість» – 6-15 клітин та «багато» – не менше 16 клітин в одному полі зору. Дослідження проводили на мікроскопах OLYMPUS BX21 та BX41; робоче збільшення $\times 400$.

Статистична обробка проводилася з використанням параметричних і непараметричних критеріїв. Обраховувалися й визначалися: середня арифметична показника та стандартна похибка середнього. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей проводилися методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням z -критерію Фішера. Статистичну значимість відмінностей частоти зустрічальності ознак оцінювали за допомогою критерію Пірсона χ^2 , а перевірку наявності зв'язку між змінними за допомогою багатопільних таблиць зв'язування типу $K \times J$, згідно аналізу таблиць часток та пропорцій [3]. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення.

CD14+ розглядають як маркер класичних моноцитів та деяких субпопуляцій макрофагів. При потрапленні у тканину з кровеносного русла моноцити диференціюються в органо- та тканино-специфічні макрофаги. Відомо, що при туберкульозному запаленні CD14+-рецептори макрофагів, переважно – моноцитів, приймають участь у розпізнаванні МБТ, зокрема їх окремих мембранних компонентів [2]. CD68+-рецептор мембрани клітини є неспецифічним маркером гістіоцитів та макрофагів різного типу. Антитіло до *M. tuberculosis* є маркером антигенних структур власне МБТ, тому макрофаги, які виказували чітку цитоплазматичну експресію до цього антитіла, розцінювалися нами як інфіковані макрофаги.

Характер локалізації та відносна кількість клітин макрофагального ряду з урахуванням їх імунофенотипу в осередку туберкульозного ураження дають змогу судити про особливості місцевої імунної клітинної відповіді та її динаміку.

За результатами ІГХ дослідження було встановлено, що CD14+, CD68+ клітини та інфіковані макрофаги є постійними клітинними компонентами різних гістологічних структур легеневої тканини з туберкульозом, незалежно від ступеня активності специфічного запального процесу (таблиця 1).

Як видно з таблиці 1, у внутрішньому вмісті Тб CD14+-клітини виявлені лише в поодиноких випадках обох груп дослідження у малій кількості, що можна пов'язати з некротичними змінами судин та виходом з них клітин периферичної крові у цій ділянці тканини. Для фази загострення специфічного запального процесу характерною гістологічною ознакою є формування ділянок крайового розплавлення некротичних мас Тб на межі з її капсулою. У цих ділянках CD68+-клітини виявляли вірогідно частіше та у великій кількості в 1 групі порівняно з групою помірно-низького ступеня активності запального процесу. В 1 групі CD68+-клітини частіше були нерівномірно розсіяні у казеозних масах, тоді як у 2 групі такі клітини розташовувалися у вигляді окремих скупчень. Інфіковані Мф були представлені в незначній кількості випадків обох груп дослідження, та вони були розсіяні серед некротичних мас. Загалом у некротичному вмісті Тб визначена мала кількість усіх клітин макрофагального ряду. Кількісне переважання

CD68+-клітин може бути пов'язане з активними процесами фагоцитозу чужорідних агентів (МБТ та їх фрагментів) у цій ділянці Тб.

У капсулі Тб обох груп дослідження CD14+-клітини виявлялися найбільш часто, але в «малій кількості» і були дифузно розсіяні в грануляційному шарі. Зазначену локалізацію CD14+-клітин можна пояснити особливостями розвитку та гістологічною будовою цього шару Тб. При його формуванні однією з характерних ознак є процес інтенсивного мікроангіогенезу, тому грануляційний шар капсули Тб на певних етапах його розвитку досить васкуляризований, що полегшує проникнення моноцитів з кровоносного русла в тканину легені [12, 13]. Загалом невелику кількість CD14+-клітин в тканині можна пояснити тим, що моноцити є типовими клітинами периферичної крові, а при потраплянні безпосередньо у легеневу тканину вони швидко трансформуються у макрофаги та дендритні клітини під впливом численних цитокінів та ферментів міжклітинного матриксу у своєму оточенні [5, 16].

В 1 групі в капсулі Тб CD68+-клітини вірогідно частіше спостерігалися у кількості «багато», проти 2 групи з цією ж градацією ($p < 0,001$). В 1 групі, у грануляційному шарі CD68+-клітини розташовувалися дифузно, тоді як у 2 групі ці клітини виявлялися

Таблиця 2
Частота збігів локалізації різних клітин макрофагального ряду у легеневій тканині з туберкульозом за різної активності специфічного запального процесу, абс (%) (1 група n=19/ 2 група, n=15)

Гістологічна структура	Кількість спостережень окремої структури (1 група / 2 група)	Частота збігів локалізації			
		CD68+-клітини та інфіковані Мф		Клітини з різними імунофенотипами	
		1 група	2 група	1 група	2 група
Капсула туберкульозу	19 (100,0) / 13 (86,7)	19 (100,0)	13 (100,0)	17 * (89,5)	4 * (30,8)
Альвеоли	19 (100,0) / 15 (100,0)	19 (100,0)	15 (100,0)	13 (68,4)	7 (46,7)
Туберкульозні вогнища на відстані від туберкульозу	11 (57,9) / 7 (46,7)	11 (100,0)	7 (100,0)	6 (54,5)	–
Гранульоми поза межами туберкульозу	14 (73,7) / 7 (46,7)	14 (100,0)	7 (100,0)	4 (28,6)	–
Перибронхіоларні зони поза туберкульозу	14 (73,7) / 7 (46,7)	14 (100,0)	7 (100,0)	7 ** (50,0)	1 ** (14,3)
Вогнища специфічної пневмонії	8 (42,1) / –	8 (100,0)	–	2 (25,0)	–

Примітки: * – вірогідність частоти збігів між 1 та 2 групою ($p < 0,01$);

** – вірогідність частоти збігів між 1 та 2 групою ($p < 0,05$)

у вигляді невеликих, нерівномірно розташованих скупчень.

Відомо, що для *M. tuberculosis* макрофаги є «нішею проживання», куди бацили потрапляють в результаті фагоцитозу. Тобто в результаті поглинання МБТ макрофаги стають інфікованими та виказують експресію щодо АГ МБТ [2, 7]. Інфіковані Мф (з експресією АГ МБТ) достовірно частіше спостерігалися у кількості «багато» в 1 групі порівняно з 2-ю ($p < 0,001$), та частіше мали дифузний характер розташування. Переважання відносної кількості CD68+-клітин та інфікованих Мф саме в грануляційному шарі Тб 1 групи, на нашу думку, свідчить про підвищену активність місцевих імунних клітинних реакцій ураженої тканини легень саме у фазу загострення хронічного запалення. Причому, головним чином, такі реакції безпосередньо пов'язані з АГ або цілісними бактеріями. Зменшення кількості цих клітин у грануляційному шарі Тб 2 групи, можна припустити, перш за все, пов'язане зі зменшенням відносної кількості АГ МБТ та цілісних МБТ.

Згідно даних літератури, наявність та значна кількість пінистих макрофагів (інфікованих МБТ) у легеневій тканині можуть бути чинником ризику у подальшому прогресування специфічного запального процесу, тобто, чим більша кількість пінистих макрофагів в альвеолярних просторах, тим більший ризик активації туберкульозного запального процесу [12]. Були досліджені ділянки мало змінених альвеол на віддаленні від Тб. Встановлено, що всередині альвеол досить часто спостерігалися як CD68+-клітини, так і інфіковані Мф, а CD14+-клітини зустрічалися в одиночних випадках та у малій кількості. При високому ступені активності запального процесу (1 група), відносна кількість CD68+-клітин та інфікованих Мф всередині альвеол у переважній більшості спостережень відповідала градації «багато» та клітини мали дифузний характер розташування, або утворювали щільні скупчення з 5–6 клітин. У цих же ділянках тканини легень при зниженні активності специфічного запального процесу інфіковані Мф за частотою спостережень переважали в «малій кількості» проти градації «багато», ($p < 0,001$).

Такі спостереження узгоджуються з результатами інших досліджень [11].

Для фази загострення також характерною рисою є присутність численних гранулом на різних стадіях їх розвитку – від «молодих», які утворені лише скупченнями макрофагів, до більш зрілих, які складаються з епітеліоїдних клітин, гігантських багатоядерних клітин типу Пирогова-Лангханса, та в деяких з гранулом – формування некрозу всередині гранулом [17]. В 1 групі, в окремо розташованих гранульомах, CD14+-клітини були виявлені у 3 випадках, причому спостерігали лише поодинокі клітини. В обох групах дослідження у гранульомах були представлені CD68+-клітини, їх кількість значно варіювала, клітини мали дифузний характер розташування. В 1 групі клітини, інфіковані МБТ, у гранульомах були представлені в переважній більшості типовими макрофагами, меншою мірою – епітеліоїдними клітинами та гігантськими багатоядерними клітинами, а в 2 групі – інфіковані клітини були представлені переважно епітеліоїдними клітинами, менше – типовими макрофагами. Інфіковані клітини виявлені у незначній кількості випадків обох груп дослідження та вони були нерівномірно розсіяні.

Для фази загострення специфічного запального процесу характерною ознакою є наявність осередків туберкульозної пневмонії, зокрема, інфільтративно-казеозного типу, які були виявлені у 42,1% випадків. Встановлено, що в цих осередках переважали CD68+-клітини та інфіковані Мф у кількості «багато». За характером розташування CD68+-клітини переважно визначалися у вигляді скупчень, а інфіковані Мф були дифузно розсіяні в інфільтраті. CD14+-клітини були виявлені лише в 2 випадках, причому спостерігали лише поодинокі клітини.

При вивченні туберкульозних вогнищ, які представляли собою ділянки казеозного некрозу, оточені грануляційним та сполучнотканинним шарами, позитивно забарвлені клітини практично в усіх випадках виявлялися в грануляційному шарі. В 1 групі за кількістю переважали випадки CD68+-клітин у градації «мало», та ці клітини розташовувались нерівномірно, у вигляді невеликих скупчень.

У 2 групі CD68+-клітини виявлені переважно з градацією «мало» та були дифузно розсіяні. CD14+ клітини виявлені лише у 4 випадках 1 групи, у градації «мало» та мали розсіяний характер розташування. Інфіковані Мф виявлені приблизно в однаковій кількості випадків обох груп спостереження, у градації «помірна кількість» та «мало». В 1 групі інфіковані Мф переважно розташовувались у вигляді дрібних скупчень у грануляційному шарі туберкульозного вогнища, тоді як в групі порівняння ці клітини мали розсіяний характер розташування. Загалом визначено, що CD68+-клітини та інфіковані Мф спостерігали в усіх випадках, тоді як CD14+-клітини – лише в 1/3 спостережень. Визначений кількісний розподіл різних клітин, що досліджувались, свідчить про тривале існування цих туберкульозних вогнищ та, ймовірно, характеризує локальне зниження активності специфічного запального процесу у цих структурах.

В цілому встановлено, що при зниженні активності специфічного запального процесу простежується вірогідне зменшення відносної кількості CD68+-клітин та інфікованих Мф у капсулі Тб та в ділянках мало змінених альвеол на відстані від туберкульозу.

Іншим фрагментом дослідження був аналіз частоти збігів за локалізацією різних клітин макрофагального ряду в різних ділянках ураженої тканини з туберкульозом. Дані наведені в таблиці 2.

Загалом у нашому дослідженні відносна кількість CD14+ клітин була незначною в усіх спостереженнях. У 1 групі найбільша частота збігів CD14+ клітин та інфікованих Мф була в капсулі Тб (31,6%) та в ділянках мало змінених альвеол на віддаленні (21,05%). Поодинокі випадки збіжності локалізації CD14+ клітин та CD68+-клітин 1 групи були виявлені в капсулі Тб, ділянках мало змінених альвеол та перибронхіолярних зонах на віддаленні від Тб. У 2 групі в 1/3 випадків встановлено збіг локалізації CD14+ клітин та CD68+-клітин в альвеолярних просторах на віддаленні від Тб, а у капсулі Тб – у 26,7% випадків. Причому в 2 групі дослідження збіжність локалізації CD14+ клітин та інфікованих Мф практично не спостерігали.

В усіх досліджуваних структурах легеневої тканини з туберкульозом, в обох групах дослідження, спостерігали збіг локалізації CD68+-клітин та інфікованих макрофагів в усіх спостереженнях. Тобто це є свідченням того, що частину CD68+-клітин складають інфіковані макрофаги.

Як показано в таблиці 2, частота збігів розташування усіх імунних клітин у капсулі Тб 1 групи вірогідно перевищує відповідний показник 2 групи ($\chi^2_{\text{розрах}} = 14,001$, $p < 0,01$). Цей факт можна пов'язати з тим, що при активному запаленні в капсулі Тб переважають клітинні імунні реакції, спрямовані на безпосередній контакт з МБТ та їх антигенами, фагоцитоз макрофагами МБТ, тоді як при стиханні запалення зменшується кількість бацил та їх антигенів, та активізуються репаративні процеси, до яких залучені й макрофаги.

Також виявлено вірогідно частіший збіг локалізації усіх імунокомпетентних клітин 1 групи порівняно до 2 групи в перибронхіальних ділянках легеневої паренхіми на відстані від Тб ($\chi^2_{\text{розрах}} = 4,242$, $p < 0,05$). Зазначений факт може свідчити про те, що у фазу загострення запального процесу подальше розповсюдження інфекції здійснюється саме бронхогенним шляхом.

В альвеолярних просторах на віддаленні від Тб переважали збіги усіх імунокомпетентних клітин у 1 групі дослідження проти 2 групи, але без суттєвої різниці. Цей факт, на нашу думку, можна пояснити тим, що в альвеолярних просторах не формуються такі тісні клітинні контакти, як у капсулі Тб, до того ж, можливо у цих ділянках менше представлені різні специфічні цитокіни.

У туберкульозних вогнищах поза Тб збіжність локалізації усіх імунокомпетентних клітин виявлено у меншій половині спостережень, без суттєвої різниці між групами дослідження. Тобто, туберкульозні вогнища, які тривало існують у легеневій паренхімі, про що свідчить наявність у них розвинутого зовнішнього фіброзного шару, характеризуються досить різноманітними функціями імунокомпетентних клітин, спрямованими, як на обмеження інфекції, так і на репаративні процеси у зазначених структурах.

У ділянках специфічної пневмонії, які виявлені лише в 1 групі дослідження, збіг локалізації усіх імунокомпетентних клітин виявили лише у ¼ випадків, за рахунок відсутності CD14+ клітин у більшості спостережень.

Таким чином, імуногістохімічне дослідження локалізації та кількісного розподілу CD14+, CD68+-клітин та макрофагів, інфікованих *M. tuberculosis*, дозволило встановити особливості деяких клітинних реакцій у легеневій тканині з туберкульозом у різні фази перебігу хронічного специфічного запального процесу.

Висновки.

1. Фаза прогресування туберкульозного запального процесу при туберкульозі легень характеризується наступним розподілом клітин з різним імунофенотипом:

– CD14+-клітини найбільш часто виявляються у капсулі туберкульозу та ділянках мало змінених альвеолярних просторів, у градації «мало» та мають розсіяний характер розташування;

– CD68+-клітини найбільш часто виявляються у капсулі туберкульозу та ділянках мало змінених альвеол, дещо рідше – у гранульомах на відстані від туберкульозу, при-

чому у значній кількості (градація «багато») з дифузним характером розташування цих клітин у зазначених структурах;

– інфіковані макрофаги (з експресією антигенів *M. tuberculosis*) найбільш часто виявляються в капсулі туберкульозу та у ділянках мало змінених альвеол на віддаленні від туберкульозу у градації «багато», характер їх розташування – дифузний.

