



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 3 (68), 2015

Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток 10 до наказу Міністерства освіти
і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 9 від 17.10.15)

Підписано до друку 18.10.15
Ум. друк. арк. 11,00
Обл.-вид. арк. 12,50
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 15-3333

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

© Експериментальна і клінічна
медицина, 2015

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

Заступники головного редактора:
В.А. Капустник, О.М. Ковальова, В.О. Сипливий

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*В.І. Жуков, Г.М. Кожина, В.М. Козько,
В.О. Коробчанський, І.А. Криворучко,
В.А. Огнєв, Ю.С. Паращук, Є.М. Рябоконт,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан, Т.В. Фролова*

Редакційна рада

*Н.М. Андон'єва (Харків), О.Я. Бабак (Харків),
П.А. Бездітко (Харків), О.М. Біловол (Харків),
В.В. Бойко (Харків), Джєнс П. Бонд (Копенгаген, Данія),
Ірина Бьоккельман (Німеччина)
В.О. Вишневський (Москва, РФ), П.В. Волошин (Харків),
О.Я. Гречаніна (Харків), І.Я. Григорова (Харків),
Ю.В. Думанський (Донецьк–Красний Лиман)
Д.І. Заболотний (Харків), Н.І. Жернакова (Белгород, РФ),
М.О. Колесник (Київ), М.О. Корж (Харків),
І.Ф. Костюк (Харків), В.В. Лазоришинець (Київ),
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),
С.Ю. Масловський (Харків), В.В. Мінухін (Харків),
М.І. Пилипенко (Харків), Г.П. Рузін (Харків),
А.М. Сердюк (Київ) Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Фещенко (Київ)*

Харків • ХНМУ • 2015

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА

Бабийчук Л.В., Бабийчук В.Г., Сиротенко Л.А., Малова Н.Г., Коваль С.Н. Влияние криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови на уровень конечных продуктов обмена оксида азота в сыворотке крови крыс различных возрастных групп на фоне стресс-индуцированной артериальной гипертензии

5

Душик Л.Н. Анализ местных изменений при различных физических методах резекции селезенки и спленэктомии в эксперименте

10

Киричек Л.Т., Абрамова Л.П., Писаренко Г.Н., Поляков А.В., Голованова А.Ю. Состояние стресс-стимулирующих систем у крыс разного возраста при иммобилизации и его фармакологическая коррекция

15

Лазирский В.А. Формирование артефициального желудка в эксперименте

20

Мешкова Н.А., Мищенко О.В., Пенделюк С.И., Шарыкина Н.И. Противоопухолевая активность α_1 -адреноблокаторов – производных хиназолина

26

Наконечна О.А., Стеценко С.О., Бачинський Р.О., Жернова М.Є., Овечин П.В., Н.М. Костишева. Вплив поліоксипропіленгліколю молекулярної маси 500 на показники вуглеводного й енергетичного обміну при субтоксичній дії в підгострому експерименті

30

Сімонова-Пушкар Л.І., Скляр Н.І., Гертман В.З., Білогурова Л.В., Гоні Сімеха А.Т. Застосування антибактеріальної фотодинамічної терапії при лікуванні інфікованих променевих ушкоджень шкіри в експерименті

34

Черкова Н.В. Динамика гистологических изменений паренхимы печени удаленного желчного пузыря в зависимости от методов холецистэктомии в эксперименте

40

Чиж Н.А. Способы регистрации электрокардиограмм у крыс для анализа вариабельности сердечного ритма

44

ТЕРАПІЯ

Андрейчин С.М., Лотоцька С.В. Зміни показників імунологічного статусу у хворих з ХОЗЛ різного віку при застосуванні ентеросорбції

48

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

Babiychuk L.V., Babiychuk V.G., Sirotenko L.A., Malova N.G., Koval S.N. Influence of cryopreserved cord blood nucleated cells on level of nitric oxide metabolic end products in blood serum of rats from different age groups against stress-induced arterial hypertension

5

Dushik L.N. Analysis of local changes at various physical methods of resection of the spleen and splenectomy in experiment

10

Kirichek L.T., Abramova L.P., Pisarenko G.N., Polyakov A.V., Golovanova A.Yu. Status of rat's stress-stimulating systems of different ages in the immobilization and pharmacological correction

15

Lazirsky V.A. Formation of artificial gastric in experiment

20

Meshkova N.A., Mischenko O.V., Pendeluk S.J., Sharykina N.J. Anticancer activity of quinazoline-derived α_1 -adrenoreceptor antagonists

26

Nakonechna O.A., Stetzenko S.O., Bachynskiy R.O., Zhernovaia M.Ye., Ovetchin P.V., N.M. Kostylieva. Polyoxipropilenglykoles with 500 molecular mass influence on carbohydrate and energy metabolism indexes under subtoxic action in subacute experiment

30

Simonova-Pushkar L.I., Skliar N.I., Gertman V.Z., Bilogurova L.V. Application of antibacterial photodynamic therapy at treatment of the infected radial damages of skin in experiment

34

Cherkova N.V. Dynamics of histological changes of the liver parenchyma depending on the methods of cholecystectomy in experiment

40

Chizh M.O. Ways of registering electrocardiograms in rats for analyzing heart rate variability

44

THERAPY

Andreychyn S.M., Lototska S.V. Changes in indicators of immunological status in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different ages after using enterosorption

48

Курбан М.М. Кардіоваскулярний ризик і рівень плазмового гомоцистеїну у пацієнтів з хронічним гастритом і артеріальною гіпертензією

53

Пікас О.Б. Характер змін метаболізму ліпідів у крові хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень

57

Шорикова Д.В. Качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией – возможности комплексной фармакотерапии

62

Штепа О.О. Значення сурфактантного протеїну D як маркера патогенних мікроорганізмів і ступеня пошкодження легеневої тканини

68

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Могиленец Е.И. Острый тонзиллит в практике врача-инфекциониста

73

ПЕДІАТРІЯ

Алексеєва Н.П. Трудности диагностики и особенности течения гипоплазии легких у детей раннего возраста

79

Шаповалова В.В. Променева діагностика та диференціальна діагностика кістозно-аденоматозної мальформації легень у новонароджених

84

Яровая Е.К. Фосфорно-кальциевый обмен и костные нарушения у детей с хроническим заболеванием почек (обзор литературы)

90

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

Старкова И.В. Реабилитация функции органов репродуктивной системы у девушек-подростков, перенесших двусторонний сальпингоофорит

98

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

Марута Н.О., Панько Т.В., Федченко В.Ю., Денисенко М.М., Каленська Г.Ю. Особливості діагностики тривоги при невротичних розладах

101

Сухоруков В.В. Особенности церебрального электрогенеза у больных рассеянным склерозом

107

Ярославцев С.А. Факторы прогноза шизофрении, коморбидной с психическими и поведенческими расстройствами (качество жизни, суицидальный риск, комплаенс)

115

НЕЙРОХІРУРГІЯ

Аль-Травнех М.А. Нейрохирургические аспекты проблемы метастатических опухолей головного мозга

122

Kurban M.M. Cardiovascular risk and plasma homocysteine levels in patients with chronic gastritis and arterial hypertension

53

Pikas O.B. Character of changes in lipid metabolism in the blood of patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis

57

Shorikova D.V. Quality of life at patients with arterial hypertension – potential of complex pharmacotherapy

62

Shtepa O.A. Meaning of surfactant protein D, as a marker of pathogenic microorganisms and the degree of damage of the lung tissue

68

INFECTIOUS DISEASES

Mohylenets O.I. Acute tonsillitis in infectious disease doctor practice

73

PEDIATRICS

Alekseeva N.P. Difficulties of diagnostics and course peculiarities of pulmonary hypoplasia in infants and toddlers

79

Shapovalova V.V. Radial diagnostics and differential diagnostics of cystic adenomatous malformation of lung at newborn

84

Iarova K.K. Phosphoric and calcium metabolism and bones disorders in children with chronic kidney disease (literature review)

90

OBSTETRIC AND GYNECOLOGY

Starkova I.V. Rehabilitation of function of reproductive organs in the girls-teenagers who suffered of bilateral salpingo-oophoritis

98

NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Maruta N.O., Panko T.V., Fedchenko V.Ju., Denysenko M.M., Kalenskaja G.Ju. Special aspects of anxiety diagnostics in neurotic disorders

101

Sukhorukov V.V. Cerebral electrogenesis features in patients with multiple sclerosis

107

Yaroslavtsev S.A. Factors of prognosis schizophrenia with comorbid mental and behavioral disorders (quality of life, suicidal risk, compliance)

115

NEURO-SURGERY

Al-Trawneh M.A. Neurosurgical issues of metastatic brain tumors

122

ХІРУРГІЯ

Велигоцкий Н.Н., Скалий Н.Н., Горбулич А.В., Арутюнов С.Э. Методы периоперационного контроля проходимости желчевыводящих протоков при минимальноинвазивных операциях

Герасимов Г.Н. Результаты модифицированного способа аутодермопластики вяло-гранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей

НЕЙРОТРАВМАТОЛОГІЯ

Донник Т.А. Динаміка клініко-неврологічних, нейрогормональних показників до та після програмованої сенсорної депривації у хворих з наслідками легкої черепно-мозкової травми

СТОМАТОЛОГІЯ

Гоєнко О.М., Рябоконт Є.М., Черепінська Ю.А., Волкова О.С., Божко Н.П., Донцова Д.О. Ефективність статинів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту на фоні постінфарктного кардіосклерозу

ГІГІЄНА, ЕКОЛОГІЯ ТА СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Бабієнко В.В., Сахарова І.В. Комплексна токсиколого-гігієнічна характеристика азотвмісних детергентів у зв'язку з проблемою санітарної охорони водоймищ

Коробчанський В.О., Резніченко О.Г., Веремієнко О.В. Гігієнічна оцінка та оптимізація функціонального стану студентів вищих медичних навчальних закладів на основі впровадження принципів медицини граничних станів

Мещерякова И.П. Медико-демографические характеристики родильниц г.Евпатории

Михайленко В.Л., Данильченко Л.І., Рекрутюк Н.О. Стан екологічної безпеки сільських районів Одеської області