2. Для фази прогресування специфічного запального процесу характерні ділянки специфічної пневмонії, у яких завжди наявні CD68+ клітини та інфіковані макрофаги з антигенами до *M. tuberculosis* у різній кількості.

3. Встановлено повний збіг за локалізацією усіх клітин макрофагального ряду, що вивчалися, у капсулі туберкульозу, перибронхіолярних ділянках та альвеолярних просторах поза туберкульозом у більшості спостережень при високому ступені активності специфічного запального процесу.

4. При зниженні активності специфічного запального процесу простежується вірогідне зменшення відносної кількості CD68+-клітин та інфікованих макрофагів у капсулі туберкульозу та в ділянках мало змінених альвеол на відстані від туберкульозу.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при туберкульозі легень : інформаційний лист / І.В. Ліскіна та ін.; Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології. К. : ДУ НІФП, 2010. 4 с.
2. Горлова Е. Е. Патология иммунитета при туберкулезе (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2010. Вып. 35. С. 37–44.
3. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Київ : Морион, 2001. 408 с.
4. Роль иммуногистохимического исследования в диагностике туберкулеза мочевого пузыря / С.А. Семенов и др. // Журнал инфектологии. 2014. Том 6, № 1. С. 41–46.
5. Сахно Л.В., Черных Е.Р. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 1. С. 3–9.
6. Филоненко Т.Г. Локализация макрофагов при фиброзно-кавернозном туберкулезе с активным бактериовыделением // Патология. 2011. Т. 8, № 1. С. 45–48.
7. Функционально-метаболические изменения иммунокомпетентных клеток при туберкулезе легких (Обзор литературы) / О.В. Бердюгина и др. // Уральский медицинский журнал. 2013. № 2 (107). С. 121–127.
8. Brighenti S., Andersson J. Local immune responses in human tuberculosis: learning from the site of infection // J Infect Dis. 2012. Vol. 15, № 205. P. 316–24.
9. Dorhoi A., Kaufmann S. H. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis // Semin Immunopathol. 2016. № 38 (2). P. 153–166.
10. Guirado E., Schlesinger L. S., Kaplan G. Macrophages in tuberculosis: friend or foe // Semin Immunopathol. 2013. № 35(5). P. 563–583.
11. Histopathological findings in immunohistological staining of the granulomatous tissue reaction associated with tuberculosis / Karimi S. et al. // Tuberculosis research and treatment. 2014. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/858396>.

12. Hunter R. L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review // Tuberculosis (Edinb.). 2011. Vol. 91, № 61. P. 497–509.
13. Hunter R. L. Tuberculosis as a three-act play: A new paradigm for the pathogenesis of pulmonary tuberculosis // Tuberculosis (Edinb.). 2016. Vol. 97. P. 8–17.
14. Immunohistochemical diagnosis of abdominal and lymph node tuberculosis by detecting Mycobacterium tuberculosis complex specific antigen MPT64 / M. R. Purohit et al. // Diagn Pathol. 2007. Vol. 25, № 2 (36). 9 p.
15. Lesion-specific immune response in granulomas of patients with pulmonary tuberculosis: a pilot study / S. Subbian et al. // PLoS One. 2015. URL : doi: 10.1371/journal.pone.0132249.
16. Liqian Z., Clinton J., Gaiping Zh. The role of phospholipase C signaling in macrophage-mediated inflammatory response // J Immunol Res. 2018 Volume 2018, Article ID 5201759, 9 p. URL : <https://doi.org/10.1155/2018/5201759>.
17. Three-dimensional in vitro models of granuloma to study bacteria-host interactions, drug-susceptibility, and resuscitation of dormant Mycobacteria / L. E. Fitzgerald et al. // BioMed Research International. Vol. 2014, Article ID 623856. 8 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/623856>.

Лисюк Р. М.

*асистент кафедри фармакогнозії і ботаніки
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького*

Когут А. В.

студентка фармацевтичного факультету

Михайловська В. В.

*старший лаборант кафедри фармакогнозії і ботаніки
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького*

ПЛАКУН ВЕРБОЛИСТИЙ (LYTHRUM SALICARIA L.): ЦІННІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Анотація: Стаття присвячена дослідженню нового офіційного виду ЛРС – трави плакуна верболистого, що є важливим джерелом поліфенолів і має значний ресурсний потенціал в Україні. Наведено наукові дані щодо ресурсних і морфологічних характеристик, хімічного складу, фармакологічної активності; оцінено актуальний стан й перспективи медичного застосування.

Аннотация: Статья посвящена исследованию нового официального вида ЛРС – травы дербенника иволистного, что является важным источником полифенолов и имеет значительный ресурсный потенциал в Украине. Приведены научные данные о ресурсных и морфологических характеристиках, химическом составе, фармакологической активности; оценено актуальное состояние и перспективы медицинского применения.

Summary: The work is dedicated to the investigation of a new officinal herbal drug – Loosestrife (*Lythri herba*) that is an important source of polyphenols and has significant resource potential in Ukraine. The scientific data on resource and morphological characteristics, chemical composition, pharmacological activity are presented; the actual state and prospects for its medical application are estimated.

Вступ. Поліфеноли є природними активними речовинами, здатними проявляти ефекти по сповільненню процесів старіння, оскільки для них характерна сильна антиоксидантна активність [1, 2, 3]. Для поліфенолів вираженою є також протизапальна, детоксуюча [4] та протипухлинна активність [5]. Епігалокатехінгалат зв'язує холестерин, нормалізує артеріальний тиск, уповільнює старіння, відновлює клітинні структури, сприяє засвоєнню вітаміну С, зміцнює мембрани клітин, виводить важкі метали, нейтралізує токсини, прискорює обмін речовин та ліпідів, нормалізує рівень цукру, покращує кольоровий зір і чутливість до світла, захищає Т-лімфоцити від ВІЛ-вірусу, інгібує β-амілоїдні утворення в головному мозку, уповільнює патологічний неоангіогенез, вибірково індукує в пухлинних клітинах епітеліального походження процес програмованої

загибелі – апоптозу. Катехіни призначають як Р-вітамінні препарати [6].

На особливу увагу серед нових видів лікарської рослинної сировини (ЛРС), що нещодавно увійшли до Державної Фармакопеї України (ДФУ), гармонізованої з Європейською Фармакопеєю, заслуговує трава плакуна, яку, у відповідності до монографії ДФУ 2.0. «Плакун (*Lythri herba*). Loosestrife», стандартизують за вмістом дубильних речовин (не менше 5.0 %, у перерахунку на пірогалол) [7].

Для трави ПВ, його лікарських форм та екстрактів характерна протизапальна, знеболююча, антибактеріальна, діуретична, кровозупинна, в'язуча і ранозагоювальна активність [8-11]. Вважають, що рослина має загальнозміцнюючі та тонізуючі властивості [12] і є новим оптимальним джерелом активних інгредієнтів зі захисним та анти-ейджинговим ефектами для шкіри [3].

Достатня сировинна база плакуна верболистого (ПВ) та наявність у її складі ізоорієнтину [13] – сполуки, яка в індивідуальному стані виявляє значну нефропротекторну дію, зумовлює доцільність детального аналізу наукових даних щодо цього нового офіцинального виду ЛРС, яка ще не отримала належної оцінки та відповідного застосування у сучасній вітчизняній фітотерапевтичній практиці.

Мета роботи. Проведення систематизації та узагальнення даних щодо ресурсних і морфологічних характеристик, хімічного складу, фармакологічної активності, оцінка актуального стану й перспектив медичного застосування трави плакуна верболистого.

Методи дослідження. Інформаційний пошук у друкованих та електронних наукових періодичних виданнях, пошукових наукових базах (Pubmed, Researchgate, Google Scholar), нормативній документації. Застосовано загальноприйняті методи досліджень: аналізу, систематизації, узагальнення інформаційних даних.

Результати дослідження та їх обговорення. Рід Плакун в Україні представлений 11 видами [14]. Рослини даного роду є багатими на вміст поліфенолів [10].

Плакун верболистий (*Lythrum salicaria* L.) – лікарська, медоносна, танідоносна, фарбувальна і декоративна рослина [10, 15, 16], якою послуговувалась народна медицина з давніх давен [3, 17, 18].

ПВ зростає по всій території України досить звичайно в листяних лісах, вільшаниках, на болотах, по берегах водойм [9, 12, 15, 16, 19, 20], на вологих луках, серед водної рослинності [19], у степових подах [15]. Потенційно сировинною територією є вся Україна (береги водойм, заплави луки, чагарники), в Криму переважно в гірській і передгірній частині по берегах річок [8].

Lythrum salicaria – багаторічна трав'яниста рослина, 25–200 см заввишки. Листки сидячі, ланцетні або видовжено еліптичні, цілокраї. Квіти у китицевидно-волотевидному суцвітті, віночок з шістьма малиновими пелюстками. Цвіте впродовж червня – вересня [9, 12, 15, 16, 19–21].

Результати детального макро- і мікроскопічного вивчення надземних органів плакуна верболистого наведено у публікаціях [17, 22].

Використовується рослина для дублення шкіри, особливо для рибальських знарядь з метою захисту від гниття. Квітки дають червону фарбу, яку використовують у кондитерській справі [10, 15, 16]. Соком коренів фарбують шкіру в коричневий колір [10].

Як декоративну рослину плакун рекомендують для насадження у парках і лісопарках, по берегах водойм, річок, струмків. Домашніми тваринами не поїдається [16].

L.salicaria – гарний літньо-осінній медонос, який сприяє осінньому нарощуванню розплоду, за рахунок нього бджоли поповнюють запаси кормів на зиму. При теплій погоді нектар виділяється протягом дня, що забезпечує збільшення запасів меду на одну бджолину сімю до 5 кг за добу. Медопродуктивність 360–420 кг з 1 га. Бджоли збирають з нього й пилок. Мед з плакуна жовто-брудного кольору, запашний, трохи терпкий [16]. Перганос [10].

Поліфеноли та гетерополісахариди вважають одними з найважливіших класів БАР даної ЛРС [18]. ПВ – багате джерело поліфенолів і головним чином елаготанінів, що належать до групи гідролізованих дубильних речовин [3, 23, 24]. Вміст галотанінів також доволі високий [25, 26]. Дубильні речовини містяться в коренях (3–4%), листках і квітках (11–17%), у стеблах (2,5–6%) [16]. С-глюкозидні елаготаніни (димерні салікарініни А, В і С, мономерні вескалагін, касталагін) були виділені в індивідуальному стані [24, 27] та розроблено метод їх кількісного визначення в ЛРС і ЛЗРП [28]. Встановлено наявність елаготанінів вескалагіну і педункулагіну, а також фталатів та стеролів [29]. Водно-спиртовий екстракт надземних органів *L.salicaria* багатий на елаготаніни і містить 4,6% вескалагіну, який запропоновано [3] як аналітичний маркер екстракту.

Загальний вміст фенолів, флавоноїдів та дубильних речовин в екстракті *L. salicaria* було встановлено, відповідно, 331 ± 3.7 гало-вої кислоти/мг екстракту, 5.8 ± 0.4 кверцетину/мг екстракту, 430 ± 2.33 таніну/мг екстракту [17, 30], а також полісахаридів 21 ± 0.2 мкг еквіваленту глюкози/мг екстракту [17].

Дослідження [31] порівнює загальний вміст флавоноїдів, поліфенолів і танінів *L. salicaria* з 12 популяцій, зібраних на південному заході Угорщини у різних середовищах зростання виду. Вміст флавоноїдів у траві плакуна верболистого був вищим у популяціях, у яких ЛРС збиралася протягом основного періоду цвітіння в серпні, ніж на початку цвітіння в липні. Вищий вміст загальних поліфенолів і танінів було виявлено у верхівках квітучих гілок у серпні, ніж у липні, а в листі та пагонах – навпаки. Найвищий вміст флавоноїдів встановлено для листя, а потім – квітучих гілок та пагонів; на відміну від цього, загальний вміст поліфенолів і танінів був вищим у верхівках квітучих гілок, ніж в інших сировинних органах.

У надземних сировинних органах ПВ виявлено флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, сапоніни, ефірну олію, смолу [9-11, 20, 21, 23], глікозид салікарин, слиз, пектин [9, 20], макро- й мікроелементи [11]. Фенолкарбонові кислоти представлені галовою та елаговою, [10, 21, 23], хлорогеновою і п-кумаровою кислотами [23, 26]; флавоноїди – глікозидфлавоном [26], флавоно-С-глікозидами вітексином, орієнтином, гомовітексином [10, 13, 29], ізоорієнтином [13, 29], антоціани – 3,5 – диглюкозидом мальвідину [10, 21, 23], 3-моноголактозидом ціанідину, 3,5-диглюкозидом мірицетину [23]. Максимальний вміст антоціанового пігментів в траві спостерігається у фазу цвітіння – 0,8%, в квітках – 2,5%. Серед сахаридів були ідентифіковані глюкоза і арабіноза [23]. Полярні фракції ПВ багаті флавоноїдами, такими як ізовітексин та ізоорієнтин [32].

Після фітохімічного очищення ЛРС було встановлено [13, 17, 33, 34] наявність різних груп БАР, зокрема танінів, флавоноїдів, фенолокислот, антоціанів, алкалоїдів, стеринів та тритерпенів (бетулінова кислота та її похідні)

Нещодавно проведене іранськими вченими фітохімічне дослідження дозволило встановити наявність наступних 14 речовин у складі трави ПВ: 5-гідроксипірролідін-2-он; умбеліферон-6-карбонова кислота; 3,3',4'-три-О-метил елагової кислоти- 4-О-β-D- (2''-ацетил) глюкопіранозид; 3,3',4'-три-О-метил елагової кислоти- 4-О-β-D- глюкопіранозид;

даукостерол; фітол; додеканова кислота; олеанолова кислота; 3,3',4'-три- О-метилелагова кислота; корозолова кислота; β – сіто-стерол; пеуцадинін; бунтансін; еритродіол [33].

У квітках ПВ наявні флавоноїди [20], зокрема 3,5-диглюкозид мірицетину [35]; антоціани 3,5-диглюкозид мальвідину і 3-моноголактозид ціанідину; фенолкарбонові кислоти: п-кумарова, в гідролізаті – галова; аскорбінова кислота; дубильні речовини (10-13,7%) [9, 10, 21].

Листя ПВ містять вітамін С, фенолкарбонові кислоти – в гідролізаті п-кумарову та елагову [10].

У насінні *L. salicaria* L. виявлено сліди алкалоїдів [10].

Корені ПВ, як і надземні сировинні органи, багаті на дубильні речовини (1.53- 8,5%); у коренях знайдено також сапоніни [10, 11].

Плакун верболистий відомий своєю здатністю лікувати внутрішні розлади, такі як шлунково-кишкові проблеми або кровотечі [3]. Його традиційно використовували як сильний в'язучий та гемостатичний засіб для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема дизентерії та діареї [3, 17]. Рослина використовується в традиційній медицині Східної Азії, Європи, Росії, Тибету, Китаю, Японії та Північної Африки. Показами до застосування є зокрема захворювання сечостатевої системи, верхніх дихальних шляхів, шкіри та ін. [23].