Очердько О.М., Кізлова Н.М. Медико-соціальне обґрунтування програми реабілітації хворих з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки

Резніченко О.Г. Психогігієнічна корекція функціонального стану студентів вищих медичних навчальних закладів

SURGERY

Veligotsky N.N., Skaliy N.N., Gorbulich A.V., Arutyunov S.E. Methods of perioperative monitoring patency of bile ducts in the minimally invasive operations 129

Gerasimov G.N. Results of the modified autodermo-plasty method of inertly granulating wounds and trophic ulcers of the lower extremities 135

NEUROTRAUMATOLOGY

Donnyk T.A. Dynamics of clinical-neurological, neurohormonal parameters pre and post programmed sensory deprivation in patients with the consequences of mild traumatic brain injury 139

STOMATOLOGY

Goyenko E.N., Ryabokon E.M., Cherepinska Y.A., Volkova O.S., Bozhko N.P., Dontsova D.A. Efficacy of statins in complex treatment of chronic generalized periodontitis on the background of post-infarction cardiosclerosis 144

HYGIENE, ECOLOGY AND SOCIAL MEDICINE

Babienko V.V., Sakharova I.V. Complex toxicological and hygienic characteristics of nitrogen containing detergents due to problems of reservoirs sanitary protection 148

Korobchanskiy V.A., Reznichenko A.G., Veremeenko O.V. Hygienical estimation and optimization of the functional state of students higher medical educational establishments on basis of introduction principles of medicine frontier states 154

Meshcheryakova I.P. Medical demographic characteristics of puerperas in Yeu-patoria 159

Mykhaylenko V.L., Danylchenko L.I., Rekrutiuk N.A. The state of environmental safety in rural areas of Odessa region 164

Ocheredko O.M., Kizlova N.M. Medico-social substantiation to rehabilitation program of patients with gastric and duodenal ulcers 168

Reznichenko A.G. Psychohygienic correction of functional state of students in higher medical schools 173

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 612.649.011.87:615.014.41:616.13.14-018.74:616.12-008.331-053

*Л.В. Бабийчук**, *В.Г. Бабийчук**, *Л.А. Сиротенко***, *Н.Г. Малова***, *С.Н. Коваль******Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков****ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского
НАМН Украины», г. Харьков*****ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»,
г. Харьков***ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК
КОРДОВОЙ КРОВИ НА УРОВЕНЬ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ
ОБМЕНА ОКСИДА АЗОТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС
РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП
НА ФОНЕ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Стресс-индуцированная артериальная гипертензия сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, что подтверждается снижением уровня конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови молодых и старых животных, а также выраженным повышением артериального давления. Данные изменения проявляются уже на ранних стадиях заболевания. Введение криоконсервированного препарата ядросодержащих клеток кордовой крови приводит к нормализации системы локальной регуляции гомеостаза и сосудистого тонуса.

Ключевые слова: *ядросодержащие клетки кордовой крови, стресс-индуцированная артериальная гипертензия, оксид азота, дисфункция эндотелия.*

Стресс и стресс-индуцированные состояния, прежде всего тревога и депрессия, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Они значительно повышают вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: инфаркта миокарда, мозгового инсульта, угрожающих жизни аритмий, внезапной кардиальной смерти [1].

Одной из наиболее распространенных причин структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы является эссенциальная артериальная гипертензия. Сердце и сосуды – основные мишени поражения при данном заболевании [2].

Оксид азота (NO) является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов нейронального, эндокринного или локального происхождения [3, 4]. В физиологических условиях преобладает освобождение релаксирующих фак-

торов. При различных сердечно-сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток выделять релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, то есть формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия [5, 6].

Проникая в эндотелиальные клетки и сосуды гладких мышц, NO активирует циклический 3',5'-гуанозинмонофосфат, снижает содержание внутриклеточного кальция, опосредует эффекты других вазодилаторов (брадикинина, ацетилхолина, гистамина), ингибирует синтез эндотелина-1, ограничивает высвобождение норадреналина. Кроме эффекта вазодилатации, NO тормозит пролиферативные процессы в сердце и сосудах, оказывает корригирующее влияние на апоптоз, мощное противовоспалительное и антитромбогенное действие, тормозит агре-

гацию и адгезию тромбоцитов, обладает антиоксидантными свойствами. Оксид азота синтезируется из L-аргинина под влиянием конститутивной (эндотелиальной и нейрональной) и индуцибельной NO-синтаз [7, 8].

В реализации гипертензивного действия симпатикотонии большое значение имеют опосредованные эффекты симпатического отдела вегетативной нервной системы. Наиболее существенным является неблагоприятное воздействие катехоламинов на эндотелий, проявляющееся в торможении синтеза NO и усилении образования эндотелина-1, приводящее к повышению общего периферического сосудистого сопротивления.

На сегодняшний день лечение сердечно-сосудистых заболеваний прошло большой путь от медикаментозной коррекции и хирургического вмешательства до регенерационной терапии стволовыми клетками. Идея регенеративной терапии с использованием как собственных клеток пациента, так и стволовых клеток донора или клеточных культур, а также специфических факторов роста, которые стимулируют выход стволовых клеток в периферический кровоток, на сегодняшний день стала реальностью [9].

В связи с изложенным целью данного исследования была оценка изменения уровня NO в сыворотке крови экспериментальных животных на фоне неврогенной стресс-индуцированной артериальной гипертензии (АГ) до и после введения криоконсервированного препарата ядродержащих клеток кордовой крови.

Материал и методы. Эксперименты проведены на белых молодых (6-месячных) и старых (28–30-месячных) нелинейных крысах-самцах в соответствии с Общими принципами работы на животных, одобренными Первым Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001) и согласованными с положением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Каждая возрастная группа животных была разделена на три подгруппы: 1-я – 6- и 28–30-месячные интактные крысы; 2-я – 6- и 28–30-месячные крысы с неврогенной стресс-индуцированной АГ; 3-я – 6- и 28–30-месячные животные с АГ после введения криоконсервированного препарата ядродержащих клеток кордовой крови.

Неврогенную стресс-индуцированную АГ моделировали по методу [10] до получения

стойких повышенных цифр артериального давления (АД): у старых крыс до $(179,25 \pm 2,29)$ мм рт. ст., у молодых крыс до $(161,98 \pm 5,47)$ мм рт. ст., путем комплексного периодического воздействия на организм животных различными видами раздражителей – светового, звукового, электрического. Гипертензию контролировали по стабильно высокому по сравнению с контрольными животными АД, которое измеряли непрямым методом по принципу медицинской тонометрии, с помощью электрокардиографа «Поли-Спектр» (компания «Нейрософт», Россия), используя специальные прижимные манжетки и датчики пульса кровеносных сосудов хвоста животного.

Животным со стресс-индуцированной АГ вводили криоконсервированный препарат ядродержащих клеток кордовой крови, полученный в Институте проблем криобиологии и криомедицины [11, 12]. Выделение фракции ядродержащих клеток из кордовой крови проводили методом седиментации в растворе декстрана Д-60. В качестве криопротектора использовали диметилсульфоксидомид в конечной концентрации 5%. Фенотип клеток $CD45^+$, $CD45^+CD34^+$, а также их жизнеспособность ($CD45^+7AAD^-$, $CD34^+7AAD^-$) определяли методом проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur Becton Dickinson, США) с использованием реагентов BD по ISHAGE протоколу фирмы Becton Dickinson. Препарат представляет собой взвесь криоконсервированных ядродержащих клеток кордовой крови в аутоплазме с концентрацией стволовых $CD34^+$ клеток $(2-4) \cdot 10^5$ в 1 мл. Размороженный препарат вводили внутрибрюшинно, однократно в дозе $1 \cdot 10^5$ $CD34^+$ клеток на килограмм массы на 7-е сутки после развития АГ.

Суммарные метаболиты NO определяли спектрофотометрическим методом нитрит-иона [13], основанным на реакции нитритов с реактивом Грисса.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации на 3, 7 и 30-е сутки после развития стойкой АГ и введения препарата ядродержащих клеток кордовой крови.

При статистической обработке результатов использовали критерии В. Шапиро–Уилка, Ф. Фишера, Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [14].

Результаты и их обсуждение. Оксид азота играет важную роль в регуляции ко-

ронарного кровотока. Умеренный стресс увеличивает продукцию NO, а при длительном и интенсивном раздражении генерация NO снижается, и этот факт, очевидно, может быть одной из важных причин возникновения стрессорного коронарспазма [3, 4].

При исследовании уровня суммарных метаболитов NO в сыворотке крови было обнаружено, что у старых животных через 3 дня после развития АГ происходило достоверное повышение этого показателя практически в два раза (табл. 1). Можно предположить, что первоначальное повышение

и прогрессировании патологического состояния (табл. 1 и 2).

Спустя месяц уровень суммарных метаболитов NO в сыворотке крови старых животных со стресс-индуцированной АГ был достоверно ниже значений контрольных животных при сохраняющейся тенденции к повышению показателей АД. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о наличии устойчивого патологического процесса и невозможности организма реагировать посредством образования NO на вазодилатацию сосудов.

Таблица 1. Содержание суммарных метаболитов NO в сыворотке крови молодых и старых крыс с неврогенной стресс-индуцированной АГ до и после введения криоконсервированного препарата ядродержащих клеток кордовой крови (ЯСК КК)

Группа	Концентрация суммарных метаболитов NO у крыс, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$) мкМ/л	
	старых	молодых
Контроль	14,13±0,69	17,12±1,23
3 дня с гипертензией	33,9±4,24*	19,90±0,75*
7 дней с гипертензией	13,00±0,86*	14,40±1,65*
1 месяц с гипертензией	12,80±0,88	13,70±0,97
3 дня после введения ЯСК КК	18,77±2,60*	20,29±1,23*
7 дней после введения ЯСК КК	19,83±3,39	17,87±0,86
1 месяц после введения ЯСК КК	17,94±1,74*	17,51±1,90

Примечание. * $p < 0,05$.

суммарных метаболитов NO является компенсаторной реакцией организма старых животных на стресс. В эти сроки показатели АД составляли (177,3±3,1) мм рт. ст (табл. 2).

Через 3 дня после введения старым гипертонивным животным криоконсервированного препарата ядродержащих клеток кордовой крови содержание суммарных ме-

Таблица 2. Показатели АД у молодых и старых крыс с неврогенной стресс-индуцированной АГ до и после введения криоконсервированного препарата ядродержащих клеток кордовой крови (ЯСК КК)

Группа	Показатели АД, мм рт. ст., у крыс	
	старых	молодых
Контроль	103,92±2,96	99,72±3,57
Гипертоническая болезнь	179,25±2,29*	161,98±5,47*
3 дня с гипертензией	177,3±3,1*	154,11±7,7*
7 дней с гипертензией	165,0±5,4*	159,34±7,34
1 месяц с гипертензией	157,5±2,5*	145,0±2,89*
3 дня после введения ЯСК КК	153,63±10,75*	139,23±11,83
7 дней после введения ЯСК КК	138,34±6,67	119,38±15,63
1 месяц после введения ЯСК КК	113,75±3,75*	115±2,89*

Примечание. * $p < 0,05$.

На 7-е сутки после развития АГ уровень суммарных метаболитов NO резко снижался, а цифры АД достоверно превышали контрольные значения, что может свидетельствовать об ингибировании NO-синтазы массивного образования NO в ранние сроки

таболитов NO в сыворотке крови и значения АД были достоверно выше контрольных показателей.

На 7-е сутки и через 1 месяц после введения криоконсервированного препарата ядродержащих клеток кордовой крови уро-

вень суммарных метаболитов NO в сыворотке крови старых крыс был достоверно выше по отношению к контролю, а показатели АД снижались и соответствовали контрольным показателям. На основании полученных экспериментальных данных можно предположить, что вводимый старым животным с АГ криоконсервированный препарат ядродержащих клеток кордовой крови способен стимулировать выработку NO-синтазы в ответ на стрессорное воздействие организма, вследствие чего образование NO происходит постепенно, не истощая резервы сосудистого эндотелия, при этом показатели АД возвращаются к нормальным значениям.

У молодых крыс на 3-и сутки после развития стойкой АГ в сыворотке крови отмечалось повышение содержания суммарных метаболитов NO, однако не столь существенное, как у старых животных. Достоверно возрастали показатели АД (табл. 1 и 2).

Через 7 дней и 1 месяц после развития АГ имело место достоверное снижение уровня суммарных метаболитов NO. Показатели АД в эти сроки наблюдения оставались достоверно высокими.

Уже через 3 дня после введения молодым животным со стресс-индуцированной АГ криоконсервированного препарата ядродержащих клеток кордовой крови отмечалось значительное повышение содержания суммарных метаболитов NO в сыворотке крови. На фоне описанных изменений уменьшались показатели АД. На 7-е сутки и через 1 месяц

после введения препарата уровень NO соответствовал контрольным показателям, а уровень АД снижался до значений контрольных животных.

Выводы

1. Активность NO, являющегося патогенетическим регуляторным фактором, существенно снижается у молодых и старых крыс на фоне неврогенной стресс-индуцированной АГ. Очевидно, в связи с выраженными в той или иной степени дистрофическими процессами эндотелия сосудов у животных с АГ способность клеток к синтезу NO снижена.

2. Установлено, что введение экспериментальным животным с АГ криоконсервированного препарата ядродержащих клеток кордовой крови сопровождается повышением содержания нитритов в сыворотке крови, что, по нашему мнению, является положительным фактором, поскольку направлено на коррекцию дисбаланса системы локальной регуляции гомеостаза и сосудистого тонуса. Выявленные изменения являются физиологически значимыми, поскольку улучшают функцию сосудов и миокарда.

Перспективным является дальнейшее изучение влияния криоконсервированного препарата ядродержащих клеток кордовой крови на механизмы поддержания сосудистого гомеостаза организма при патологических состояниях.

Литература

1. Дроздова И.В. Психоземotionalный стресс как фактор риска у больных артериальной гипертензией / И.В. Дроздова, В.А. Дроздов // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 39–44.
2. Гаврилюк В.А. Структурно-функциональное ремоделирование сердца и сосудов у больных с эссенциальной артериальной гипертензией с различной массой тела / В.А. Гаврилюк // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 39–41.
3. Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68–81.
4. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, А.А. Затейщикова, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 58–67.
5. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–14.
6. Faraci F.M. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels / F.M. Faraci, D.D. Heistad // Physiol Rev. – 1998. – Vol. 78 (1). – P. 53–97.
7. Rongen G.A. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Physiology, pathophysiology and clinical implications / G.A. Rongen, P. Smits, T. Thien // Neth. J. Med. – 1994. – Vol. 44 (1). – P. 26–35.

8. *Малая Л.Т.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Харьков: Торсинг, 1999. – 432 с.

9. Клеточная терапия сердечной недостаточности: клинический опыт, проблемы и перспективы / Т.Н. Кочегура, А.Ю. Ефименко, Ж.А. Акопян, Е.В. Парфенова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 11–18.

10. Патент на корисну модель 67199 Україна, МПКG09B 23/28. Спосіб моделювання стрес-індукованої артеріальної гіпертензії / заявник і патентовласник: ІПК і К НАН України / Л.В. Бабійчук, В.Г. Бабійчук, О.В. Козлов та ін., №u201108117; заявл. 29.06.11; опубл. 10.02.12. Бюл. № 3.

11. Патент на корисну модель 23499 Україна, МПКC12N5/00. Спосіб виділення ядровмісних клітин пуповинної крові / Л.О. Бабійчук, В.І. Грищенко, В.В. Рязанцев та ін., №u200700585; заявл. 22.01.07; опубл. 25.05.07. Бюл. № 7.

12. Патент на корисну модель 92227 Україна, МПК A01N 1/0. Спосіб кріоконсервування ядровмісних клітин кордової крові, у тому числі стовбурових гемопоетичних клітин / Л.О. Бабійчук, В.І. Грищенко, Т.М. Гуріна та ін., №a200814009; заявл. 05.12.08; опубл. 11.10.10. Бюл. № 19.

13. *Метельская В.А.* Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.

14. *Атраментова Л.А.* Статистические методы в биологии / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка: ЧП. Видавництво ліхтар, 2008. – 248 с.

Л.В. Бабійчук, В.Г. Бабійчук, Л.А. Сиротенко, Н.Г. Малова, С.М. Коваль

ВПЛИВ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ЯДРОВМІСНИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ НА РІВЕНЬ КІНЦЕВИХ ПРОДУКТІВ ОБМІНУ ОКСИДУ АЗОТУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП НА ТЛІ СТРЕС-ІНДУКОВАНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Стрес-індукована артеріальна гіпертензія супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, що підтверджується зниженням рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту в сироватці крові молодих і старих тварин, а також значним збільшенням артеріального тиску. Дані зміни проявляються вже на ранніх стадіях захворювання. Введення кріоконсервованого препарату ядровмісних клітин кордової крові приводить до нормалізації регуляції гомеостазу і судинного тонусу.

Ключові слова: ядровмісні клітини кордової крові, стрес-індукована артеріальна гіпертензія, оксид азоту, дисфункція ендотелію.

L.V. Babychuk, V.G. Babychuk, L.A. Sirotenko, N.G. Malova, S.N. Koval

INFLUENCE OF CRYOPRESERVED CORD BLOOD NUCLEATED CELLS ON LEVEL OF NITRIC OXIDE METABOLIC END PRODUCTS IN BLOOD SERUM OF RATS FROM DIFFERENT AGE GROUPS AGAINST STRESS-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

Stress-induced arterial hypertension is accompanied by the development of endothelial dysfunction, that is confirmed by a decreased level of nitric oxide end metabolites in blood serum of young and aged animals, as well as a pronounced increase in arterial hypertension. These changes are manifested even at early stages of the disease. The administration of cryopreserved preparation of cord blood nucleated cells results in normalizing the system of local regulation of homeostasis and vascular tone.

Key words: cord blood nucleated cells, stress-induced arterial hypertension, nitric oxide, endothelial dysfunction.

Поступила 25.06.15

УДК 616.411-089-002.4-007.17-003.93-091.8

Л.Н. Душик

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

АНАЛИЗ МЕСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДАХ РЕЗЕКЦИИ СЕЛЕЗЕНКИ И СПЛЕНЭКТОМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В эксперименте изучена возможность применения ультразвукового скальпеля как на этапах мобилизации селезенки, так и при ее резекции. Доказаны эффективность и надежность гемостаза при использовании ультразвука по сравнению с электрокоагуляцией. Анализ течения регенераторного процесса в хирургии селезенки показал, что использование электрокоагуляции проявляется более выраженными деструктивными, дисциркуляторными и воспалительными изменениями, а сроки резорбции некротических масс и заживления более длительные, чем при использовании ультразвука. Выявлено, что ультразвук оказывает более щадящее воздействие на ткани, чем электрокоагуляция.

Ключевые слова: *резекция селезенки, спленэктомия, ультразвуковой скальпель, электрокоагуляция, эксперимент.*

Длительное время единственно возможным оперативным вмешательством при кистах селезенки и травматических повреждениях считалась спленэктомия. Это объясняется прежде всего опасностью возникновения трудноконтролируемого кровотечения во время и после операции. Но риск развития проявлений постспленэктомического синдрома вызывает стремление к выполнению органосохраняющих операций при кистах и травмах селезенки [1, 2].

В современной гематологической хирургии разрабатываются методы лечения заболеваний системы крови, которые внедряются в практическую деятельность лечебных учреждений [3]. Несмотря на приоритет консервативных методов при заболеваниях системы крови, спленэктомия при многих из них является единственным патогенетически обоснованным способом лечения [4].

В настоящее время продолжают разрабатывать методы, позволяющие минимизировать повреждение органов и тканей в ходе выполнения спленэктомии или резекции селезенки, а также методы, обеспечивающие относительно быстрый и надежный гемостаз [5]. Это значит, что работ по рассматриваемому вопросу, в частности о морфологической структуре, течении репаративных процессов и по иммунологическому анализу

местных изменений при различных методах резекции селезенки и спленэктомии, недостаточно.