Надземні частини рослини традиційно застосовуються для лікування діареї, дизентерії, запалення кишківника, гематурії, лейкоїї та дисменореї. Крім того, на північному заході Ірану рослина використовувалась зовнішньо для очищення при імпетиго, екземі, вовчаку, запалення сечовивідної системи у жінок [17]. У Туреччині ПВ призначають при діареї, хронічному кишково-катарі, геморої та екземі у вигляді відвару або рідкого екстракту, а зовнішньо – для лікування варикозного розширення вен, кровотечі з ясен, геморою, екземи [32].

Вважається, що трава ПВ має тонізуючу і загальнозміцнюючу дію [9, 12, 21]. Настій трави застосовують внутрішньо при загальній слабкості організму [12, 21]. В гомеопатії – зміцнююче [10].

Настій трави ПВ внутрішньо використовують при діареї, гастралгії, простудних і вірусних захворюваннях, менорагіях, хронічному запаленні слизових оболонок ШКТ (хронічний коліт і ентероколіт тощо) та верхніх дихальних шляхів [8, 9-12], дизентерії, кровотечах [9, 11, 12], як антидот при отруєннях алкалоїдами й солями важких металів [11] та укусах змій і скажених тварин [10].

Відвар, настій і настойка трави ПВ завдяки протизапальній, антибактеріальній, діуретичній, знеболюючій, в'язучій, ранозагоювальній активності застосовують при діареї, дизентерії, гастралгії, коліках, гастроптозі, застуді, головному болю, менорагіях, венеричних захворюваннях. В народній медицині настій та відвар надземної частини рослини використовують як закріплюючий, гемостатичний, тонізуючий і загальнозміцнюючий засіб, при болю, масивній гематурії, ревматизмі, хронічному запаленні слизової органів ШКТ і верхніх дихальних шляхів, епілепсії, нервових захворюваннях, сказі, геморої, тифі [10]. Плакун верболистий, завдяки в'язучим, протизапальним та кровоспинним властивостям, прискорює гоєння ран [12].

У народній медицині Азербайджану настій трави плакуна рекомендують при нервових хворобах [12]. У тибетській медицині використовують як протисудомний і заспокійливий засіб [10, 11]. У Франції – при діареї, дизентерії і тифі; в Японії – для втамування спраги [10].

Зовнішньо як кровоспинний і ранозагоювальний засіб використовують настій трави ПВ (обмивання) і свіже подрібнене листя (припарки) [12]; при запальних захворюваннях ротової порожнини та шкіри [11]; для купання збудливих дітей, при варикозних виразках, екземі і тріщинах [8, 10].

У народній медицині квітки та коріння ПВ використовують як в'язучий, ранозагоювальний і кровоспинний засіб з бактерицидними властивостями [16]. Свіжі корені та листя у формі примочок накладають на забійні рани [10].

Антидіарейну активність було підтверджено для рідкого екстракту («Салікарин») з квіток плакуна верболистого [26]. Відвар і настій

квіток ПВ застосовують при травмах порожнини рота [10].

Головними напрямками застосуваннями плакуна верболистого вважаються хвороби ШКТ (в основному, дизентерія та діарея), а також різні ураження шкіри і слизових оболонок. Сучасні фітохімічні дослідження показали, що поліфеноли (С-глюкозидні елаготаніни й С-глюкозидні флавоноїди), а також гетерополісахариди є домінуючими компонентами ЛРС, які, ймовірно, визначають фармакологічні ефекти [18].

Науковими дослідженнями екстрактів та деяких індивідуальних сполук *L. salicaria* встановлено антибактеріальні, протигрибкові, антиоксидантні, протизапальні, антиноцицептивні, цитотоксичні [13, 17, 32, 36] та антидіабетичні ефекти [18].

Оскільки захворювання запального генезу, такі як гемороїдальна хвороба, дизентерія, хронічні кишкові катари, екзема, варикозне розширення вен, пародонтит та гінгівіт, при яких успішно традиційною європейською медициною використовувався плакун верболистий, тісно пов'язані з надмірною запальною реакцією стимульованих нейтрофілів, вплив водного екстракту та ізольованих С-глюкозидних елаготанінів (димерні салікарініни А, В і С, вескалагін, касталагін) на їх прозапальні функції (продукування інтерлейкіну-8, еластази, мієлопероксидази, гіалуронідази, реактивних форм кисню) був детально вивчений [27]. Це дослідження показало значну активність водного екстракту на стимульовані нейтрофіли; С-глюкозидні елаготаніни, особливо димерні салікарініни, є факторами, відповідальними за ці протизапальні механізми дії.

L. salicaria чинить певний протидіабетичний та анти-*Helicobacter pylori* ефекти при високій антиоксидантній активності (на рівні вітаміну Е), що може бути пов'язано з високим вмістом фенольних сполук в екстракті [17].

Екстракти надземних органів плакуна верболистого досліджувались на алоксановій та стрептозоциновій моделях діабету у щурів та виявили помірну гіпоглікемічну активність [37-39]. Екстракти ПВ у всіх досліджених дозах показали виражену протидіабетичну дію:

доза 1/50 від LD_{50} водного екстракту знижувала гіперглікемію, викликану адреналіном більш, ніж на 25%. На моделі алоксанового діабету спостерігалася нормалізація біохімічних показників крові і сечі в порівнянні з контрольною групою. Ефективність водних екстрактів ПВ не поступається референс-препарату – настою збору «Арфазетин» [23].

Екстракт ПВ та одна з його основних сполук діяли як пролиферуючий та захисний агент щодо клітин шкіри, стимулюючи експресію маркерів, що беруть участь у структурі епідермісу та дерми. Також екстракт показав позитивний вплив на загальну морфологію шкіри [3]. Автори публікації [3] вважають *Lythrum salicaria* L. новим відмінним джерелом активних інгредієнтів зі захисним й антиейджинговим ефектами для шкіри. Вескалагін виявляє значний вплив на морфологію реконструйованої шкіри достатньої товщини, а також знижує кількість матричної металопротеїнази у зрілій реконструйованій шкірі. Таким чином, аналітичний маркер також є і біомаркером екстракту, який сприятиме добрій структурованості епідермісу та підтримці захисних функцій шкіри.

Бетулінова кислота та її похідні, виділені з етилацетатного екстракту трави плакуна верболистого виявили супресивну активність на людську ацил-КоА: холестерол ацилтрансферазу (hACAT), що свідчить про те, що рослина може бути корисною при гіперхолестеринемії, для лікування та профілактики атеросклерозу [34]. Значна протикашльова і бронхорозширююча активність рослини були встановлені в експериментах на мурчаках, завдяки вмісту в ЛРС полісахарид-поліфенольного кон'югату [40]. Капіляророзміщуючу дію виявили усі екстракти ПВ у всіх досліджуваних дозах; найбільш вираженим ефектом характеризувався поліекстракт у дозі 1/100 від LD_{50} . Виражений діуретичний ефект спостерігався лише для водних екстрактів, особливо в дозі 1/50 від LD_{50} [23].

Результати цитотоксичного дослідження [41] підтвердили, що на ріст та проліферація трьох ліній ракових клітин переважно впливають тритерпенові похідні та стероли ПВ.

Експериментальні дослідження [42] встановили механізми дії 50% водно-етанольного екстракту плакуна, багатого вмістом поліфенольних сполук, на кишки мурчаків, що дозволило авторам запропонувати пероральне застосування досліджуваного екстракту як м'якого стимулятора моторики ШКТ.

Для кислого глікокон'югата ПВ встановлено прокоагулянтну активність [43, 44], чим можна додатково пояснити переваги традиційного використання рослини при гемороїдальній хворобі, пародонтиті та гінгівіті [27].

Плакун верболистий помірно пригнічує ріст *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*. Відсоток скорочення розмірів рани становив $89,5 \pm 3,7$ з розвитком добре організованого епідермального шару і нормальним дермальним шаром. Мазь *L. salicaria* чинила позитивний вплив на показники окислювального стресу тканин. Ефективність косметичної мазі з екстрактом плакуна верболистого як засобу загоєння рани, можливо, зумовлена значним поліфенольним вмістом та антиоксидантними властивостями [30].

ПВ проявляє антибактеріальну активність проти грамнегативних бактерій [10]. Ефективність зовнішнього застосування у традиційній медицині при лікуванні хвороб шкіри та слизової оболонки можуть додатково підтримуватися його антимікробною активністю щодо *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* і *Micrococcus luteus*, зумовлену вескалагіном [13]. Протигрибкова активність ЛРС та її калусної культури встановлена щодо *Candida albicans* [33, 45], *Cladosporium cucumerinum* [13]. Олеанову та урсолову кислоти вважають протигрибковими компонентами ПВ [13].

Народна медицина України послуговується наступним фітотерапевтичним прописом настою трави ПВ: 15-20 г подрібненої сировини залити 0,5 л кип'яченої води, настоювати 4 години, процідити. Приймати по ¼ склянки 3 рази на день до їжі [12, 21].

В українській народній медицині препарати плакуна верболистого застосовують для лікування дизентерії, черевного тифу та паратифів А і В, сальмонельозів, проносів різноманітного походження, поєднуючи їх з коренями та кореневищами родовика лікарського, кореневища-

ми перстачу прямостоячого, бруньками тополі чорної, плодами шипшини коричнеї та глоду колючого у співвідношенні 2:4:4:2:2:2. Беруть 2 ст. ложки подрібненої сировини, заливають склянкою води, кип'ятять 5 хв на малому вогні, настоюють 4 години. Вживають по 50-70-100 мл 3-4 рази на добу за 30 хв до їди. Цей відвар застосовують і при маткових, шлуночкових та гемороїдальних кровотечах, для стимуляції кровотворення, а також для лікування генітального герпесу й бешихових уражень шкіри. Вживають усередину, як зазначено вище, і роблять примочки до уражених місць 1-2 рази на

добу впродовж 2-3 тижнів. Промивають свіжі і заживлені рани, лікують фурункульоз, опіки та юнацькі вугрі [20].

Висновки. Наведені наукові дані щодо хімічного складу, фармакологічної активності та застосування офіційного виду ЛРС – трави плакуна верболистого (*Lythri herba*), яка нещодавно увійшла до Державної Фармакопеї України та має значні природні ресурси в Україні, можуть бути корисними для оптимізації її медичного використання, зокрема у гастроентерологічній, дерматологічній, ендокринологічній та стоматологічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Bjørklund G, Dadar M, Martins N, Chirumbolo S, Goh BH, Smetanina K, Lysiuk R. Brief Challenges on Medicinal Plants: An Eye-Opening Look at Ageing-Related Disorders. Review. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2018; doi: 10.1111/bcpt.12972
2. Mukherjee, P.K.; Maity, N.; Nema, N.K.; Sarkar, B.K. Bioactive compounds from natural resources against skin aging. Phytomedicine 2011, 19, 64–73.
3. Jouravel, G.; Guénin, S.; Bernard, F.-X.; Elfakir, C.; Bernard, P.; Himbert, F. New Biological Activities of *Lythrum salicaria* L.: Effects on Keratinocytes, Reconstructed Epidermis and Reconstructed Skins, Applications in Dermo-Cosmetic Sciences. Cosmetics. 2017, 4, 5.
4. Bjørklund G, Dadar M, Chirumbolo S, Lysiuk R. Flavonoids as detoxifying and pro-survival agents: What's new? Food Chem Toxicol 2017; 110: 240-250. doi: 10.1016/j.fct.2017.10.039
5. Погосян Р.А. Исторический опыт и перспектива использования плодов гранатового дерева в медицине и фармации (*Punica granatum* L.) / Р.А. Погосян, О.В. Нестерова, Д.А. Доброхотов // Журнал научных статей «Здоровье и образование». – 2016. – № 5. – С. 131-138.
6. Кисличенко В.С. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / І. О. Журавель, С. М. Марчишин та ін.; за ред. В. С. Кисличенко. – Х.: НФаУ; Золоті сторінки, 2015. – 736 с.
7. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 3. – 732 с.
8. Мінарченко В.М. Лікарські судинні рослини України (медичне та ресурсне значення). – Київ: Фітосоціоцентр, 2005. – 324 с.
9. Попова Н. В. Лекарственные растения мировой флоры / Н. В. Попова, В. И. Литвиненко. – Харьков: СПДФО, 2008. – 510 с.
10. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование: Семейства Hydrangeaceae – Haloragaceae. – Л.: Наука, 1987. – 326 с.
11. Сучасна фітотерапія: навч. посіб. / С.В. Гарна, І.М. Владимірова, Н.Б. Бурд та ін. – Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. – 580 с.
12. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А. М. Гродзінський.–К.: Видавництво “Українська Енциклопедія” ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр “Олімп”, 1992.– 544 с.
13. Becker H., Scher J.M., Speakman J.B., Zapp J. Bioactivity guided isolation of antimicrobial compounds from *Lythrum salicaria*. Fitoterapia 2005; 76 (6): 580-4.
14. Mosyakin S.L. Vascular Plants of Ukraine. A Nomenclatural Checklist // S.L. Mosyakin, M.M. Fedoronchuk. – Kiev, 1999. – 346 p.
15. Флора УРСР. Том VII. Ред. тома М.В. Клоков, О.Д. Вісюліна. Київ: Видавництво Академії наук Української РСР, 1955. – 658 с.
16. Дари лісів. 2-е вид. / Єлін Ю.Я., Зерова М.Я., Лушпа В.І., Шабарова С.І. Київ: Урожай, 1979. – 440 с.
17. Manayi A., Khanavi M., Saeidnia S., Azizi E., Mahmoodpour M.R., Vafi F., Malmir M., Siavashi F., Hadjiakhoondi A. Biological activity and microscopic characterization of *Lythrum salicaria* L. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013; 21: 61:1-7. doi: 10.1186/2008-2231-21-61