Материал и методы. В клинике хирургических болезней Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина на базе хирургического отделения ГУ «Дорожная клиническая больница ст. Харьков» УТХО «Южная железная дорога» были изучены в эксперименте возможности и особенности воздействия на ткани следующих установок: электрохирургического аппарата ЭХВА-350М/120Б «Надія-2», Украина, ультразвуковой хирургической установки «Harmonic scalpel Ultracision», Ethicon Endo Surgery, США.

Работа проведена на 168 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г. В «острых» опытах (проведены на 28 животных: биполярная электрокоагуляция селезенки – 14 и ультразвуковой скальпель – 14, а также «хронических» опытах (70 животных в каждой группе) изучены особенности электрохирургического и ультразвукового воздействия на паренхиму селезенки и сосуды ее ножки. Изменения, происходящие в зоне воздействия разных физических способов диссекции и коагуляции, изучали методом макроскопической оценки, проводили морфологические и иммуномор-

© Л.Н. Душик, 2015

фологические исследования. Через 3, 7, 14, 21 и 28 суток животных выводили из эксперимента. Оставшуюся часть селезенки или ее ножку извлекали для изучения морфологических и иммунологических процессов в зоне операции. Все манипуляции на животных осуществляли в соответствии с международными требованиями к проведению экспериментов на животных.

Животных, которым выполняли резекцию селезенки, разделили на две группы. В 1-ю группу включили животных, которым провели биполярную электрокоагуляцию селезенки, во 2-ю группу – животных, которым резекцию выполняли ультразвуковым скальпелем. Животные, которым выполнялась спленэктомия, были разделены на две группы по тому же принципу. В 1-ю группу включены животные, которым спленэктомию выполняли монополярным электроскальпелем, во 2-ю – ультразвуковым скальпелем. В острых опытах изучали эффективность рассечения паренхимы селезенки биполярной электрокоагуляцией и ультразвуковым скальпелем, а также воздействие на сосудистую ножку при выполнении спленэктомии разных методов воздействия. При этом оценивали следующие показатели: степень гемостаза; степень выраженности некротических, некробиотических и гемодинамических изменений в зоне воздействия; наличие или отсутствие дыма, искрение и другие эффекты, возникающие при контакте манипулятора с биологическими тканями.

В хронических опытах после выполнения спленэктомии или резекции селезенки при отсутствии кровотечения ножку селезенки или оставшуюся часть селезенки погружали в брюшную полость. В хронических опытах изучали размер зоны повреждения и динамику течения репаративных процессов в области послеоперационной раны селезенки и зоны сосудистой ножки, нанесенных либо электрическим скальпелем либо ультразвуковым.

В острых и хронических опытах с целью всестороннего изучения процессов, происходящих в зоне диссекции, были исследованы про- и противовоспалительные интерлейкины.

На период проведения хронических опытов, после выполнения операции, животных помещали в клетки вивария Института проблем криобиологии и криомедицины для последующего наблюдения за ними. Через 3,

7, 14, 21 и 28 суток животных выводили из эксперимента (путем введения летальных доз калипсовета плюс). Оставшую часть селезенки или ее ножку извлекали для изучения репаративных процессов в зоне операции. Из фрагментов вырезали кусочки ткани, материал фиксировали в 10%-ном водном растворе нейтрального формалина и после спиртовой проводки подвергали парафиновой проводке. Готовили серийные срезы толщиной $4-5 \cdot 10^{-6}$ м. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Количественную морфометрическую оценку ширины зоны некроза, некробиоза, демаркационного воспаления и грануляционной ткани проводили с помощью окулярной линейки Olympus (Япония).

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм прямым методом Кунса по методике Brosnan (1979). Иммуноцитохимические клетки дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА) фирмы Serotec. Использовали МКА к ИЛ-1 α , ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-10. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе Axioskop 40 (Германия). С помощью окулярных сеток определяли количество клеток-продуцентов интерлейкинов в поле зрения $\times 400$, затем подсчитывали относительное количество этих клеток. Цифровые данные обработали методами вариационной статистики.

Результаты. Исследования, проведенные в остром периоде, показали, что рассечение паренхимы селезенки путем электрокоагуляции (ЭК) не обеспечивало полный гемостаз по линии разреза. Коагуляция была возможна только при воздействии на мелкие сосуды, диаметр которых не превышал 0,2 – 0,3 мм. Это обстоятельство требовало дополнительно коагулировать сосуды и тем самым усиливать термическую травму в месте воздействия. Ткани по линии разреза приобретали белую окраску, а иногда подвергались карбонизации. При этом достаточно часто происходило прилипание электрода к рассекяемым тканям, что создавало неудобства при манипуляциях.

Рассечение паренхимы селезенки ультразвуковым скальпелем происходило быстро, по линии разреза наблюдался полный гемостаз. Макроскопически края раны имели белесоватый оттенок, что было обусловлено изменением третичной структуры белка и

превращением его в коагулят, который и обеспечивал хороший гемостаз. При работе ультразвукового скальпеля отсутствовали обугливание тканей, их налипание на лезвие, дым, искрение и другие эффекты, возникающие при контакте манипулятора с биологическими тканями.

Независимо от типа диссектора (УЗС или ЭК), с помощью которого производилась резекция селезенки или спленэктомия, наблюдалось формирование нескольких зон деструкции, а именно некроза, некробиоза и сосудистых нарушений. В сравнительном аспекте различия касались лишь размеров данных зон и сроков их инволюции. Патоморфологическое исследование паренхимы селезенки после ультразвукового рассечения выявило деструктивные изменения, почти в 2,5 раза менее выраженные, чем после электродиссекции. Так, в остром периоде при проведении электродиссекции зона некроза в селезенке составляла $(179,97 \pm 5,00)$ мкм, при применении ультразвукового скальпеля – $(66,60 \pm 1,13)$ мкм. Патоморфологическое исследование, проведенное в «остром» периоде, выявило в краях зону повреждения, которая включала зону ожогового коагуляционного некроза, прилежащую к ней зону деструктивных изменений, которые визуализировались как некротические и некробиотические, а также зону выраженных острых сосудистых нарушений и реактивного воспаления при электрокоагуляционном воздействии. Зона ожогового коагуляционного некроза неширокая, представлена плотными бесструктурными эозинофильными массами. В зоне деструктивных изменений выделяли микроскопические признаки некроза, которые в паренхиме селезенки выражались явлениями кариолизиса, кариопикноза, кариорексиса, плазмокоагуляции и цитолиза, а в строме органа – фибриноидными изменениями в виде декомпозиции межклеточного вещества, гомогенизации пучков коллагеновых волокон, их интенсивной эозинофилии.

В зоне фибриноидных изменений постоянно обнаруживали разрушенные сосуды. При использовании ультразвукового скальпеля не обнаруживали внутриорганных гематом или очагов геморрагического пропитывания.

Зона некробиотических изменений при применении ультразвукового скальпеля была меньше по ширине, чем в группе, где использовали электрокоагуляцию – $(325,95 \pm 10,27)$ и

$(190,59 \pm 1,69)$ мкм соответственно. Ширина зоны некроза и на 3-и сутки применения электрокоагуляции превышала аналогичные зоны при использовании ультразвукового скальпеля в 3 раза – $(905,93 \pm 18,43)$ и $(338,43 \pm 11,43)$ мкм соответственно, некробиоза – $(352,96 \pm 12,59)$ и $(128,85 \pm 2,93)$ мкм. По периферии зоны некроза обнаруживалось реактивное демаркационное воспаление. В составе воспалительного инфильтрата при применении электрокоагуляции преобладали как живые, так и разрушенные нейтрофильные гранулоциты, в группе, где работали с ультразвуковым скальпелем, определялись нейтрофильные гранулоциты и многочисленные, функционально активные макрофаги. Ширина зоны воспаления в группе с применением ультразвукового скальпеля составила $(78,96 \pm 0,6)$ мкм, что в 2 раза меньше, чем в группе с электрокоагуляцией. В данном сроке наблюдений при применении электрокоагуляции определялись выраженные циркуляторные и реологические нарушения в виде полнокровия сосудов с развитием эритроцитарных стазов, микротромбов, а также многочисленные периваскулярные кровоизлияния, местами по типу диффузного геморрагического пропитывания. При использовании ультразвукового скальпеля циркуляторные и реологические нарушения в толще селезенки были выражены слабо. К данному сроку вблизи зоны некроза определялась грануляционная ткань – петли новообразованных тонкостенных сосудов, ширина которой составила при электрокоагуляции $(234,28 \pm 9,71)$ мкм, при работе с ультразвуковым скальпелем – $(164,96 \pm 7,03)$ мкм.

На 7-е сутки также отмечали в 3 раза большую зону некроза, применяя электрокоагуляцию. При использовании электрокоагуляции в области рассечения с разрушением не только паренхимы, но и сосудов селезенки нередко отмечался рецидив кровотечения, чего не отмечалось при применении ультразвукового скальпеля. В отличие от группы с электрокоагуляцией, в группе с применением ультразвукового скальпеля зона некробиоза не наблюдалась. Грануляционная ткань при электрокоагуляции составила $(493,98 \pm 19,02)$ мкм и характеризовалась усиленным ростом сосудов и незрелостью клеточных элементов, слабо выраженной пролиферацией клеток фибробластического ряда, тонкими и разрозненными волокнистыми структурами, что свидетельствовало о низких

темпах ее созревания. При использовании ультразвукового скальпеля грануляционная ткань составила $(321,15 \pm 7,22)$ мкм, в ней продолжалась дифференцировка клеточных элементов, а также уменьшалось количество сосудов, гематогенных элементов, количество фибробластов увеличивалось. Зона воспаления в группе ультразвукового скальпеля была меньше – $(113,87 \pm 2,47)$ и $(94,31 \pm 2,6)$ мкм соответственно. При электрокоагуляции в толще паренхимы селезенки продолжали выявляться гематомы, чего не было выявлено при применении ультразвукового скальпеля.

При электрокоагуляции на 14-е сутки зона некроза составила $(428,95 \pm 10,16)$ мкм, что в 4,5 раза больше соответствующего показателя при работе с ультразвуковым скальпелем – $(96,73 \pm 1,97)$ мкм. Зона реактивного воспаления меньше при работе с ультразвуковым скальпелем в 1,5 раза. Также ширина зоны грануляционной ткани вдвое меньше по сравнению с аналогичным показателем при использовании электрокоагуляции.