18. Piwowarski J.P., Granica S., Kiss A.K. *Lythrum salicaria* L.- Underestimated medicinal plant from European traditional medicine. A review. *J Ethnopharmacol* 2015; 170:226-50. doi: 10.1016/j.jep.2015.05.017
19. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. Т. Котов, Ю. Н. Прокудин и др. – Киев. : Наук. думка, 1987. – 548 с.
20. Товстуха, Є. С. Новітня фітотерапія: монографія / Є. С. Товстуха. – 4–е вид., доп. і переробл. – К. : Укр. акад. оригін. ідей, 2003. – 479 с.
21. Ефремов А.П., Шретер А.И. Травник для мужчин. – М.:Асададь, 1996. – 352 с.
22. Сіра Л.М. Вивчення макро- та мікроскопічних ознак трави *Lythrum salicaria* L. (Lythraceae) / Л.М. Сіра, Г.С. Напраснікова, В.А. Георгіянц // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 1. – С. 10-15.
23. Бурякина А.В. Фитохимическое исследование биологически активного полифенольного комплекса из травы дербенника иволистного (*Lythrum salicaria* L.). / А.В. Бурякина, Л.С. Теслов, П.Ю. Тютяев, Е.Л. Авенирова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов (Пятигорская государственная фармацевтическая академия). – Вып. 60. – Пятигорск, 2005. – С. 17 – 19.
24. Piwowarski J.P., Kiss A.K. C-glucosidic ellagitannins from *Lythri herba* (European Pharmacopoeia): chromatographic profile and structure determination. *Phytochem Anal* 2013; 24 (4): 336-48. doi: 10.1002/pca.2415.
25. Ma X., Ji C., Wang Y., Zhang G. and Liu Y. New tannins from *Lythrum salicaria* L. *J. Chin. Pharm. Sei.* 5, 225. 1996, 5(4): 225-225.
26. Wichtl M. (ed.). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A Handbook for Practice on a Scientific Basis*. 3rd ed. – Stuttgart: Medpharm GmbH Scientific Publishers, 2004. – 704 p.
27. Piwowarski JP, Kiss AK. Contribution of C-glucosidic ellagitannins to *Lythrum salicaria* L. influence on pro-inflammatory functions of human neutrophils. *J Nat Med* 2015; 69 (1): 100-10. doi: 10.1007/s11418-014-0873-5.
28. Granica S., Piwowarski J.P., Kiss A.K. Determination of C-glucosidic ellagitannins in *Lythri salicariae herba* by ultra-high performance liquid chromatography coupled with charged aerosol detector: method development and validation. *Phytochem Anal* 2014; 25 (3): 201-6. doi: 10.1002/pca.2492.
29. Rauha J.P., Wolfender J.L., Salminen J.P., Pihlaja K., Hostettmann K., Vuorela H. Characterization of the polyphenolic composition of purple loosestrife (*Lythrum salicaria*). *Z Naturforsch C* 2001; 56 (1-2): 13-20.
30. Vafi F., Bahramsoltani R., Abdollahi M., Manayi A. et al. Burn Wound Healing Activity of *Lythrum salicaria* L. and *Hypericum scabrum* L. *Wounds*. 2016. Sept 29. pii: WNDS20160929-2.
31. Bencsik T., Horváth G., Papp N. Variability of total flavonoid, polyphenol and tannin contents in some *Lythrum salicaria* populations. *Nat Prod Commun* 2011; 6 (10): 1417-20.
32. Tunalier Z., Koşar M., Küpeli E., Çaliş I., Başer K.H. Antioxidant, anti-inflammatory, anti-nociceptive activities and composition of *Lythrum salicaria* L. extracts. *J Ethnopharmacol* 2007; 110 (3): 539-47.
33. Manayi A., Saeidnia S., Faramarzi M.A., Samadi N., Jafari S., Vazirian M., Ghaderi A., Mirnezami T., Hadjiakhoondi A., Ardekani M.R., Khanavi M. A comparative study of anti-Candida activity and phenolic contents of the calluses from *Lythrum salicaria* L. in different treatments. *Appl Biochem Biotechnol* 2013; 170 (1): 176-84. doi: 10.1007/s12010-013-0185-3.
34. Kim GS, Lee SE, Jeong TS, Park CG, Sung JS, Kim JB, Hong YP, Kim YC, Song KS. Human Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (hACAT)-inhibiting triterpenes from *Lythrum salicaria* L. *J Korean Soc Appl Biol Chem* 2011, 54:628–632.
35. The flavonoids/ Ed. by J.B. Harborne, T.Y. Mabry. London, 1975.1204 p.
36. Khanavi M, Moshteh M, Manayi A, MR S a, Vazirian M, Ajani Y, Ostad SN. Cytotoxic activity of *Lythrum salicaria* L. *Res J Biol Sci* 2011, 6:55–57.
37. Lamela M., Cadavid I., Calleja J.M. Effects of *Lythrum salicaria* extracts on hyperglycemic rats and mice. *J Ethnopharmacol* 1986; 15 (2): 153-60.
38. Lamela M., Cadavid I., Gato A., Calleja J.M. Effects of *Lythrum salicaria* in normoglycemic rats. *J Ethnopharmacol* 1985; 14 (1): 83-91.
39. Torres I.C., Suarez J.C. A preliminary study of hypoglycemic activity of *Lythrum salicaria*. *J Nat Prod* 1980; 43 (5): 559-63.
40. Sutovska M., Capek P., Fraňová S., Pawlaczyk I., Gancarz R. Antitussive and bronchodilatory effects of *Lythrum salicaria* polysaccharide-polyphenolic conjugate. *Int J Biol Macromol* 2012; 51 (5): 794-9. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2012.07.015.
41. Manayi A., Saeidnia S., Ostad S.N., Hadjiakhoondi A. et al. Chemical constituents and cytotoxic effect of the main compounds of *Lythrum salicaria* L. *Z Naturforsch C* 2013; 68 (9-10): 367-75.
42. Bencsik T., Barthó L., Sándor V., Papp N., Benkó R., Felinger A., Kilár F., Horváth G. Phytochemical evaluation of *Lythrum salicaria* extracts and their effects on guinea-pig ileum. *Nat Prod Commun* 2013; 8 (9): 1247-50.

43. Pawlaczyk I, Capek P, Czerchawski L, Bijak J, Lewik-Tsirigotis M, Pliszczak-Krol A, Gancarz R. An anticoagulant effect and chemical characterization of *Lythrum salicaria* L. glycoconjugates. *Carbohydr Polym.* 2011; 86:277–284.
44. Pawlaczyk I., Czerchawski L., Kańska J., Bijak J., Capek P., Pliszczak-Król A., Gancarz R. An acidic glycoconjugate from *Lythrum salicaria* L. with controversial effects on haemostasis. *J Ethnopharmacol* 2010; 131 (1): 63-9. doi: 10.1016/j.jep.2010.06.001.
45. Rauha JP, Remes S, Heinonen M, et al. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. *Int J Food Microbiol.* 2000;56(1):3-12.

Романуха В. В.

кандидат медичних наук,

*асистент кафедри терапії та сімейної медицини ННІПО
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ У ЖІНОК ТА ЧОЛОВІКІВ

Анотація: З метою виявлення особливостей перебігу цирозу печінки (ЦП) у чоловіків та жінок, обстежено 75 хворих терапевтичного відділення МКЛ № 1 м. Івано-Франківська. Проведене дослідження свідчить про наявність гендерних відмінностей у перебігу ЦП. А саме, наявність асцитів і варикозно поширених вен стравоходу (ВПСВ) найбільш виражене у чоловіків, в той час як значне зниження рівня альбуміну, протромбінового індексу та високі показники цитолізу зустрічалися у жінок.

Анотация: С целью выявления особенностей протекания цирроза печени (ЦП) у мужчин и женщин, обследовано 75 больных терапевтического отделения ГКБ № 1 м. Ивано-Франковска. Проведенное исследование свидетельствует о наличии гендерных различий в течении цирроза печени. В частности, наличие асцита и варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) наиболее выражено у мужчин, в то время как значительное снижение уровня альбумина, протромбинового индекса и высокие показатели цитолиза встречались у женщин.

Summary: We have examined 75 patients with cirrhosis of liver in the therapeutic department of Ivano-Frankivsk City Hospital in order to identify the peculiarities of the course in men and women. The conducted research indicates the presence of gender differences in the flow of cirrhosis. Namely, the presence of ascites and varicose veins of the esophagus (VPSV) is most pronounced in men, while a significant decrease in albumin, prothrombin index and high rates of cytolysis occurred in women.

Постановка проблеми. Упродовж останніх років зросла частка смертей в Україні внаслідок захворювань органів травлення, які сьогодні перебувають на четвертій позиції у структурі причин смертності [4]. Серед пацієнтів такого профілю найбільше хворих на фіброз і цироз печінки (ЦП) [3]. Згідно з епідеміологічними показниками, в Україні захворюваність на ЦП за останніх 10 років зросла на 38,4 % і становить 160 осіб на 100000 населення, а щорічно від його ускладнень помирає близько 2 млн. людей [1,3].

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Ускладнення ЦП викликають ураження багатьох органів, і, незважаючи на бурхливий розвиток сучасної медицини, кількість трагічних наслідків продовжує зростати [6, 8]. Відмінності між жінками і чоловіками в параметрах, які визначають стан здоров'я, є загальноновизнаними. Стан здоров'я жінок і чоловіків є різним і залежить не тільки від анатомо-фізіологічних відмінностей. Ролі, які вони виконують в суспільстві, спосіб життя зумовлюють схильність до різних захворювань і визначають потреби в галузі

охорони здоров'я. Для детального вивчення статевих особливостей важливим є їх аналіз із точки зору гендерного підходу, покликаний ідентифікувати різні потреби жінок і чоловіків у галузі охорони здоров'я, а також визначити способи задоволення цих потреб [2]. Адже виникнення і перебіг окремих хвороб, а також їх наслідки в чоловіків і жінок відрізняються. Різним є ставлення до розладів здоров'я і пов'язана з цим поведінка. Відповідно, існують відмінності в поширеності хвороб за статтю та смертності внаслідок них [5, 7, 9].

З метою досягнення більш високого рівня здоров'я чоловіків і жінок та поліпшення можливостей для них у сфері медицини ВООЗ у 2007 р. прийняла Стратегію включення гендерного аналізу та дій в роботу організації та рекомендувала обов'язково враховувати гендерний аспект при плануванні та розробці програм і заходів у сфері охорони здоров'я [2].

Ціль роботи – визначити гендерні особливості перебігу ЦП та особливості його ускладнень.

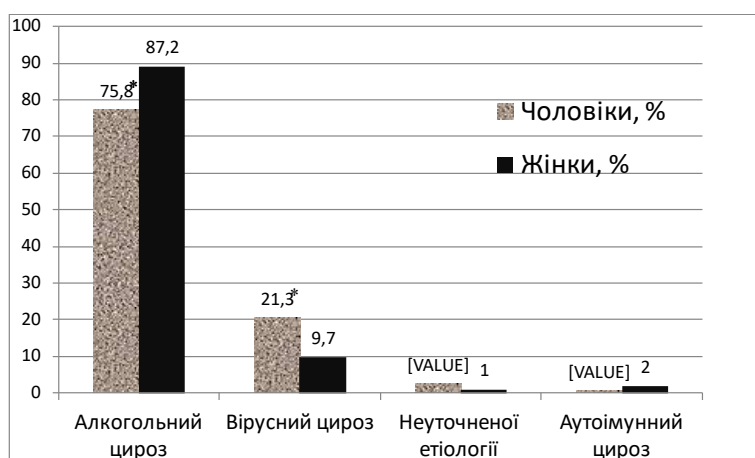


Рис. 1. Розподіл пацієнтів

за етіологічною ознакою розвитку цирозу печінки

Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$)

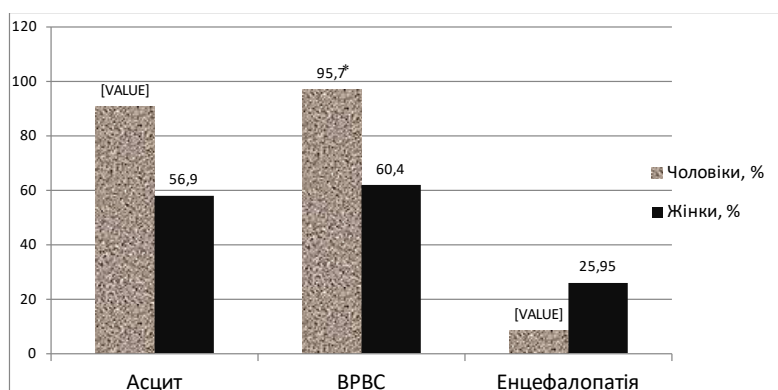


Рис. 2. Частота проявів ускладнень цирозу печінки у чоловіків і жінок

Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$)

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням в терапевтичному відділі МКЛ № 1 м. Івано-Франківська лікувалися 75 хворих на ЦП. Серед пацієнтів чоловіків було 35 (46,6%), віком $54,3 \pm 4,2$ років, жінок – 40 (53,4%), віком $46,5 \pm 7,3$ років. Контрольну групу склали 20 здорових осіб у віці від 19 до 56 років, середній вік яких склав $38,2 \pm 1,8$ років. Всім хворим, включеним у дослідження, після ознайомлення і підписання ними інформованої згоди проводилося загальноклінічне та лабораторно-інструмен-

тальне обстеження згідно Наказу МОЗ України про надання медичної допомоги хворим на ЦП №271 від 13.06.2005р. Діагноз ЦП виставлявся з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатиту В і С) та інструментальних методів дослідження (сонографічне дослідження органів черевної порожнини, езофагофіброгастроуденоскопія (ЕФГДС) верхніх відділів шлунково-кишкового тракту). Ультразвукову оцінку стану органів та судин гепатобіліарної системи

Таблиця 1

Показники функціонального стану печінки у чоловіків та жінок хворих на цироз печінки

Показники	Здорові	Жінки	Чоловіки
Білірубін, мкмоль/л	19,2±2,3	128,6±5,4*	61,2±2,6●*
АЛТ, Од/л	28,6±2,4	76,5±3,6*	47,76±3,4●
АСТ, Од/л	34,2±2,1	72,1±2,9*	58,6±3,1●*
Альбумін, г/л	35,6±3,3	22,1±3,2	28,6±3,4●*
Протромбіновий індекс	1,9±0,4	1,5±0,09*	1,7±0,4●

Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$);● – вірогідність різниці показників у порівнянні із показниками у жінок ($p < 0,05$)

проводили на апараті HDI– 1500 (США), з використанням імпульсно- хвильового доплерівського датчика 2,5 мГц і 5- 10 мГц. Порушення функції центральної нервової системи (ЦНС) визначали у хворих на ЦП, які були в свідомості та орієнтовані, за допомогою психометричного тестування, а саме: тесту зв'язку чисел, символно-цифрового тесту, шкали самооцінки (Ч.Д. Спілберга та Ю.Л. Ханіна), та методики «числовий квадрат». Усі отримані протягом досліджень дані оброблені за допомогою програм «Statistica for Windows v. 7.1». Обраховувались середні арифметичні значення M , стандартні відхилення середньої (m) та відносні величини. Вірогідність різниці кількісних показників визначалися за допомогою t критерія Стьюдента. Розбіжності між порівнюваними показниками вірогідні, якщо значення вірогідності більше або дорівнює 95% ($p < 0,05$).

Результати досліджень та обговорення.

Розподіл пацієнтів за етіологічною ознакою розвитку ЦП представлено на рис. 1.

Згідно проведеного нами аналізу даних встановлено, що основною причиною розвитку цирозу печінки, як у чоловіків, так і у жінок є зловживання алкоголем. Проте, алкогольний цироз зустрічається частіше у жінок (87,2%), у порівнянні з чоловіками (75,8%, $p < 0,05$). Кількість пацієнтів із вірусною етіологією ЦП переважала у чоловіків (21,3%) у порівнянні з жінками (9,7%, $p < 0,05$).

Як відображено на рис. 2, асцит, як найбільш часта причина декомпенсації при ЦП, спостерігався у 90,63% чоловіків, в той час як у жінок тільки у 56, 9% ($p < 0,05$). Варикозне поширення вен стравоходу відмічено у 95,7% чоловіків, причому варикоз 2-4 ступеня – у

84,4% ($p < 0,05$). У жінок ВПВС зафіксовано у 60,4% випадків, з яких варикоз 2-4 ступеня – у 16,8%). Наявність в анамнезі кровотечі з ВПВС відмічено у 24,5% чоловіків і 7, 4% жінок. Також слід додати, що у чоловіків із ЦП зафіксовані більш виражені зміни вен стравоходу. Прояви печінкової енцефалопатії у жінок зустрічалися в 3 рази частіше у порівнянні з чоловіками ($p < 0,05$).