Начиная с 21-х суток при работе с ультразвуковым скальпелем в отличие от электрокоагуляции зоны некроза, некробиоза и реактивного воспаления не определялись. Грануляционная ткань при электрокоагуляции была в 2 раза больше, чем при использовании ультразвукового скальпеля, и составила $(372,87 \pm 5,5)$ и $(174,33 \pm 0,48)$ мкм соответственно.

На 28-е сутки грануляционная ткань была в 2 раза меньше при ультразвуковом воздействии. Исследование изменений сосудов при ультразвуковом рассечении селезенки показало немедленное тромбообразование в сосудах, своеобразный эффект «заваривания» просвета сосудов коагулированными тромботическими массами при минимальной выраженности некробиотических изменений в стенке сосудов по сравнению с рассечением электрокоагуляционными инструментами.

В процессе репарации особенностью местных иммунных реакций в зоне регенерации при электрокоагуляционном воздействии является более длительное сохранение среди клеток воспалительного инфильтрата клеток-продуцентов провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО на фоне некоторого торможения продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

При ультразвуковой диссекции уже на этапе острого периода имеются признаки менее выраженной иммунной реакции в виде достоверного уменьшения числа клеток-продуцентов ФНО, а также отмечается тенденция к снижению ИЛ-10. С третьих суток эксперимента в составе воспалительного инфильтрата нарастает как провоспалительная, так и противовоспалительная активность, а с 7-х суток по мере развития регенерационного процесса усиливается активность противовоспалительной цитокиновой системы (ИЛ-10) и угнетается провоспалительная цитокиновая активность (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО).

Таким образом, при применении ультразвукового скальпеля характерным явилось отсутствие глубоких деструктивных изменений паренхимы селезенки, течение воспалительного процесса по асептическому типу, отсутствие значительных микроциркуляторных нарушений. Регенерация происходила путем формирования рыхлого рубца, а в сосудах обнаружено быстрое тромбообразование.

Ультразвуковой скальпель вызывает минимальные морфологические, иммуногистологические изменения в паренхиме селезенки и сосудистой ножки по сравнению с электрокоагуляцией и характеризуется благоприятным течением репаративных процессов в условиях умеренного воспаления.

Выводы

1. Применение ультразвукового скальпеля характеризуется контролируемым, щадящим воздействием на паренхиму селезенки и сосуды ее ножки; зона латерального некроза после ультразвуковой диссекции в 2,5– 4,0 раза меньше, чем после применения высокочастотных электрогенераторов. Диссекция и коагуляция с помощью ультразвуковой энергии характеризуются строго локальным эффектом и надежным гемостазом.

2. В результате изучения комплекса иммуногистохимических исследований выявлено, что течение репаративных процессов в паренхиме селезенки и сосудах ее ножки при использовании ультразвуковой диссекции и коагуляции в отличие от монополярного электроножа характеризуется слабо выраженным воспалением.

Литература

1. Спленэктомия при массивной и гигантской спленомегалии / А.У. Магомедова, А.Ю. Буланов, С.Р. Карагюлян [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2011. – № 1. – С. 6–10.
2. *Ying C.* Effects of different tissue loads on high power ultrasonic surgery scalpel / C. Ying, Z. Zhaoying, Z. Ganghua // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 415–420.
3. Технически сложная спленэктомия: выбор способа операции / С.Р. Карагюлян, А.В. Гржимоловский, С.А. Шутов, К.И. Данишян // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 12–16.
4. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры / Л. Г. Ковалева, Т. И. Сафонова, Е. Н. Колосова и др. // *Терап. архив.* – 2011. – № 4. – С. 60–65.
5. *Cripps M.* Hand-assisted laparoscopy for wandering spleen / M. Cripps, J. Svahn // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 312.

Л.М. Душик

АНАЛІЗ МІСЦЕВИХ ЗМІН ПРИ РІЗНИХ ФІЗИЧНИХ МЕТОДАХ РЕЗЕКЦІЇ СЕЛЕЗІНКИ ТА СПЛЕНЕКТОМІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В експерименті вивчена можливість використання ультразвукового скальпеля як на етапах мобілізації селезінки, так і при її резекції. Доведено ефективність і надійність гемостазу при використанні ультразвуку в порівнянні з електрокоагуляцією. Аналіз перебігу регенераторного процесу в хірургії селезінки показав, що використання електрокоагуляції проявляється більш вираженими деструктивними, дисциркуляторними та запальними змінами, а строки резорбції некротичних мас і загоєння довші, ніж при використанні ультразвуку. Виявлено, що ультразвук має більш шадний вплив на тканини, ніж електрокоагуляція.

Ключові слова: *резекція селезінки, спленектомія, ультразвуковий скальпель, електрокоагуляція, експеримент.*

L.N. Dushik

ANALYSIS OF LOCAL CHANGES AT VARIOUS PHYSICAL METHODS OF RESECTION OF THE SPLEEN AND SPLENECTOMY IN EXPERIMENT

The experiment studied the possibility of using an ultrasonic scalpel as in steps to mobilize the spleen and in its resection. The efficiency and reliability of hemostasis using ultrasound compared to electrocoagulation. Analysis of the run of regenerative processes in surgery of the spleen showed – using electrocoagulation appears more pronounced destructive, dyscirculatory and inflammatory changes, and the terms of the resorption of necrotic masses and wound are longer compared to ultrasound. Thus, the activity of the immune responses dependent on the severity of lesions found that sonication provides a more gentle on the tissues.

Key words: *spleen resection, splenectomy, ultrasonic scalpel, electrocoagulation, experiment.*

Поступила 20.07.15

УДК 615.21:[613.65:612.014.32]-092.9-053

Л.Т. Киричек, Л.П. Абрамова, Г.Н. Писаренко, А.В. Поляков, А.Ю. Голованова

Харьковский национальный медицинский университет

СОСТОЯНИЕ СТРЕСС-СТИМУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИИ И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Наиболее чувствительные к стрессу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и окислительно-антиоксидантная системы у крыс 1–3-месячного возраста сравнительно со взрослыми отличаются более низкой функциональной активностью, с высоким уровнем кортикостероидов в крови, но на иммобилизацию реагируют типичной стрессовой реакцией в виде увеличения продуктов ПОЛ, кортикостероидов и глюкозы крови, которые поддаются более выраженному, чем у взрослых, восстановлению пираретамом.

Ключевые слова: *стресс-стимулирующие системы, иммобилизация, возрастная зависимость, фармакологическая защита, пираретам.*

Незнакомые факторы у детей, особенно младшего возраста, вызывают выраженную отрицательную реакцию, сходную со стрессовой в стадии тревоги. Данные литературы по вопросам «детского» стресса однозначно указывают на зависимость его проявлений от возраста [1], однако описание характера возрастных особенностей психоэмоционального напряжения характеризуется разнонаправленностью. Прежде всего, известно ослабление стресс-реактивности у детей в связи с незрелостью физиологических систем организма, в том числе и систем адаптации [2]. В то же время в период новорожденности уровень кортикостероидов в крови достаточно высокий в связи с родовым стрессом и поступлением через плаценту материнских кортикостероидов [3]. В первые две недели после рождения количество кортикостероидов в крови животных не изменяется, даже при стрессе. У детей в возрасте от одного месяца до трех лет с инфекционно-токсическими нарушениями на фоне ОРВИ, пневмонии или кишечных инфекций отмечена активация процессов перекисления в виде увеличения в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА), количество которого возрастает соответственно тяжести неврологической патологии [4]. Согласно теории пренатального происхождения приобретенных при жизни детей заболеваний их происхож-

дение обосновывается неблагоприятными воздействиями на плод в период беременности [5]. В связи с неоднозначностью данных литературы целью работы было изучение в эксперименте реакции стресс-стимулирующих систем у крыс разного возраста на иммобилизационный стресс и возможность ее коррекции введением пираретама.

Материал и методы. Работа выполнена на 64 белых беспородных крысах, сгруппированных по 6 особей по возрасту (1, 2 и 3 месяца), соответствующих им групп интактного контроля, контрольных и иммобилизованных 2-месячных крыс, получавших пираретам, и, соответственно, групп сравнения из взрослых половозрелых животных. Все возрастные группы животных отличались массой тела, которая у 1-месячных составляла 60–80 г, у 2-месячных – 90–100 г, у 3-месячных – 115–130 г и у взрослых крыс – 150–210 г.

Иммобилизация 1–3-месячных животных воспроизводилась путем фиксации их на спине в течение 3 часов, а взрослых крыс – в клетках-пеналах на протяжении 20 часов. О реакции организма на стресс судили по состоянию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и по прооксидантно-антиоксидантному равновесию (ПОЛ-АОЗ), которые первыми отвечают на действие стрессового фактора [6]. Их функциональ-

© Л.Т. Киричек, Л.П. Абрамова, Г.Н. Писаренко и др., 2015

ными показателями были весовые коэффициенты (ВК) зубной железы, надпочечников и селезенки, содержание аскорбиновой кислоты (АК) в надпочечниках, кортикостерона (КС) и глюкозы в сыворотке крови, состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ) для гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и уровень диеновых конъюгат (ДК), МДА и активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в крови для системы ПОЛ-АОЗ. Все показатели определялись общепринятыми методами [7].

Пирацетам в экспериментально апробированной дозе 200 мг/кг (взрослым) и 20 мг/кг (2-месячным) вводился однократно внутривентриально за 30 минут до конца иммобилизации.

Цифровые данные сравнивали с данными собственного интактного контроля, с результатами опытов на взрослых крысах, а также между возрастными группами и оценивали статистически методом Стьюдента с поправкой Бонферрони [8].

Результаты и их обсуждение. Полученные данные, отражая в целом низкую функциональную активность изученных стресс-стимулирующих систем у контрольных крыс младшего возраста, вместе с тем по сравне-

нию с данными взрослых крыс характеризовались более высоким весовым коэффициентом зубной железы [(0,171±0,040) % против (0,146±0,009) %] и существенным преобладанием в сыворотке крови уровня КС [(120,70±5,39) нг/л против (44,50±0,76) нг/л] и количества глюкозы [(7,22±1,10) ммоль/л против (4,10±0,25) ммоль/л].