Підвищення рівня білірубину в плазмі крові виявлено у 78,4% чоловіків. Середня величина його складала 61,2±2,6 мкмоль/л. У жінок гіпербілірубінемія виявлена у 76,48%, проте, середнє значення становило 128,6±5,4 мкмоль/л. Активне пошкодження клітин печінки при цирозі викликає підвищення рівня ферментів у плазмі: аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінонотрансферази (АЛТ). У чоловіків показники АСТ були підвищені у 66,9% випадків, а АЛТ у 62,4%. В жінок рівень АСТ підвищувався у 32,5% і АЛТ у 37,5% випадків. Слід зазначити, дані показники у жінок були достовірно вищі, у порівнянні із такими у чоловіків, що свідчить про більш виражений цитоліз гепатоцитів.

Про порушення біосинтетичної функції печінки свідчить зниження рівня альбуміну і протромбіну в плазмі крові. Серед досліджених пацієнтів гіпоальбумінемія відмічена у 45, 33% чоловіків із середнім значенням 28,6 ±3,4 г/л (норма 35-40г/л), а у жінок у 58,76% із середнім значенням 22,1±3,2г/л. Протромбіновий індекс був знижений у 58,82% чоловіків та 74,71% жінок із середніми значеннями 1,7±0,4 та 1,5±0,09 відповідно ($p < 0,05$). Дані результати свідчать про вищий ступінь гепатоцелюлярної недостатності у жінок.

Основні показники функціонального стану печінки у чоловіків і жінок відображені у табл. 1.

Висновки. В результаті проведеного дослідження можна зробити висновок про наявність гендерних відмінностей у клінічному перебігу цирозу печінки. Так, наявність асцитів і ВПВС найбільш виражене у чоловіків. Печінково-клітинна недостатність найбільш виражена у жінок, про що свідчать високі концентрації в плазмі трансаміназ,

значне зниження рівня альбуміну та протромбіну.

Профілактика ускладнень ЦП у чоловіків має бути спрямована, у першу чергу, на попередження виникнення кровотечі з ВПВС, а профілактика ускладнень ЦП у жінок – на попередження виникнення жовтяниці та енцефалопатії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Абрагамович М. О. Цироз печінки: характеристика соматичних поліорганных 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.
2. А.О. Керецман. Гендерні особливості захворюваності та поширеності хвороб органів травлення серед дорослого населення Закарпатської області / Здоров'я нації. – 2015. № 1 (33). – С. 136-143.
3. Чепелевська Л. А. Особливості смертності населення України від окремих хвороб органів травлення / Л. А. Чепелевська, А. А. Крапівіна // Україна. Здоров'я нації. – 2013. – № 1. – С. 54–58
4. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2011 рік / за ред. Р. В. Богатирьової. – Київ, 2012. – 440 с.
5. Askgaard G., Tolstrup J.S. Number of hospital contacts with alcohol problems predict later risk of alcoholic liver cirrhosis /G. Askgaard, J.S Tolstrup et all. // Scand J Public Health. – 2018.- Vol.32(1). – P. 234-237.
6. Khan AG, Khan H. Upper GI endoscopic findings in cirrhotic patients presenting with upper gastrointestinal bleed / A.G. Khan, H. Khan et all. // Pak. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 26. – P. 16–21.
7. Schult A., Mehlig K. Waist-to-hip ratio but not body mass index predicts liver cirrhosis in women / A.Schult, K. Mehlig et all. // Scand. J. Gastroenterol. – 2018. – Vol.53(2). – P. 212-217.
8. Svoboda P., Konecny M. Acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis patients / P. Svoboda, M. Konecny et all. // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. – 2012. – Vol. 156. – P. 266–70.
9. Whitfield J.B., Masson S. Evaluation of laboratory tests for cirrhosis and for alcohol use, in the context of alcoholic cirrhosis / J.B Whitfield, S. Masson et all. // Alcohol. – 2018. – Vol. 66 (1). – P. 1-7.

Сухомлин А. А.

кандидат медичних наук,

викладач кафедри біохімії

Української медичної стоматологічної академії

Гордієнко Л. П.

кандидат медичних наук,

доцент кафедри біохімії

Української медичної стоматологічної академії

Микитенко А. О.

кандидат медичних наук,

викладач кафедри біохімії

Української медичної стоматологічної академії

Непорада К. С.

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри біохімії

Української медичної стоматологічної академії

Берегова Т. В.

доктор біологічних наук, професор,

завідувач НДЛ «Фармакології і експериментальної патології»

Київського національного університету імені Тараса Шевченка

ВПЛИВ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ОРГАНАХ ТРАВНОГО ТРАКТУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Анотація: У статті розкривається взаємозв'язок слинних залоз та інших органів травного тракту. Розглядається механізм розвитку морфо-функціональних змін в тканинах слинних залоз з умов розвитку патологічних процесів у інших органах травного тракту. Розглядається роль слинних залоз у підтриманні морфо-функціонального стану органів травного тракту у фізіологічних умовах, а також за умов розвитку різноманітних патологічних процесів та їх корекції.

Аннотация: В статье раскрывается взаимосвязь слюнных желез и других органов пищеварительного тракта. Рассматривается механизм развития морфо-функциональных изменений в тканях слюнных желез из условий развития патологических процессов в других органах пищеварительного тракта. Рассматривается роль слюнных желез в поддержании морфо-функционального состояния органов пищеварительного тракта в физиологических условиях, а также в условиях развития различных патологических процессов и их коррекции.

Summary: The article reveals the relationship between the salivary glands and other organs of the digestive tract. The mechanism of development of morpho-functional changes in the tissues of the salivary glands from the conditions of development of pathological processes in other organs of the digestive tract is considered. The role of salivary glands in maintaining the morpho-functional state of organs of the digestive tract in physiological conditions, as well as in the development of various pathological processes and their correction is considered.

Вступ. Слинні залози – це особлива група своєрідних реактивних органів, які здійснюють різноманітні функції, виявляють значний вплив на стан організму та реагують транзитними морфо-функціональними змінами або стійкими дистрофічними порушеннями на фізіологічні та патологічні процеси в організмі людини. Зміни в слинних залозах необхідно

розглядати в нерозривному зв'язку зі станом органів і систем всього організму. Відомо, що слинні залози тонко реагують на різноманітні зміни в організмі як фізіологічного характеру, так і на патологічні стани організму (захворювання нервової, травної, ендокринної систем, крові, автоімунні захворювання, авітамінози та ін.) [1, 2].

На фоні запальних захворювань організму, зокрема, при гострих формах апендициту та перитоніту, виявлено зниження функціональної активності слинних залоз і слиновиділення, зміни клітинного складу секрету, зміщення водневого показника в кислий бік. Також помічено збільшення слинних залоз при менструації, вагітності, грудному вигодовуванні та інших фізіологічних та патологічних станах [3].

Л.М. Саяпіна доводить, що в клініці, в залежності від ступеня і поширеності запальних процесів у прилеглих тканинах, у слинних залозах виникають функціональні зміни, які виражаються у зниженні їх секреції, порушенні виведення іонів натрію та калію; у появі в секреті багаточисленних клітин епітелію протоків різних рівнів і лейкоцитів у великій кількості; у лімфоїдно-ретикулярній інфільтрації тканин слинних залоз. Також спостерігається зниження локального імунітету ротової порожнини через спад активності лізоциму у секреті слинних залоз та ротовій рідині та зниження вмісту секреторного IgA [4].

Розвиток метаболічних змін в слинних залозах при розвитку патологічних процесів в органах травного тракту. Натепер, слинні залози розглядаються як регіональний комплекс тиміколімфатичної системи, що підтверджується рядом факторів. У піднижньощелепних слинних залозах виявлені плазматичні клітини – продуценти імуноглобулінів всіх класів, які виявляються у слині [3].

Існує група реактивно-дистрофічних захворювань слинних залоз, симптоми яких завжди закономірно поєднуються з ураженням інших органів. Ці захворювання описані як синдроми: хвороба та синдром Мікуліча, хвороба та синдром Шегрена, синдром Херфордта [1, 3]. Rokorny G. (1991) та співавтори повідомляють про часте поєднання хронічного атрофічного гастриту з синдромом Шегрена, які при хронічному атрофічному гастриті типу А також супроводжуються гіпергастринемією [5].

Перебіг реактивно-дистрофічних процесів у слинних залозах залежить від перебігу основного захворювання. Реактивно-дистрофічні зміни в слинних залозах проявляються різноманітними патологічними станами: порушенням видільної та секреторної функції,

гіперплазією залози – її припуханням. Зв'язок підшлункової та слинних залоз встановлений давно. Відома ознака Харвата – збільшення привушних залоз у деяких хворих на цукровий діабет та деякими порушеннями вуглеводного обміну. У хворих на дисфункцію статевих та щитоподібної залоз може розвиватись генералізований ліпоматоз слинних залоз [3].

Одним з моментів патогенезу гіпосалівації може бути порушення мікроциркуляції у слинних залозах, що знаходить відображення в порушенні обміну мінеральних компонентів, ферментів, гормонів. Слина є біологічним середовищем для тканин і органів ротової порожнини, тому її склад, властивості, кількість та стан слинних залоз виявляють значний вплив на стан травної системи і організму в цілому. Є повідомлення про те, що при хронічному паротиті до патологічного процесу залучаються піднижньощелепні слинні залози з порушенням їхніх функцій, які проявляються на клінічно вираженій стадії і статистично достовірні на пізній [4, 6].

У регуляції фізіологічних процесів у травному тракті важливу роль відіграє фактор росту епідермісу (ФРЕ). ФРЕ має поліпептидну природу та продукується піднижньощелепними слинними залозами, Бруннеровими залозами та нирками. ФРЕ вперше був виділений з піднижньощелепних слинних залоз мишей, які є найбільш багатим джерелом цієї речовини. За даними J. Taylor та співавторів (1974), концентрація ФРЕ в піднижньощелепних слинних залозах мишей-самців складає біля 0,5% білків залози [7]. У людини ФРЕ локалізований в клітинах протоків піднижньощелепної слинної залози та в бруннерових залозах дванадцятипалої кишки. ФРЕ є потужним мітогеном для цілого ряду клітин ектодермального та мезодермального походження, а також для епітеліальних клітин, що походять з ентодерми. Ще перші дослідження, пов'язані з відкриттям ФРЕ показали, що він гальмує шлункову секрецію та сприяє загоєнню виразок шлунку, активуючи проліферацію епітелію, фібробластів та новоутворення судин. Видалення піднижньощелепних слинних залоз у щурів сприяє виникненню у них виразкових уражень шлунку під впливом цистеаміна

внаслідок зниження вмісту ФРЕ у шлунковому соці [7].

Jones B.S. (1970) та співавтори описали випадок синдрому Золлінгера-Еллісона у поєднанні з гіперплазією слинних та бруннерових залоз, при якому спостерігались виражені шлункова гіперсекреція та діарея, але не спостерігалось пептичної ульceraції [8].

Екстирпація піднижньощелепних слинних залоз щурів призводить до ульцерогенезу слизової оболонки шлунку, а пероральне призначення людського фактору роста епідерміса сприяло загоєнню виразок. Також важливо зазначити, що сіаладенектомія не впливала на шлункову секрецію [9]. ФРЕ, що утворюється в піднижньощелепних залозах, секретується в просвіт ТТ та здійснює трофічну дію на слизову оболонку, запобігаючи виразкоутворенню [7, 9]. Godley J.M. (1989) та Shiotani A. (1996) повідомляють про участь ФРЕ та нейропептидів у регуляції експресії гастрину [10, 11].

Слинні залози та слину розглядають як важливі компоненти локальної антибактеріальної неспецифічної резистентності тканин щелепно-лицевої ділянки. Нормальне функціонування слинних залоз перешкоджає проникненню мікробної флори за системою протоків у залозу. При зниженні імунологічного бар'єру і секреції відбувається збільшення кількості мікроорганізмів у порожнині рота, і вони можуть викликати запальні процеси в слинній залозі. Підвищення кількості мікрофлори в порожнині рота є важливим стимулом біосинтезу та секреції лізоциму слинними залозами. Порушення цієї взаємодії може привести до створення сприятливих умов для росту мікрофлори і розвитку патології м'яких тканин ротової порожнини [4, 12].

У розвитку захворювань слинних залоз важливу роль відіграє розвиток дисбактеріозу травного тракту. При дослідженні патогенезу захворювань слинних залоз, відмічаються якісні і кількісні зміни як представників головної, умовно патогенної мікрофлори, так і нормобіоценозу біотопу екологічної ніші [12, 13]. Невивченим залишається питання щодо антагоністичних і симбіотичних взаємовідносин при запальних процесах між умовно патогенними мікроорганізмами та пред-

ставниками нормомікрофлори цього біотопу. Дані про співвідношення мікрофлори ротової порожнини та мікрофлори великих слинних залоз при хронічних запальних процесах практично відсутні. Викликають зацікавлення данні щодо діагностичного значення імунних порушень при цих захворюваннях, а також залежності змін у системному імунітеті при розвитку дисбіозу [13].

Мікробна флора порожнини рота надзвичайно різноманітна і складається із представників усіх груп мікроорганізмів: бактерій, актиноміцетів, грибів, найпростіших, спірохет, вірусів та ін. Значна частина мікроорганізмів порожнини рота дорослої людини представлена анаеробними таксонами. Більше половини нормофлори порожнини рота становлять бактерії родів *Veillonella* та *Bacterioides*. Стафілококи, лактобацили, спірохети, лептоспіри, фузобактерії, бактероїди, нейсерії, дріжджі та інші гриби, найпростіші знаходяться у порожнині рота у значно меншій кількості. Хоча ці мікроорганізми постійно персистують у порожнині рота, вони ніколи не бувають представлені так численно, як стрептококи, вейлонели та дифтероїди [13].

Завдяки слині організму вдається здійснювати контроль над мікробним біоценозом порожнини рота. Нормальна флора порожнини рота сприятлива для макроорганізму, оскільки вона захищає його від багатьох патогенних збудників, що потрапляють ззовні. Слинні залози продукують ряд речовин, що володіють антимікробною дією: лізоцим, лактопероксидаза, лактоферин, агглютиніни та ін. Ці слинні протеїни не є частиною імунної системи, але вони включаються в схему загального антимікробного захисту слизових оболонок, який є частиною імунологічного контролю [14].

Вищевказане вимагає проведення пошуків нових підходів до корекції мікробіоценозів слинних залоз при хронічних захворюваннях. Заслужовує на увагу корекція мікрофлори біологічних еконіш макроорганізму з використанням пробіотиків.

Розвиток метаболічних змін в слинних залозах за умов тривалої гіпергастринемії. Нами встановлено, що в умовах тривалої омега-пролактиндукованої гіпергастринемії, яка мо-

делювалася шляхом довготривалого введення інгібітору протонної помпи, відбувалось підвищення активності NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз щурів. Одночасно з цим також відбувалось накопичення в слинних залозах NO_2^- , метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для утворення NO за рахунок нітритредуктазних систем. Максимальна активність NO-синтази у слинних залозах щурів спостерігалась на 14 добу, а вміст NO_2^- досягав максимального значення на 21 добу введення омепразолу [15, 16].