После иммобилизации отдельные из изученных показателей изменяются, отражая стрессовую реакцию. Как видно из табл. 1, у 1-месячных крыс она проявляется нарушением окислительного равновесия в виде накопления продуктов ПОЛ и снижения активности антиоксидантных ферментов, при этом количество ДК и активность каталазы превышают их уровень у взрослых иммобилизованных крыс. Аналогичные изменения у крыс этой группы происходят и с глюкозой крови, уровень которой в контроле и под влиянием стресса превышает показатели контроля взрослых крыс. Участие в стрессовой реакции нейрогормональной регуляции менее выражено и отражается только на количестве АК в надпочечниках и КС в сыворотке крови, которые тоже превышают показатели взрослых крыс при иммобилизации, что, вероятно, связано с их преобладанием и в контроле.

Таблица 1. Показатели стресс-стимулирующих систем при иммобилизации у взрослых контрольных и 1-месячных крыс

Показатель	Взрослый контроль		1-месячные крысы	
	интактн.	иммобил.	интактн.	иммобил.
<i>Нейрогормональная регуляция</i>				
ВК, %				
тимуса	0,146±0,009	0,119±0,003*	0,166±0,04	0,172±0,007
лев н/поч.	0,020±0,001	0,025±0,002*	0,013±0,003	0,012±0,003 ^v
пр. н/поч.	0,019±0,001	0,027±0,002*	0,013±0,003	0,012±0,003 ^v
селезенки	0,539±0,015	0,303±0,020*	0,340±0,070 [#]	0,400±0,090
АК в н/поч., мг %	410,00±13,12	305,20±13,02*	206,00±25,80 [#]	214,00±19,20 ^v
КС в сыворотке крови, нг/л	44,50±0,76	85,50±0,30*	120,90±6,17 [#]	155,8±13,7 ^v
Эозинофилы крови, ×10 ⁶ /л	218,20±6,82	61,80±2,55*	119,0±30,3 [#]	97,0±10,9 ^v
СОЖ	0	1,50±0,34*	0	0,2±0 ^v
<i>Метаболическая регуляция</i>				
ДК, моль/л	12,60±0,25	13,90±1,15	14,30±0,81	24,20±2,51** ^v
МДА, мкмоль/л	7,00±0,21	9,40±0,90*	4,70±0,03 [#]	9,10±1,53*
СОД, усл. ед.	4,60±0,11	3,90±0,25*	3,50±0,50	3,20±0,67
Каталаза, усл. ед.	4,60±0,11	2,20±0,28*	2,80±0,03 [#]	2,00±0,05** [#]
Глюкоза крови, ммоль/л	4,10±0,25	6,22±0,32*	7,01±0,06	9,34±0,07** ^v

Примечание. p<0,05; *по сравнению с собственным контролем; #со взрослым контролем, ^vс иммобилизацией у взрослых крыс.

Здесь и в табл. 2.

Анализ данных, полученных у 2- и 3-месячных крыс, показал, прежде всего, различные темпы развития реагирующих на стресс систем в связи с ростом животных (табл. 2).

высоким уровнем КС, приводящим к эозинопении и гипергликемии.

Учитывая отсутствие у крыс младшего возраста выраженных межвозрастных осо-

Таблица 2. Показатели стресс-стимулирующих систем при иммобилизации у взрослых контрольных 2- и 3-месячных крыс

Показатель	2-месячные крысы		3-месячные крысы	
	интактн.	иммобил.	интактн.	иммобил.
<i>Нейрогормональная регуляция</i>				
ВК, %				
тимуса	0,175±0,040	0,195±0,003 ^v	0,172±0,05	0,169±0,05
лев н/поч.	0,013±0,005	0,011±0,010 ^v	0,010±0 [#]	0,013±0,005 ^v
пр. н/поч.	0,010±0 [#]	0,012±0,003 ^v	0,010±0* ^v	0,013±0,003 [#]
селезенки	0,395±0,020 [#]	0,492±0,060 ^v	0,442±0,09	0,353±0,070 ^v
АК в н/поч., мг %	243,00±37,80	230,0±13,02 ^v	172,0±30,0 [#]	221,0±37,9 [#]
КС в сыворотке крови, нг/л	121,50±3,71	169,7±7,5 ^{#v}	119,6±6,3 ^{#v}	172,0±6,8 ^{#v}
Эозинофилы крови, ×10 ⁶ /л	149,00±3,81 [#]	79,1±5,1 ^{#v}	176,00±2,55 ^{v#}	80,0±12,5 ^{#v}
СОЖ	0	0,35±0 ^{#v}	0	0,4±0,05 ^{#v}
<i>Метаболическая регуляция</i>				
ДК, моль/л	14,30±0,77	27,41±2,43 ^{#v}	14,90±0,37	24,90±3,64* ^{#v}
МДА, мкмоль/л	5,10±0,36 [#]	9,50±0,69 [#]	4,50±0,54 [#]	9,30±1,21 [#]
СОД, усл. ед.	3,95±0,27	2,97±0,36	4,04±0,44	3,29±0,15
Каталаза, усл. ед.	2,89±0,29	2,01±0,39	2,77±0,42	2,15±0,56
Глюкоза крови, ммоль/л	7,43±1,42 [#]	10,88±0,71 ^{#v}	7,23±0,91	10,94±0,74 ^{#v}

Примечание. Данные взрослого контроля см. в табл. 1.

Более реактивной оказалась метаболическая регуляция, показатели которой уже у 2-месячных и тем более у 3-месячных крыс практически достигают контрольного уровня взрослых животных и при их иммобилизации, а в отдельных случаях (ДК, глюкоза) сильнее реагируют на стресс сравнительно с ними.

Нейрогормональная регуляция имеет такие же возрастные особенности, как у 1-месячной крысы, и при иммобилизации подобно им характеризуется повышением КС в сыворотке крови, эозинопенией и нарушением трофики СОЖ (гиперемия, отечность слизистой, небольшое растяжение сухожильной части желудка). Динамика и степень этих нарушений в возрастных группах не имеют между собой статистически достоверных отличий.

Таким образом, несмотря на особенности интактного контроля, у животных младшего возраста на иммобилизацию возникает стрессовая реакция в виде типичных нарушений со стороны стресс-стимулирующих систем, среди которых метаболическая регуляция про- и антиоксидантного равновесия быстрее достигает уровня взрослых животных, а нейрогормональная защита обеспечивается

бенностей в реакции на иммобилизационный стресс, введение пиретама проводили только 2-месячным животным за 30 минут до окончания иммобилизации и сравнивали его действие с действием у взрослых крыс (табл. 3). При этом отмечено восстановление контрольного уровня всех изученных метаболических показателей, которые по сравнению с эффектом пиретама у взрослых крыс отличались не только количественно, но и качественно. У молодых крыс пиретам повышает уровень ДК и МДА, снижает количество глюкозы в крови и практически не отличается по влиянию на активность антиоксидантных ферментов. Из показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы наблюдается нормализация весовых коэффициентов селезенки, уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках и кортикостерона в крови. По сравнению с эффектом пиретама у взрослых крыс эти сдвиги колеблются разнонаправленно и приближаются к уровню иммобилизации. Остальные нейрогормональные показатели, как и у взрослых крыс, под влиянием пиретама изменяются, то есть проявляют тенденцию к восстановлению, без достижения уровня

Таблиця 3. Влияние пирарцетама на показатели стресс-стимулирующих систем у 2-месячных крыс при иммобилизации

Показатель	Взрослые крысы			2-месячные крысы		
	интактн.	иммобил.	иммобил.+ пирарцетам 200 мг/кг	интактн.	иммобил.	иммобил.+ пирарцетам 200 мг/кг
<i>Нейрогормональная регуляция</i>						
ВК, %						
тимуса	0,143±0,001	0,099±0,01*	0,121±0,010	0,175±0,040	0,195±0,030*	0,204±0,04 [#]
лев н/поч.	0,021±0,001	0,041±0,001	0,030±0,001* [#]	0,013±0,005	0,011±0,001	0,018±0,003* [#]
пр. н/поч.	0,021±0,001	0,040±0,001*	0,028±0,010* [#]	0,010±0	0,012±0,003	0,019±0,002 ^v
селезенки	0,548±0,011	0,245±0,012*	0,373±0,012* [#]	0,395±0,020	0,482±0,060	0,335±0,06 [#]
АК в н/поч., мг %	411,30±6,78	291,3±10,7*	348,3±10,7* [#]	243,0±37,8	230,0±52,2	134,0±41,2 ^{#v}
КС в сыворотке крови, нг/л	41,80±1,27	91,90±1,27*	49,90±1,27 [#]	121,50±3,71 ^{#v}	169,7±7,9*	140,2±1,2 ^{#v}
Эозинофилы крови, ×10 ⁶ /л	216,00±5,38	54,2±1,9*	111,20±1,92* [#]	149,0±31,8	79,0±15,1*	91,0±2,3
СОЖ	0	2,20±0,31	1,30±0,21* [#]	0	0,35±0*	0,5±0,4 ^v
<i>Метаболическая регуляция</i>						
ДК, моль/л	12,90±0,25	39,20±0,93*	23,9±1,5* [#]	14,4±0,8	27,41±2,43*	16,56±1,56 ^{#v}
МДА, мкмоль/л	7,28±0,21	9,17±0,30*	8,89±0,15*	5,10±0,36	9,50±0,69*	5,10±0,26 ^{#v}
СОД, усл. ед.	4,80±0,10	2,93±0,16*	3,93±0,24* [#]	3,95±0,27	2,97±0,36*	4,05±0,58
Каталаза, усл. ед.	3,48±0,13	1,67±0,15*	3,09±0,15 [#]	2,89±0,29	2,01±0,39	2,93±0,26
Глюкоза крови, ммоль/л	4,02±0,15 [#]	6,44±0,22*	5,52±0,22* [#]	7,43±1,42	10,88±0,71	7,05±0,61 ^{#v}

Примечание. $p < 0,05$; * по сравнению с собственным интактным контролем; # по сравнению с собственной мобилизацией; ^v по сравнению с пирарцетамом у взрослых крыс.

интактного контроля. В целом, животные младшего возраста проявляют большую чувствительность к антистрессовому действию пирарцетама, чем взрослые крысы [9], что отражает общую фармакологическую закономерность в педиатрии.

Выводы

1. Изученные стресс-стимулирующие системы у животных младшего возраста (1–3 месяца) по сравнению со взрослыми характеризуются в целом более низкой функциональной активностью, но более выраженной адаптогенностью по состоянию ти-

мико-лимфатических и кортико-надпочечниковых показателей.

2. Иммобилизация у крыс младшего возраста вызывает типичную стрессовую реакцию в виде сдвига со стороны окислительного равновесия за счет повышения активных продуктов ПОЛ, что стабильно воспроизводится у животных всех возрастных групп.

3. Пирарцетам (20 мг/кг) в условиях иммобилизационного стресса у крыс младшего возраста проявляет стресс-протекторное действие, отражая их более высокую чувствительность к фармакотерапии по сравнению со взрослыми животными.

Литература

1. Барабой В.А. Фізіологія, біохімія і психологія стресу / В.А. Барабой, О.Г. Резников. – К.: Інтерсервіс, 2013. – С. 27–28.
2. Фролькіс В.В. Стресс – возраст – синдром / В.В. Фролькіс // Фізіологічний журнал. – 1991. – № 3. – С. 3–10.
3. Маркова И.В. Педиатрическая фармакология / И.В. Маркова, В.И. Калиничева. – Л.: Медицина, Ленингр. отд., 1980. – С. 152.
4. Бадалян Л.О. Состояние перекисного окисления липидов при инфекционно-токсических поражениях нервной системы у детей раннего возраста / Л.О. Бадалян, И.Т. Ильчук, Л.И. Берестов // Педиатрия. – 1983. – № 12. – С. 23–25.

5. Сергієнко Л.Ю. Ранній онтогенез – період «програмування» ендокринних та гормонально-залежних патологій / Л.Ю. Сергієнко // 8-мі Данилевські читання. – Харків, 2009. – С. 11–16.
6. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – С. 112–116.
7. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов / Н.Г. Щербань, Т.В. Горбач, Н.Г. Гусева и др. – Харьков: ХГМУ, 2004. – 36 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
9. Клінічна фармакологія: Підручник / О.М. Біловол, О.Ф. Возіанов, І.К. Латогуз та ін. / за ред. О.М. Біловола, І.К. Латогуза, А.Я. Циганенка: В 2 т. – К.: Здоров'я, 2005. – С. 113–143.

Л.Т. Киричок, Л.П. Абрамова, Г.М. Писаренко, О.В. Поляков, А.Ю. Голованова
СТАН СТРЕС-СТИМУЛЮЮЧИХ СИСТЕМ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ІММОБІЛІЗАЦІЇ ТА ЙОГО ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ

Найбільш чутливі до стресу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова та окиснювально-антиоксидантна системи у щурів 1–3-місячного віку порівняно із дорослими відрізняються більш низькою функціональною активністю з високим рівнем кортикостероїдів у крові, але на іммобілізацію реагують типовою стресовою реакцією у вигляді збільшення продуктів ПОЛ, кортикостероїдів і глюкози крові, які піддаються більш вираженому, ніж у дорослих, відновленню пірацетамом.

Ключові слова: стрес-стимулюючі системи, іммобілізація, вікова залежність, фармакологічна корекція, пірацетам.

L.T. Kirichek, L.P. Abramova, G.N. Pisarenko, A.V. Polyakov, A.Yu. Golovanova
STATUS OF RAT'S STRESS-STIMULATING SYSTEMS OF DIFFERENT AGES IN THE IMMOBILIZATION AND PHARMACOLOGICAL CORRECTION

The most sensitive to the stress are hypothalamic-pituitary-adrenal and oxidation-antioxidant systems in 1–3 months age rats, compared with adult rats, are lower functional activity with high level of corticosteroids in blood, but for immobilization are responsible in increased level of lipid peroxidation products, corticosteroids and glucose in the blood. It gives in to more expressed restoration by piracetam than adult rats.

Key words: stress-stimulating system, immobilization, age dependency, pharmacological protection, piracetam.

Поступила 21.08.15

УДК 616.33-089.87: 616.33/34-089

В.А. Лазирский

*ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева» НАМНУ
Харьковский национальный медицинский университет*

ФОРМИРОВАНИЕ АРТЕФИЦИАЛЬНОГО ЖЕЛУДКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Представлены результаты гастроластики илеоцекальным сегментом кишечника у экспериментальных животных. Ангиографические исследования показали достаточное кровоснабжение трансплантата за счет *a. Ileoocolica*. Рефлюкса дуоденального содержимого в тонкокишечную часть илеоцекального сегмента не наблюдалось. В толстокишечном резервуаре под воздействием дуоденального содержимого увеличивается количество бокалоцитов и продукция слизи, что способствует функциональной адаптации трансплантата.

Ключевые слова: *гастроластика, илеоцекальный сегмент кишечника, морфологические изменения.*

Гастрэктомия остается ведущим радикальным методом лечения рака желудка. Наиболее клинически значимыми постгастрэктомическими расстройствами являются рефлюкс-эзофагит, демпинг-синдром, агастральная анемия [1–4].

По данным ряда авторов, рефлюкс-эзофагит возникает у 30,0–55,0 % больных вне зависимости от способа реконструкции – по Ру или петлевой пластики с анастомозом по Гиляровичу [1, 2, 4, 5].

В немногочисленных экспериментальных и клинических работах, посвященных изучению результатов гастроластики илеоцекальным сегментом кишечника, приведены удовлетворительные функциональные результаты операции [6–8]. Однако остаются не изученными морфологические изменения, возникающие в толстокишечной части трансплантата под воздействием дуоденального содержимого и во многом, на наш взгляд, определяющие результаты операции.

Целью исследования было изучение морфологических изменений в трансплантате после илеоцекальной гастроластики.

Материал и методы. Исследования проводились в клинике ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева» НАМН Украины. Эксперимент проведен на 29 животных – свиньях породы ландрас обоего пола весом от 21 до 32 кг, составивших три группы. Первую группу (S1) составили 15 случаев исследования тканей пищевода,

тонко- и толстокишечной зон илеоцекального сегмента с сохраненным илеоцекальным клапаном от свиней на 7-е, 14-е и 21-е сутки после выполнения гастрэктомии и гастроластики илеоцекальным сегментом кишечника. У всех животных группы S1 в указанные сроки (по 5 животных на срок контроля) выполнялась ангиография, манометрия и релaparотомия с забором материала для морфологического исследования. Вторую группу (S2) составили 12 животных, у которых выполнены исследования тканей пищевода после формирования петлевого эзофагоэюноанастомоза от свиней на 7-е, 14-е и 21-е сутки после оперативного вмешательства. Группой контроля (KS) служили два случая исследования тканей пищевода и илеоцекального сегмента, взятых от здоровых неоперированных свиней.

Все операции и манипуляции производили в соответствии с правилами проведения экспериментальных работ, положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.) и директивами Европейского сообщества (86/609 ЕС). Операции свиньям выполняли под многокомпонентным внутривенным (в ушную вену) наркозом как при спонтанном дыхании, так и на фоне искусственной вентиляции легких. Седацию осуществляли ацепромазином (1 мг/кг) + кетамин (2 мг/кг). Затем экспериментальное животное фикси-

© В.А. Лазирский, 2015

ровали на операционном столе и дополнительно однократно вводили кетамин в дозе 1,5 мг/кг. Дальнейшую анестезию при сохранении спонтанного дыхания проводили дробным введением тиопентала натрия (15–20 мг/кг в час), при искусственной вентиляции легких добавлялся дитилин (2 мг/кг). Во время операции всем животным непрерывно вводили изотонический раствор натрия хлорида или гелофузина (15–20 мл/кг в час).

Моделирование гастропластики илеоцекальным сегментом кишечника выполняли следующим образом.

В стерильных условиях под общим наркозом животным выполняли верхне-средне-срединную лапаротомию под тиопенталовым наркозом. После мобилизации желудка и двенадцатиперстной кишки выполняли гастрэктомию. Затем осуществляли мобилизацию илеоцекального сегмента на сосудистой питающей ножке с сохранением и мобилизацией подвздошно-толстокишечных артерии и вены, которые в дальнейшем несли функцию сосудистой ножки. Мобилизованный илеоцекальный сегмент кишечника перемещали в желудочную позицию. Гастропластику осуществляли путем формирования эзофагоеюноанастомоза и цекодуоденоанастомоза по типу «конец в конец» атравматичным викриловым швом 3-0 (первый ряд). В толсто- и тонкокишечные части трансплантата заводили двухбаллонный зонд для проведения манометрии после операции. Второй ряд формировали капроновой нитью № 3. Затем формировали тонкотолстокишечный анастомоз по типу «бок в бок» двухрядным швом. Брюшную полость после промывания антисептиком ушивали наглухо.

У животных группы сравнения после лапаротомии и гастрэктомии формировали эзофагоеюноанастомоз по типу «конец в бок» на длинной петле с брауновским межкишечным анастомозом. Заглушку приводящей петли умышленно не выполняли для создания условий, возникающих в клинике после реканализации заглушки. Животных выводили из эксперимента путем передозировки наркотических средств – тиопентала натрия (1 г в/в).

Для микроскопического исследования вырезали кусочки пищевода, тонко- и толстокишечных зон илеоцекального сегмента. Кусочки фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Затем материал подвергали стандартной проводке через

спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96%-ный спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего заливали парафином. Из приготовленных таким образом блоков делали серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Каждый исследуемый случай подвергали обзорной микроскопии, при которой оценивали общий характер состояния тканей пищевода, тонко- и толстокишечных зон илеоцекального сегмента, морфологические особенности эпителия, состояние сосудистого русла, а также интенсивность вторичных изменений (кровоизлияния, некроз, воспаление, склероз). Толщину слизистой пищевода, тонко- и толстокишечных зон илеоцекального сегмента определяли при помощи окуляр-микрометра. Комплекс гистологических и морфометрических исследований проводили на микроскопе Granum L3003 с цифровой фотовидеокамерой SCIENLAB T500 5.0MPix.