Досліджуючи NO-ергічну систему піднижньощелепних слинних залоз за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном отримали такі результати: активність NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу вірогідно підвищилась в 1,45 разу, а вміст нітритів достовірно збільшився в 1,18 разу. За умов стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном активність NO-синтази на 28 добу експерименту достовірно підвищилась у 1,37 разу та 1,53 разу відповідно, порівняно зі щурами без стимуляції секреції, а вміст нітритів при цьому достовірно збільшувався при стимуляції карбахоліном та достовірно не змінювався при стимуляції гістаміном [17]. На 28 добу введення омепразолу активність орнітиндекарбоксилази знижувалась в 1,1 разу ($p < 0,05$), а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,29 рази ($p < 0,05$) та 1,14 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контролем. За умов введення стимуляторів секреції, активність орнітиндекарбоксилази знижувалась в 1,25 разу ($p < 0,05$) при застосуванні гістаміну та достовірно не змінювалась при введенні карбахоліну, порівняно зі щурами без стимуляції. Достовірне зниження активності орнітиндекарбоксилази за умов введення гістаміну як окремо, так і в поєднанні з омепразолом свідчить про гальмівний вплив гістаміну на синтез біогенних поліамінів [17].

На 28 день введення омепразолу підвищення вмісту окисно-модифікованих білків в тканинах слинних залоз порівняно з контролем склало в 1,33 разу, а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції

гістаміном та карбахоліном – у 1,46 разу та 1,39 разу відповідно порівняно з контролем. Це свідчить про активацію вільнорадикального окиснення в тканинах слинних залоз щурів в умовах тривалої гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном. Вміст молекул середньої маси в тканинах слинних залоз щурів також збільшився в 1,32 разу на 28 добу введення омепразолу, а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,43 разу та 1,39 разу відповідно порівняно з контролем. Це свідчить про розвиток ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів в слинних залозах щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії [18].

Вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ) в слинних залозах щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії на 28 добу введення омепразолу збільшився в 1,33 разу порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» протягом 28 діб на тлі омепразол-індукованої гіпергастринемії сприяло вірогідному зменшенню вмісту ОМБ в тканинах слинних залоз порівняно з контролем. Аналізуючи динаміку застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на 7, 14, 21 добу експерименту отримали вірогідне зменшення вмісту ОМБ в слинних залозах щурів порівняно з тваринами, яким вводили омепразол без корекції. Вміст молекул середньої маси (МСМ) в слинних залозах щурів при 28-денному введенні омепразолу збільшився в 1,32 разу порівняно з контролем. Це свідчить про розвиток ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів в слинних залозах щурів при тривалому введенні омепразолу. Аналізуючи в динаміці на 7, 14, 21, 28 доби експерименту вміст МСМ в тканинах слинних залоз щурів за умов використання мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на тлі гіпергастринемії спостерігаємо зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції. Вміст малонового діальдегіду у піднижньощелепних слинних залозах щурів на 28 добу введення омепразолу був у 1,39 разу вище, ніж у контрольних щурів. Активність каталази в умовах омепразол-

індукованої гіпергастринемії знизилась в 1,47 разу, а активність супероксиддисмутази (СОД) – у 1,66 разу. Це свідчить про активацію ПОЛ, та виснаження ферментних антиоксидантних систем слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії. Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» приводить до збільшення активності супероксиддисмутази в 1,4 разу, каталази – в 1,33 разу, а також до зниження вмісту МДА в 1,2 разу в тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» знижує процеси ПОЛ та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем слинних залоз [19].

За умов глутамат-індукованого ожиріння встановлено достовірне підвищення вмісту ТБК-реактивних, ОМБ та вмісту МСМ у тканинах піднижньощелепних слинних залоз дослідних щурів порівняно з контролем. За цих умов активність СОД та каталази вірогідно знижувалась порівняно з контролем. Отже, глутамат-індуковане ожиріння призводить до патологічних змін у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, а саме: дис-

балансу про- та антиоксидантної систем та розвитку оксидативного стресу, що супроводжується ендотоксикозом [20, 21].

За результатами дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит можна дійти висновку, що використання препарату «Симбітер ацидофільний концентрований» спільно з місцевою протизапальною терапією в 1,3 разу знизили загальну протеолітичну активність у порівнянні із застосуванням лише «Симбітер омега» в дентоальвеолярних капах, тоді як застосування «Симбітер омега» в 1,71 та 1,13 разу підвищило загальну антитриптичну активність у порівнянні з групою, де застосовували «Симбітер ацидофільний концентрований» [22, 23].

Висновок. Отже, з одного боку різні органи та системи, в тому числі органи травного тракту, імунна, нервова та ендокринна системи впливають на морфо-функціональний стан слинних залоз, а з іншого самі слинні залози впливають на інші органи, в першу чергу, органи травного тракту. Вони відіграють важливу роль в процесах травлення, захисту, підтримання резистентності та регуляції в нормі та при розвитку патологічних процесів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Тарасенко Л.М. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Л.М. Тарасенко, Г.А. Суханова, В.П. Мищенко [и др.]. – Томск: Издательство НТЛ, 2002. – 124 с.
2. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна / А.Б. Денисов. – [5-е изд., перераб. и доп.]. – М.: Издательство РАМН, – 2003. – 136 с.
3. Ромачева И.Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез / Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Афанасьев В.В. [и др.]. – М.: Медицина, 1987 – 240 с.
4. Саяпина Л.М. Морфофункціональний стан великих слинних залоз при запальних захворюваннях прилеглих до них тканин: автореф. дис. на здобуття наукового ступеню канд. мед. наук: / Л.М. Саяпина. – Полтава, 1997. – 19 с.
5. Pokorny G. Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's syndrome / G. Pokorny, G. Karácsony, J. Lonovics [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1991. – № 50(2). – P. 97-100.
6. Chilla R. Function of salivary glands and sialochemistry in sialadenosis / R. Chilla, C. Arglebe // Acta oto-rhino-laryng. Belg. – 1983. – Vol 37, №2. – P. 158-164.
7. Barka T. Biologically active polypeptides in submandibular glands / T. Barka // J. Histochem. Cytochem. – 1980 – № 28. – P. 836-859.
8. Jones B.S. A case of the Zollinger-Ellison syndrome associated with hyperplasia of salivary and Brunner's glands / B.S. Jones, J.J. O'Hagan, D.N. Phear [et al.] // Gut. – 1970. – №11. – P. 837-839.
9. Суходоло В.Д. Динамика секреторной и экскреторной функций желудка и активность калликреин-кининовой системы после удаления околоушных желез / В.Д. Суходоло, В.Н. Васильев. // Физиологический журнал СССР. – 1981. – Т.67, №2. – С. 247-251.
10. Godley J.M. Regulation of the gastrin promoter by epidermal growth factor and neuropeptides / J.M. Godley, S.J. Brand // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1989. – № 86(9). – P. 3036-3040.
11. Shiotani A. The transcriptional regulation of the human gastrin gene by EGF / A. Shiotani // Nippon. Rinsho. – 1996. – №54(4). – P. 1087-1091.
12. Кузнецов Е.В. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов / Е.В. Кузнецов, В.Н. Царев // Терапевт. стоматол. Учебное пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – С. 178-212.

13. Лесовая И.Г. Роль микробного фактора в патогенезе хронических воспалительных заболеваний слюнных желез / И.Г. Лесовая, А.Л. Иващенко // Медицина сегодня и завтра. – 2003. – № 4. – С. 162-165.
14. Большакова Г.М. Значення показників неспецифічного імунного захисту в розвитку сіалоаденітів / Г.М. Большакова, С.В. Бірюкова, І.Г. Лісова // Буковінський медичний вісник. – 2006. – Том 10, № 4. – С. 210-213.
15. Сухомлин А.А. Вплив мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на активність орнітиндекарбоксилази, α -амілази та NO-ергічну систему слинних залоз за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Д.С. Янковський // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 58-61.
16. Сухомлин А.А. Вплив довготривалого введення омепразолу на тканини слинних залоз щурів / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Медична хімія, 2009. – Т.11, № 3. – С. 83-85.
17. Сухомлин А.А. Активність орнітиндекарбоксилази, α -амілази та NO-ергічної системи слинних залоз за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2010. – Т.10, вип. 1 (29). – С. 87-90.
18. Сухомлин А.А. Активність протеолітичних та вільнорадикальних процесів в слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 72-75.
19. Сухомлин А.А. Експериментальна корекція мультипробіотиком «Симбітер® ацидофільний» оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу слинних залоз в умовах гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Світ медицини та біології. – 2010. – № 2. – С.169-172.
20. Гордієнко Л.П. Протеїназно-інгібіторний потенціал та вільно-радикальні процеси у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Т. 13, вип. 4 (44). – С. 82-84.
21. Гордієнко Л.П. Розвиток оксидативного стресу в тканинах слинних залоз щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко, Т.В. Берегова, К.С. Непорада, Т.М. Фалалєєва // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 105-107.
22. Микитенко А.О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / А. О. Микитенко. – Суми, 2015. – 20 с.
23. Микитенко А.О. Порівняльна характеристика експериментальної корекції патологічних змін в тканинах пародонта за умов тривалого гіпоацидитету та використання мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» та «Симбітер омега» / А.О. Микитенко, А.М. Манько, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2012. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 142-145.

Ткач Ю. І.

*доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики
Харківської медичної академії післядипломної освіти*

Ткач С. І.

*доктор медичних наук, професор,
професор кафедри гігієни, епідеміології та професійних хвороб
Харківської медичної академії післядипломної освіти*

ДОСТАТНІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ КРИТЕРІЇВ ДЛЯ ОБГРУНТУВАННЯ ПРИПУЩЕНЬ ПРО НАЯВНІСТЬ ДЕЯКИХ ПРОФЕСІЙНИХ ХІМІЧНИХ ІНТОКСИКАЦІЙ ПРИ ПРОФІЛАКТИЧНИХ МЕДИЧНИХ ОГЛЯДАХ

Анотація: Робота присвячена аналізу достатності лабораторних показників, які викладені в наказах МОЗ, котрі використовують як діагностичні критерії при медичних оглядах працюючих на хімічних і інших виробництвах. Доведено, що у робітників на робочих місцях, де можлива дія деяких шкідливих факторів (свинцю та його сполук, метгемоглобіноутворювачів, антипухлинних препаратів), передбачена наказами кількість гематологічних і інших аналізів достатня для виявлення специфічних гострих чи хронічних отруєнь з порушеннями функцій кісткового мозку, печінки, нирок і інших органів. До цього слід додати, що лікарям комісії медичних оглядів потрібно правильно називати деякі необхідні аналізи, бо вони зашифровані як «загальні» (визначення: лейкоцитарної формули, абсолютної кількості нейтрофілів, патологічних розмірів і форм еритроцитів (з базофільними зернами, з тільцями Гейнца та шизоцитів), установлення у сироватці вмісту «вільного» білірубину, визначення протеїнурії, метгемоглобінурії, циліндрурії, еритроцитурії, епітеліоцитурії, лімфоцитурії).

Аннотация: Работа посвящена анализу достаточности лабораторных показателей, приведенных в приказах МЗ, которые используют как диагностические критерии при медицинских осмотрах работающих на химических и других предприятиях. Установлено, что у работников на рабочих местах, где возможно действие некоторых вредных факторов (свинца и его соединений, метгемоглобинообразователей, антиопухолевых препаратов), предусмотренное приказами количество гематологических и других анализов достаточное для выявления специфических острых или хронических отравлений с нарушениями функций костного мозга, печени, почек и других органов. К этому следует добавить, что врачам комиссий медицинских осмотров нужно правильно называть некоторые необходимые анализы, ибо они зашифрованы как «общие» (определение: лейкоцитарной формулы, абсолютного количества нейтрофилов, патологических размеров и форм эритроцитов (с базофильными зернами, с тельцами Гейнца и шизоцитов), установление в сыворотке содержания «свободного» билирубина, определения протеинурии, метгемоглобинурии, цилиндрурии, эритроцитурии, эпителиоцитурии, лимфоцитурии).

Summary: The work is devoted to the analysis of sufficiency of laboratory indicators, given in the orders of the Ministry of Health, which are used as diagnostic criteria for medical examinations of workers in chemical and other enterprises. It has been established that workers in workplaces where certain harmful factors (lead and its compounds, methhemoglobin-forming agents, antitumor preparations) are possible, the number of hematological and other analyzes provided by the orders is sufficient to detect specific acute or chronic poisonings with impaired functions of the bone marrow, liver, kidney and other organs. To this we should add that physicians of medical examination commissions need to correctly name some necessary analyzes, for they are encrypted as «general» (definition: leukocyte formula, absolute number of neutrophils, pathological sizes and forms of erythrocytes (with basophilic grains, with Heinz bodies and schizocytes), the establishment in the serum of the content of «free» bilirubin, the determination of proteinuria, methemoglobinuria, cylindruria, erythrocyturia, epitheliocyturia, lymphocyturia).

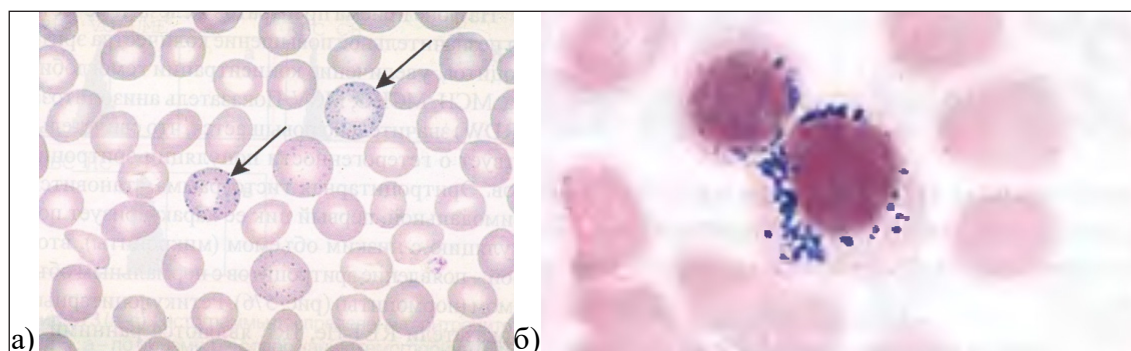


Рис. 1. а) гіпохромія і базофільні зерна, шизоцит; б) кільцевий сидеробласт [4]

На багатьох підприємствах України під впливом шкідливих виробничих факторів можливе виникнення різних професійних хвороб [3, 7, 10]. Тому одним із важливих завдань медичної служби являється збереження здоров'я працівників [2, 5, 6]. На якісне виконання цього завдання направлені профілактичні медичні огляди (ПМО), проведення яких регламентовано директивно-інструктивними документами [5, 6, 12, 13]. Серед них слід виділити наказ МОЗ № 246 від 21.05.2007, який стосується порядку проведення ПМО. У ньому чітко визначено склад лікарських комісій, а також необхідні інструментальні і лабораторні методи обстеження працюючих в залежності від шкідливих виробничих факторів, з якими вони контактують. Правильні заключення про діагностичне значення результатів лабораторних аналізів дозволяє лікарям своєчасно виявляти ранні ознаки професійних вражень при ПМО і направляти пацієнтів на обстеження у спеціалізовані лікувальні заклади, які мають права на діагностику і лікування професійних хвороб (наказ МОЗ № 133 від 25.03.2003) [2, 5, 13]. При контактах на робочих місцях з хімічними факторами велике значення для прискорення виявлення їх негативного впливу на організм мають зміни показників крові [3, 7, 11], які виникають внаслідок прямої або опосередкованої дії на кістковий мозок, на клітини печінки чи інших органів. Але лікарі комісій медичних оглядів відносно часто не звертають увагу на патологічні зміни у складі крові (у 21,7% випадків). Крім того у деяких працівників не визначаються важливі гема-

тологічні показники (кількості лейкоцитів і тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів (у 19,4% випадків), які передбачені наказом МОЗ № 246 [6, 8, 9, 11].

Метою роботи був пошук необхідних патологічних лабораторних показників, які викладені у директивно-інструктивних і інших джерелах інформації, котрі з'являються при впливі деяких хімічних факторів на працюючих у виробничих умовах, і практична оцінка складності визначення їх лабораторними аналізами при профілактичних медичних оглядах, та достатності успішного використання лабораторних критеріїв для найшвидшого обґрунтування припущень про наявність професійних інтоксикацій.

Результати пошуку патологічних лабораторних показників, які викладені в директивно-інструктивних і інших джерелах інформації свідчать про те, що коли на виробництвах виникають аварійні чи інші умови з присутністю хімічних речовин на робочих місцях, то ці отруйні молекули і атоми при проникненні спочатку в міжклітинну рідину організму, а з неї до цитоплазм клітин можуть викликати зміни функцій центрів мозку і нервів, ендокринних залоз, міокарду і судин, легенів і бронхів, шлунку, кишок, печінки, підшлункової залози, нирок, кісткового мозку і інших органів, а також порушення обміну речовин у клітинах, внаслідок чого з'являються патологічні показники у крові і інших біоматеріалах. Слід зазначити, що такі патологічні зміни в крові будуть різноманітними в залежності від різних хімічних факторів.

Хронічна інтоксикація свинцем та його сполуками можлива у працівників багатьох виробництв: чорної і кольорової металургії, машинобудування, суднобудування, поліграфії, при виготовленні фарби, художнього скла і кристалю, боєприпасів, акумуляторів та їх ремонті, при видобуванні та переробці свинцевої руди та ін. Згідно з наказом № 246 МОЗ при медичних оглядах у всіх працівників, незалежно від дії шкідливих факторів, у крові визначають концентрацію гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і кількість лейкоцитів. На тих виробництвах, де можливе отруєння свинцем належить визначати також кількості еритроцитів і ретикулоцитів та мікроскопічно виявляти у мазках крові патологічні форми і розміри еритроцитів (у тому числі з базофільними гранулами). У сироватці крові необхідно установлювати концентрацію загального білірубину (з вирахуванням вмісту «вільного») та активності аланінамінотрансферази (АЛТ). Одночасно у сечі визначають концентрації дельта-амінолевулінової кислоти (ДАК) та копропорфірину. Слід пам'ятати, що свинець пригнічує активність деяких важливих ферментів в еритрокаріоцитах і еритроцитах (феррохелатазу, порфобіліногенсинтетазу, дельта-амінолевулінатдегідратазу та ін.), внаслідок чого уповільнюються обмін порфірину, синтез гему і гемоглобіну та скорочуються строки функціонування клітин, що приводить до виникнення еритроцитопенії. У відповідності з цими закономірностями при «ручному» виконанні гематологічних аналізів необхідно головну увагу приділяти зменшенню у крові концентрації гемоглобіну до 45-115 г/л та менше і кількості еритроцитів до 3,5 Т/л та менше, а також збільшенню числа ретикулоцитів до 1,5-2,5% або більше (ретикулоцитоз реєструється при компенсованій анемії). При мікроскопічному дослідженні мазків крові навіть при легкій анемії (а виразніше при середньому і тяжкому перебігу) виявляються еритроцити (1,0-40 у полі зору) з базофільними (від світло-синіх до темно-синіх) гранулами (з середнім діаметром 0,2-0,3 мкм), які розташовані по периферії цитоплазми у кількості 7-35 шт. (рис. 1а).

Поява синіх гранул зв'язана з токсичною дією свинцю на усі клітини еритроцитарного ряду та із зниженням активності 5-нуклеотидази в еритроцитах, ретикулоцитах і еритрокаріоцитах. Внаслідок цього в процесі дозрівання еритроїдних клітин затримується розщеплення рибонуклеїнової кислоти, скупчення якої виглядають гранулами у цитоплазмі кільцевих сидеробластів у кістковому мозку (рис. 1б). Анемія підтверджується також виявленням мікроцитів (з діаметром 5,5-6,5 мкм) у кількості 5-18 у п. з., макроцитів (діаметром 8-9 мкм) 2-7 у п. з., овалоцитів 2-9 у п. з., стоматоцитів 0-6 у п. з., мішенеподібних 0-5 у п. з., шизоцитів 0-4 у п. з. (частин внутрішньосудинно зруйнованих еритроцитів), гіпохромних 8-40 у п. з. (при тяжкому перебігу майже на все поле зору), гіперхромних 0-3 у п. з., тобто патологічних (анемічних) форм і розмірів еритроцитів [7].

Діагностичне значення результатів усіх чотирьох гематологічних аналізів повинно узгоджуватися (концентрації гемоглобіну, кількостей еритроцитів, ретикулоцитів та патологічних форм і розмірів еритроцитів). Наприклад, якщо концентрація гемоглобіну знижена до 100 г/л і при цьому мікроскопічно у мазках крові виявлено анемічні форми і розміри еритроцитів і навіть є незначний ретикулоцитоз біля 1,6% та зменшена кількість еритроцитів до 3,3-3,5 Т/л, то це свідчить про наявність компенсованої легкої анемії, при якій всі результати узгоджено змінені. При виявленні і еритроцитів з базофільними гранулами можна думати про наявність у хворого свинцево-інтоксикаційної анемії. У тому випадку, якщо кількість еритроцитів становить 3,9-4,1 Т/л або більше, а інші три результати узгоджено змінені, то діагностичне заключення про наявність анемії залишається, тому що визначена нормальна кількість еритроцитів у крові найімовірніше являється помилковою, а тому потрібно враховувати також інші дані. ШОЕ у крові пацієнтів зі свинцевим отруєнням найчастіше коливається біля верхнього рубежа норми в середньому від 2 до 12 мм/год, а кількість лейкоцитів визначається без значних відхилень від норми (від 6 до 12 Г/л з переважною кількістю нейтрофілів сегмен-

тоядерних). Отже, ці два показники своїми величинами дуже близькими до нормальних значень не суперечать свинцевій інтоксикації.

У сироватці при інтоксикації свинцем визначаються підвищені концентрації загального білірубину до 20-24 мкмоль/л і більше (норма 8,5-20,5 мкмоль/л) та «вільного» до 15-18 мкмоль/л і більше (норма 6,38-15,38 мкмоль/л) та наявність поодиноких шизоцитів у мазках крові. Якщо ці показники реєструються біля верхніх рубежів норми або з перевищенням, то вони будуть узгоджуватися з анемією та додавати нові дані, які виникають внаслідок передчасного гемолізу еритроцитів при впливі свинцю. Паралельно визначена у сироватці активність АЛТ при легкій та середній інтоксикації свинцем може не відхилятися від норми, а при збільшенні цього показника може бути і супутній гепатит «хімічний» (свинцевий).

Якщо гематологічні аналізи виконуються з допомогою навіть найпростішого аналізатора, то визначаються додаткові показники (гематокрит, еритроцитарні індекси), які також мають діагностичне значення. Якщо гематокритна величина узгоджено зменшена паралельно з концентрацією гемоглобіну, то це якісно підтверджує наявність анемії, тому що гематокрит тісніше змінюється з вмістом гемоглобіну, ніж з кількістю еритроцитів. Помилкове завищення концентрації гемоглобіну та гематокриту і кількості еритроцитів бувають при різних умовах.

Свинцеві порушення з уповільненням багатьох ланок синтезу гемоглобіну приводять до зростання у еритроцитах і плазмі крові проміжних та супутніх метаболітів (протопорфірину, копропорфірину, ДАК та заліза), які легко долають нирковий бар'єр і з'являються у сечі, а тому визначення концентрацій у добовій сечі ДАК більше 19 мкмоль/г креатиніну (з коливаннями від 48 до 115 мкмоль/г креатиніну) і копропорфірину більше 120 нмоль/г креатиніну зі збільшенням до 160-450 нмоль/г креатиніну підтверджують інтоксикацію свинцем [7, 13].

Аналіз результатів досліджень, які визначаються у працюючих в умовах зі шкідливим свинцевим фактором, свідчить про те, що

вплив навіть незначних доз свинцю на організм викликає порушення обміну речовин в еритрокаріоцитах і еритроцитах, завдяки чому визначаються компенсована гіпогемоглобінемія з наявністю помірного ретикулоцитозу та з базофільними зернами в деяких еритроцитах. Виявлення шизоцитів у мазках крові і зростання концентрації «вільного» білірубину у сироватці підтверджують внутрішньосудинний гемолітичний механізм цієї анемії (яка виникає від дії свинцю). Якщо у сироватці визначається підвищення активності АЛТ, то це також може бути зв'язано з токсичним впливом свинцю на гепатоцити. Одночасне встановлення у добовій сечі зростання вмісту ДАК і копропорфірину підтверджують порушення синтезу порфірину, гему і гемоглобіну у еритроїдних клітинах кісткового мозку і крові при циркуляції свинцю у міжклітинній рідині. Тобто усі визначені показники у крові і сечі змінені узгоджено, як при дії свинцю. Якщо одержані лабораторні дані співпадають із симптомами, то пацієнтів за результатами ПМО направляють в установу для підтвердження інтоксикації свинцем, де буде визначено і головний специфічний показник свинцевого отруєння: зростання концентрації свинцю у сироватці (більше 1,93 мкмоль/л) та у добовій сечі (більше 0,19 ммоль/л).

Виникнення гіперметгемоглобінемії у працюючих можливе на тих виробництвах, де використовуються деякі метгемоглобіноутворюючі хімічні речовини: 1. Аміносполуки (анілін та його похідні); 2. Нітросполуки (нітрити і нітрати і ін.); 3. Окисники (хромати, хлорати і ін.); 4. Окисно-відновні фарби (крезиловий синій і ін.); 5. Фармацевтичні препарати (сульфаніламідні і ін.). В цехах хімічних (при виробництві пластмаси, вибухових речовин, барвників і ін.), текстильних, фармацевтичних, харчових і ін. у повітрі робочих зон найчастіше визначаються: анілін (ГДК 0,1 мг/м³), метиланілін, диметиланілін, п-нітроанілін (ГДК 0,1 мг/м³), о-нітроанілін (ГДК 0,5 мг/м³), нітробензол (ГДК 3 мг/м³), динітробензол (ГДК 0,1 мг/м³), нітротолуол, динітротолуол (ГДК 1 мг/м³), тринітротолуол (ГДК 1 мг/м³), а також їхні ізомери і хлорпохідні. Метгемоглобіноутво-

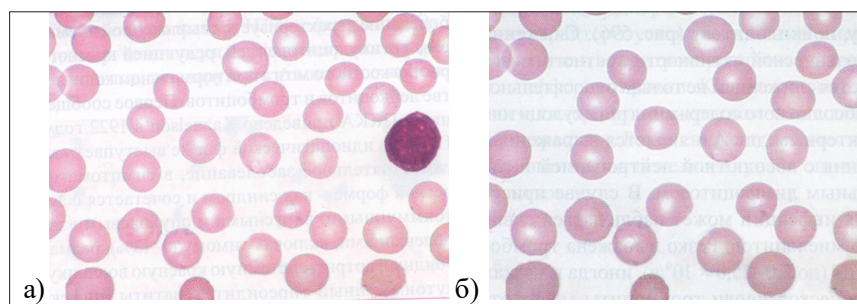


Рис. 3. Апластична анемія: в полях зору відсутні нейтрофіли і тромбоцити, є поодинокі лімфоцити (а), макроцити, стоматоцити і гіперхромні, мономорфізм [4]

руювачі проникають в організм працюючих з вдихуванням повітрям, а також вони всмоктуються через непошкоджену шкіру (особливо при підвищеній температурі повітря до 25-35°C). Метгемоглобінутворюючі речовини окиснюють двохвалентне залізо гемоглобіну до трьохвалентного з утворенням метгемоглобіну (MtHb), який не переносить кисень із легень до клітин органів, але безперервно відновлюється до гемоглобіну. Одночасно з MtHb утворюється і сульфгемоглобін (SfHb), який також не транспортує кисень. В умовах хімічного виробництва, коли є контакт з різними шкідливими речовинами, у працюючих може виникати у крові підвищена кількість MtHb (у здорових норма 0,1-2,5%).

Гіперметгемоглобінемія – це підвищення вмісту метгемоглобіну більше норми (> 0,1-2,5%) від загальної кількості гемоглобіну у крові. Враховуючи те, що це може реєструватися з дитинства при спадковому дефіциті в еритроцитах активності метгемоглобіноредуктаз (ліпоамід-дегідрогеназ на 40-60%), а також при спадковій наявності нестабільних форм гемоглобіну (в яких заміщені деякі амінокислотні залишки), то виникнення гіперметгемоглобінемії у таких людей необхідно контролювати, в першу чергу, при прийомі на роботу.

Сила токсичної дії на еритроцити залежить від хімічної будови речовин. Найзначніші отруєння виникають при дії на еритроцити аніліну, метахлораніліну, парахлораніліну, п-нітрохлорбензолів, м-нітрохлорбензолів,

амінотолуолів та їх ізомерів. Помірні інтоксикації виникають при дії нітробензолу, ортонітрохлорбензолу, дінітротолуолу і тринітротолуолу, а найлегші – при впливі паранітротолуолу, метанітротолуолу, ортохлорпаранітроаніліну і ін. Окрім цього, ступінь тяжкості перебігу гіперметгемоглобінемії залежить також від кількості речовин, які проникають у кров та від вмісту MtHb: легкий ступінь перебігу хвороби реєструється при 15-20% MtHb та 1-5% SfHb у крові, середній (помірний) – при 30-50%, а тяжкий – при наявності більше 50% MtHb.

При впливі на організм метгемоглобінуворювачів передбачено визначення у крові працюючих: концентрацій гемоглобіну, SfHb і MtHb (при використанні 5% розчину калію ціаніду), кількостей ретикулоцитів, еритроцитів з тільцями Гейнца (при фарбуванні мазків брильянткрезилблау), лейкоцитів, а також лейкоцитарної формули, патологічних форм і розмірів еритроцитів (у т.ч. шизоцитів), ШОЕ та у сироватці: концентрацій загального білірубину (з встановленням вмісту «вільного»), активностей АЛТ і аспаратамінотрансферази. У сечі встановлюються кількості циліндрів, епітеліоцитів (ниркових і ін.), еритроцитів, лімфоцитів і лейкоцитів та концентрацій загального білка і MtHb.

При легкій гіперметгемоглобінемії у деяких пацієнтів концентрація гемоглобіну зменшена (105-115 г/л), кількість еритроцитів < 4 Т/л, гематокрит < 40%, ШОЕ збільшена до 10-20 мм/год. При наявності гіперметгемо-

глобінемії мікроскопічно майже у половини хворих збільшено кількість еритроцитів з 1-3 тільцями Гейнца (рис. 2).

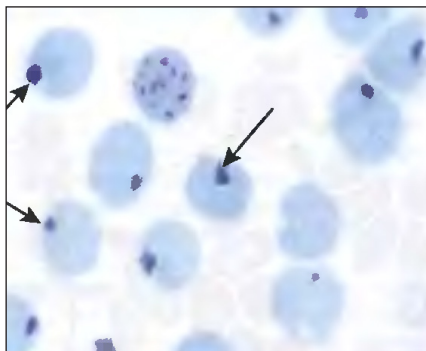


Рис. 2. Тільця Гейнца в еритроцитах і ретикулоцит, які фарбовані брильянткресилблау [4]

Тільця Гейнца синього кольору діаметром 1-1,5 мкм (виникають при денатурації і преципітації нестабільного гемоглобіну та MtHb), а в еритроцитах мікроскопічно виявляються при фарбуванні мазків брильянткресилблау на ретикулоцити. У деяких випадках у мазках крові мікроскопічно виявляються поодинокі у п. з. шизоцити, що свідчить про внутрішньосудинну гемолітичну кризу. Кількість лейкоцитів у крові збільшено до 10-15 Г/л за рахунок нейтрофілії та інколи і моноцитозу при одночасній еозинопенії. У частини пацієнтів у сироватці реєструється легка гіпербілірубінемія за рахунок «вільного» білірубину, інколи із зростанням активностей амінотрансфераз, що свідчить про токсичну дію метгемоглобіноутворювачів (навіть в малих дозах) на клітини печінки.

При середній і тяжкій гіперметгемоглобінемії, коли вміст MtHb перевищує 20%, короткочасно може виникати у крові компенсований еритроцитоз із зростанням кількостей еритроцитів (до 6-7 Т/л) і ретикулоцитів (до 1,5-2,5%) та концентрації гемоглобіну до 180-240 г/л. Але при тяжкому перебігу гіперметгемоглобінемії (45-55%) еритроцитоз зникає і реєструється нетяжка гіпогемоглобінемія (75-105 г/л), але із гіпоксією при насиченні артеріальної крові киснем < 90%, тому що MtHb і SfHb не транспортують кисень до клітин ор-

ганів. Пізніше проявляється значніша гемолітична дія метгемоглобіноутворювачів і виникають внутрішньосудинні гемолітичні кризи, які можуть продовжуватися декілька годин, на протязі яких зростає гіпербілірубінемія за рахунок «вільного» білірубину, з появою у крові нормобластів, шизоцитів та ретикулоцитозу (2-4%), а у плазмі – підвищеної концентрації MtHb (45-60 мг/л), яка переходить нирковий рубіж і з'являється метгемоглобінурія.

Метгемоглобіноутворюючі отрути можуть депонуватися у печінці і жирових клітинах, а потім виходити у циркулюючу рідину та кров і додатково утворювати MtHb (наприклад, при вживанні алкоголю, при купанні в гарячій воді і ін.). ШОЕ збільшується до 60-90 мм/год, а при мікроскопії мазків крові майже в кожному полі зору виявляється від 2-5 до 40-80 еритроцитів з поодинокими тільцями Гейнца, частіше із збільшенням їх кількості у динаміці слідуючих діб. Кількість лейкоцитів у крові реєструється від верхнього рубежу норми до 13-15 Г/л з нейтрофілією, зростанням кількості паличкоядерних до 8-10%, частіше з еозинопенією і лімфоцитопенією [7, 13].

Приведені дані свідчать про те, що при виникненні у працюючих гіперметгемоглобінемії у крові визначається найчастіше незначне підвищення ШОЕ, помірний лейкоцитоз з нейтрофілією, а іноді зі зсувом уліво, легка гіпогемоглобінемія, помірний ретикулоцитоз, поодинокі або багато еритроцитів з тільцями Гейнца. Шизоцити та інші патологічні форми і розміри еритроцитів у мазках крові та підвищена концентрація вільного білірубину у сироватці свідчать про внутрішньосудинний гемоліз, який виникає при дії метгемоглобіноутворювачів. Безперечний доказ гіперметгемоглобінемії при визначенні у крові підвищеної концентрації MtHb і SfHb, котрі потрібно виявляти при ПМО (невдовзі після відходу з робочого місця), бо невеликий вміст MtHb зникає із крові через декілька годин або діб після виходу із робочої зони. Зростання активності амінотрансфераз у сироватці свідчить про руйнуючий вплив хімічних речовин на гепатоцити. Виникаючий при ускладненні гломерулонефрит підтверджується протеїнурією,

циліндрурією, епітеліоцитурією, еритроцитурією, лімфоцитурією та лейкоцитурією. Протяжкий перебіг гіперметгемоглобінемії свідчить також метгемоглобінурія. Якщо визначати у крові кількість ретикулоцитів і одночасно число еритроцитів з тільцями Гейнца та патологічні форми і розміри еритроцитів, а також біохімічно концентрацію МtHb і SfHb, то при ПМО гіперметгемоглобінемія буде надійно і своєчасно виявлятися.

Виробництва протипухлинних препаратів на фармацевтичних підприємствах, які мають канцерогенні властивості (циклофосфамід, хлорамбуцил, мельфалан, бісульфан, трео-сульфан, тіотепа, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, азацитидін, етопозид, теніпосід, адриаміцин, доксорубіцин, цисплатин, прокарбазин і ін.) потребують медично-профілактичного нагляду [1]. Ці ліки, котрі мають активні фармацевтичні інгредієнти, викликають, в першу чергу, руйнування стовбурових кровотворних і інших мієлоїдних і лімфоїдних проліферуючих клітин, завдяки чому виникають спочатку цитопенії, потім апластична анемія (АА), а пізніше злоякісні пухлини.

При фармацевтичному виробництві протипухлинних препаратів у працівників можуть виникати враження мієлоїдних та лімфоїдних кровотворних органів, а також поява алергічних, дерматологічних і пухлинних хвороб. При проведенні ПМО необхідно виконувати перелік важливих лабораторних аналізів крові (визначення концентрації гемоглобіну, кількостей еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, ШОЕ, лейкоцитарної формули та патологічних розмірів і форм еритроцитів). АА виникає внаслідок порушення і сповільнення процесів диференціювання і проліферації у кістковомозкових клітинах еритропоезу, лейкопоезу і тромбоцитопоезу. Внаслідок цього реєструється зменшення кількостей лейкоцитів, еритроцитів і тромбоцитів у крові. Спочатку виникають тільки зменшення кількостей (цитопенії) усіх клітин крові в діапазонах від нижніх рубежів норм до початкових критеріїв АА: тобто нейтрофілопенія від 2 Г/л до 1,5 Г/л, тромбоцитопенія від 180 Г/л до 50 Г/л і еритроцитопенія у жінок від 3,7 Т/л до 2,8 Т/л, у чоловіків від 4 Т/л

до 3 Т/л. Цитопенії переходять у легку форму АА. Важливим критерієм АА являється незначна кількість ретикулоцитів (1,0-1,8%) на фоні легкої гіпогемоглобінемії. Незначна кількість ретикулоцитів (на рівні верхнього рубежу норми 1,2%) свідчить про відсутність еритрокаріоцитарної гіперплазії у кістковому мозку і тому прогноз перебігу такої відносно «легкої» анемії неблагоприємний. Потрібен негайний пошук причин хвороби і цільове лікування. При діагностиці різних форм перебігу (легкого, середнього, тяжкого і найтяжчого) АА, яка виникає при дії цитостатиків у дорослих чоловіків і жінок та при вагітності враховуються величини головних клітинних показників крові. При наявності легкої форми перебігу АА у крові реєструються: кількість нейтрофілів < 1,5 Г/л (з відносним лімфоцитозом), число тромбоцитів < 50 Г/л, кількість еритроцитів < 3,6 Т/л, концентрація гемоглобіну < 100 г/л, гематокрит < 30%, кількість ретикулоцитів > 1% (1-2%, > 20 Г/л), лейкоцитопенія, ШОЕ > 20 мм/год. Як видно із приведених даних при діагностиці легкої АА дуже важливо враховувати те, що концентрація гемоглобіну реєструється на достатньо високому рівні у порівнянні з нижнім рубезем норми (зниження у жінок в середньому на 17%, а у чоловіків – в середньому на 22%), в той час коли кількість тромбоцитів зменшена в середньому уже на 67%, а кількість нейтрофілів – в середньому на 25%. Середню форму перебігу АА діагностують при кількості нейтрофілів у крові > (не менше) 0,5 Г/л (з відносним лімфоцитозом), кількості тромбоцитів > (не менше) 20 Г/л, концентрації гемоглобіну > 60 г/л, кількості еритроцитів 2-2,5 Т/л, гематокриту < 30%, кількості ретикулоцитів > 1% (1-2%), ШОЕ > 20 мм/год, лейкоцитопенії < 3 Г/л. Приведені середні результати аналізів свідчать про те, що при середній формі АА концентрація гемоглобіну зменшується на 50% у жінок та у чоловіків – на 54% у порівнянні з нижніми рубежами норми, в той час як кількість нейтрофілів знижується в середньому на 75%, а число тромбоцитів – на 87%. При тяжкому перебігу АА у крові хворих реєструються кількість нейтрофілів 0,3-0,5 Г/л, кількість тромбоцитів 15-20 Г/л, концентрація гемоглобіну 35-59 г/л,

кількість еритроцитів 2-2,5 Т/л, гематокрит < 25%, кількість ретикулоцитів < 1% (0,6-0,9%), ШОЕ > 20 мм/год, лейкоцитопенія < 2,5 Г/л (рис. 3).

При найтяжчій формі перебігу АА у крові пацієнтів визначаються кількість нейтрофілів < 0,2 Г/л (0,05-0,19 Г/л), число тромбоцитів < 20 Г/л (6-15 Г/л), концентрація гемоглобіну 16-40 г/л, кількість еритроцитів 0,5-1,5 Т/л, гематокрит < 20%, кількість ретикулоцитів 0,1-0,5%, ШОЕ 40-80 мм/год, лейкоцитопенія < 2 Г/л [7,13].

Отже, приведені результати свідчать про те, що при впливі протипухлинних препаратів на працівників фармацевтичних виробництв, у крові спочатку визначаються цитопенії (лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, еритроцитопенія), а при довготривалій дії можливе виникнення апластичної анемії (легкої, середньої, тяжкої чи найтяжчої). Тих лабораторних аналізів, які рекомендовано наказом МОЗ при своєчасному і якісному виконанні, а при аваріях безвідкладно і негайно буде достатньо для виявлення гострого чи хронічного враження. Головними показниками для визначення сту-

пеня тяжкості перебігу апластичної анемії являються зменшення кількостей нейтрофілів і тромбоцитів.

Заключення. Таким чином, розглянуті дані про те, що у працівників промисловості на робочих місцях, на яких можливий вплив деяких хімічних шкідливих речовин (свинцю та його сполук, метгемоглобіноутворювачів, антипухлинних препаратів) передбачена наказами МОЗ кількість гематологічних і інших аналізів достатня для виявлення специфічних інтоксикацій. До цього слід додати, що в рішеннях лікарських комісій для проведення профілактичних медичних оглядів потрібно правильно називати деякі необхідні аналізи, бо вони зашифровані під назвою «загальні»: визначення: лейкоцитарної формули, абсолютної кількості нейтрофілів, патологічних розмірів та форм еритроцитів (з базофільними зернами, з тільцями Гейнца, шизоцитів, установлення у сироватці концентрації «вільного» білірубину, та визначення у сечі вмісту дельта-амінолевулінової кислоти, копропорфірину і метгемоглобіну, та виявлення протеїнурії, циліндрурії, еритроцитурії, епітеліоцитурії, лімфоцитурії і лейкоцитурії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Варивончик Д.В., Еджибія О.М., Шевченко В.І. Управління виробничою небезпекою в закладах охорони здоров'я при застосуванні лікарських засобів з канцерогенним потенціалом (Метод. рекомендації). – Київ: МОЗУ, 2015. – 26 с.
2. Гречківська Н.В. Оцінка якості надання медичної допомоги працюючим за результатами періодичних медичних оглядів // Український журнал з проблем медицини праці. – 2015. – № 1 (42). – С. 3-9.
3. Капустник В.А., Ткач С.И., Ткач Ю.И., Меленевич А.Я. Изменение гематологических показателей у больных хроническим обструктивным заболеванием легких профессиональной этиологии // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 3(60). – С. 67-73.
4. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 4-е изд., доп. – М.-Тверь: Триада, 2016. – 434 с.
5. Нагорна А.М., Соколова М.П., Вітте П.М. та ін. Стан професійної захворюваності в період законодавчих змін в Україні // Український журнал з проблем медицини праці. – 2016. – № 1 (46). – С. 3-17.
6. Ткач С.И., Лукьяненко А.Е., Боровик И.Г. Недостатки в работе комиссий по проведению профилактических медицинских осмотров трудящихся // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 3(60). – С. 176-180.
7. Ткач С.И., Ткач Ю.И., Родионова В.В. Профессиональные заболевания кроветворных органов. Учебное пособие – Харьков, ХМАПО, 2014. – 79 с.
8. Ткач С.И., Ткач Ю.И. Показатели лабораторных исследований в практике работы комиссий по проведению профилактических медицинских осмотров трудящихся // Безпека праці: освіта, наука, практика. Збірник матеріалів Всеукр. наук. практ. конф. Харків, 20 листопада 2014р. – Х.: ФОП Бровін О.В. – 2014. – С. 185-186.
9. Ткач С.И., Ткач Ю.И. Значение гематологических показателей при профилактических медицинских осмотрах работающих во вредных условиях производства // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2016. – № 14 (14). – С. 112-115.
10. Ткач С.И., Боровик И.Г., Нікуліна Г.Л., Захаров О.Г. Професійні захворювання органів дихання під впливом токсичних речовин. Навчальний посібник для самостійної роботи лікарів зі спеціальності «Професійна патологія» – Харків, ХМАПО, 2016. – 51 с.

11. Ткач С.И., Ткач Ю.И. Изменения гематологических показателей работающих во вредных условиях производства // Ключові питання досліджень у сфері медицини у XXI ст.: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 15-16 квітня 2016 р.). – Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2016. – 51 с.

12. Ткач С.И., Боровик И.Г., Захаров А.Г. Проблемные аспекты проведения профилактических медицинских осмотров // Медичні перспективи. – 2017. – Том XXII. – № 3, ч.1. – С. 53-56.

13. Ткач С.І., Ніколенко Є.Я., Боровик І.Г., Захаров О.Г., Багмут В.В. Нормативно-правові документи з питань організації лікувально-профілактичної допомоги працюючим в шкідливих та небезпечних умовах виробництва. Навчально-методичний посібник для самостійного підвищення кваліфікації профпатологів та лікарів різних спеціальностей, які проводять профілактичні медичні огляди. 2-е вид., переробл. і допов. – Харків, ХМАПО, 2017. – 31 с.

НОТАТКИ

Наукове періодичне видання

Південноукраїнський медичний науковий журнал

21 (21) вересень 2018

Підписано до друку 12.10.2018 р. Формат 70х108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 6,98.
Тираж 300 прим. Зам. 1210-18.

Видавець – ГО «Південна фундація медицини»
65001, м. Одеса, а/с 307
www.medfoundation.od.ua
E-mail: info@medfoundation.od.ua
Телефон: +38 066 555 39 74