Весь полученный в результате морфометрического исследования цифровой массив данных обрабатывали методами математической статистики. При использовании методов альтернативной и вариационной статистики вычисляли среднюю арифметическую, степень дисперсии, среднеквадратическое отклонение, среднюю ошибку разницы, вероятность различия. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по таблице Стьюдента с соблюдением условия ($n_1 + n_2 - 2$). При определении степени вероятности допускали точность $p < 0,05$, что соответствует $p > 95,0$ %.

Результаты. В контрольной группе KS при макроскопическом исследовании слизистая пищевода серо-розового цвета и имеет продольную складчатость. Микроскопически слизистая пищевода представлена многослойным плоским эпителием, гистоархитектоника подслизистого слоя и мышечной оболочки сохранена (рис. 1).

Толщина слизистого слоя пищевода в группе KS составляет $(1,92 \pm 0,21)$ мм.

Микроскопически в тонкокишечной зоне илеоцекального сегмента ворсинки имеют правильную форму, ядра энтероцитов ориентированы преимущественно базально, бокаловидные клетки визуализируются не во всех полях зрения. В собственной пластинке ворсинок обнаруживаются тонкие волокна

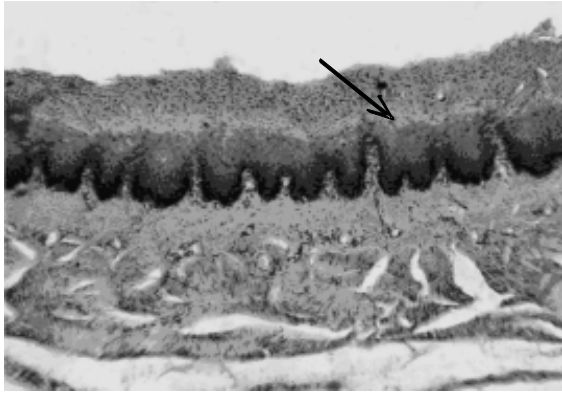


Рис. 1. Пищевод свиньи группы контроля KS. Слизистая представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

рыхлой соединительной ткани и диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация (рис. 2).

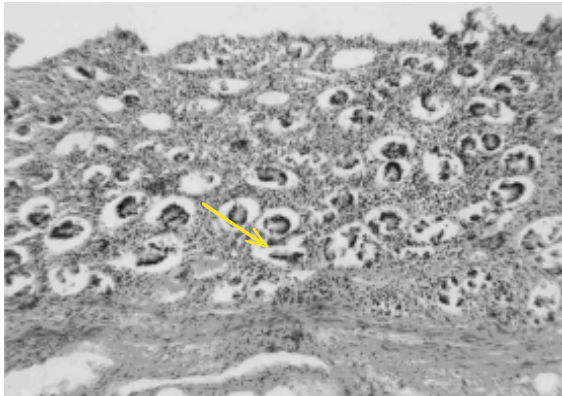


Рис. 2. Тонкокишечная зона илеоцекального сегмента свиньи группы контроля KS. Гистоархитектоника слизистой оболочки сохранена. Диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация собственной пластинки ворсинок (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Толщина слизистого слоя тонкокишечной зоны илеоцекального сегмента в группе KS составляет $(0,50 \pm 0,03)$ мм.

Микроскопически в толстокишечной зоне илеоцекального сегмента ворсинки отсутствуют, а бокаловидные клетки в слизистой оболочке некрупные и представлены в виде мелких скоплений (рис. 3). В подслизистом слое документируются мелкие лимфоидные фолликулы (пейеровы бляшки).

Толщина слизистого слоя толстокишечной зоны илеоцекального сегмента в группе KS составляет $(0,73 \pm 0,05)$ мм.

Все животные основной группы перенесли операцию удовлетворительно. На 7-е, 14-е и 21-е сутки после операции выполняли ан-

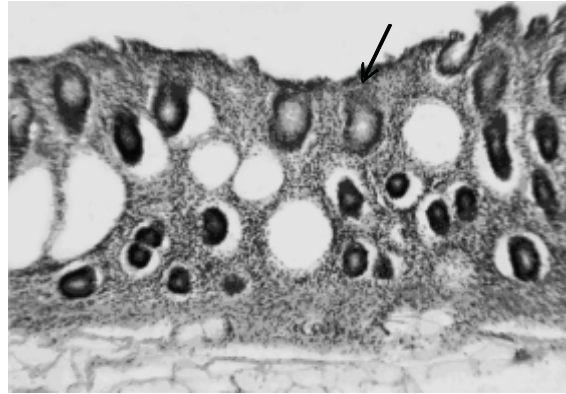


Рис. 3. Толстокишечная зона илеоцекального сегмента свиньи группы контроля KS. Гистоархитектоника слизистой оболочки сохранена. Мелкие группки бокаловидных клеток в слизистой оболочке (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

гиографическое исследование (в условиях общего наркоза тиопенталом), а также манометрическое исследование. При аортоангиографии во всех случаях выявлена достаточность кровоснабжения илеоцекального трансплантата за счет питающей сосудистой ножки – *a. et v. Ileocolica*.

В ранее опубликованных работах было показано, что гастропластика илеоцекальным сегментом кишечника является чрезвычайно эффективным вмешательством с точки зрения профилактики послеоперационного рефлюкс-эзофагита [6, 8]. В нашем исследовании при инсуффляции воздуха в просвет толстой кишки на 14-е и 21-е сутки наблюдения поступления дуоденально-толстокишечного содержимого и газа в подвздошную кишку и пищевод через илеоцекальный сфинктер не наблюдалось ни в одном случае, что свидетельствует о сохранении его функции и состоятельности илеоцекального клапана. Также с целью определения антирефлюксных свойств илеоцекального клапана на 14-е и 21-е сутки эксперимента выполнили манометрию с пробой на толсто-тонкокишечный рефлюкс. При этом были получены следующие результаты.

Давление в тонкокишечной части трансплантата составило 30–40 мм водн. ст., в толстокишечной – 40–50 мм водн. ст. При проведении пробы на толсто-тонкокишечный рефлюкс заброс контрастного вещества (30%-ный раствор триамбраста) из толстой кишки в тонкую происходил при давлении 150–170 мм водн. ст. Средний показатель герметичности, определяемый методом гидропрессии на 14-е и 21-е сутки эксперимента,

составил $(159,0 \pm 4,6)$ мм водн. ст. Полученные нами данные также свидетельствуют о функциональной состоятельности илеоцекального сфинктера.

При макроскопическом исследовании морфологическое состояние слизистой пищевода не отличается от такового группы контроля KS, за исключением более выраженной складчатости слизистой. Микроскопически эпителий слизистой оболочки пищевода сохранен, а толщина слизистой оболочки составляет $(1,81 \pm 0,13)$ мм. Сосуды неравномерно кровенаполнены (рис. 4).



Рис. 4. Пищевод свиньи группы S1. Слизистая складчатая (стрелки) и представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Макроскопически слизистая в тонкокишечной зоне илеоцекального сегмента не отличается от таковой группы контроля (KS). Микроскопически в тонкокишечной зоне илеоцекального сегмента, как и в группе контроля (KS), ворсинки имеют правильную форму, ядра энтероцитов ориентированы базально, а бокаловидные клетки единичные. В собственной пластинке ворсинок документируются волокна рыхлой соединительной ткани и умеренная диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация, а в подслизистой оболочке крупные пейеровы бляшки (рис. 5).

Толщина слизистого слоя тонкокишечной зоны илеоцекального сегмента составляет $(0,49 \pm 0,09)$ мм.

Макроскопически слизистая в толстокишечной зоне илеоцекального сегмента практически не отличается от таковой группы контроля (KS). Микроскопически в толстокишечной зоне илеоцекального сегмента, как и в группе контроля (KS), ворсинки отсутствуют, слизистая несколько уплощена, а бокаловидные клетки в слизистой оболочке

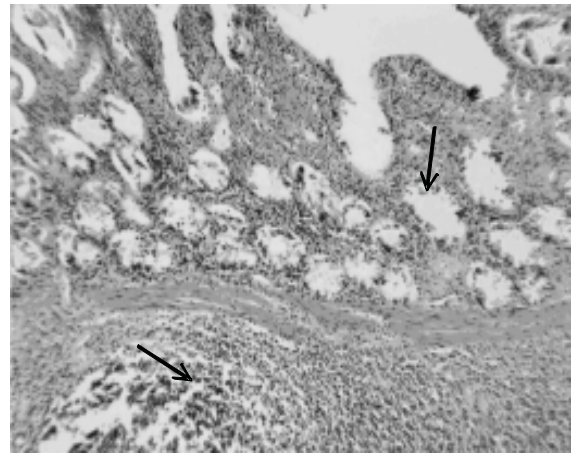


Рис. 5. Тонкокишечная зона илеоцекального сегмента свиньи группы S1. Диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация собственной пластинки ворсинок (короткая стрелка). Пейерова бляшка в подслизистой оболочке (длинная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

некрупные и немногочисленные. Также в слизистой оболочке документируются небольшие острые эрозии (до 0,2 см в диаметре) без интенсивной воспалительной инфильтрации (рис. 6).

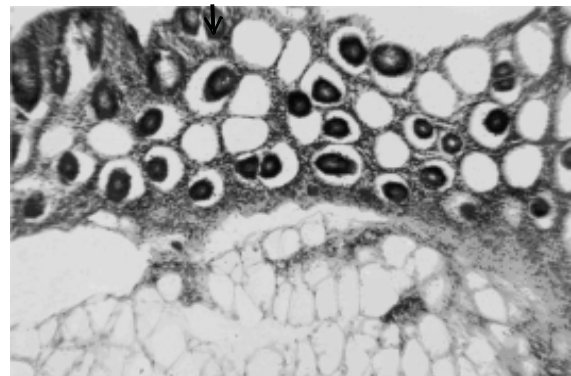


Рис. 6. Толстокишечная зона илеоцекального сегмента свиньи группы S1. Уплотнение слизистой оболочки. Поверхностная эрозия с мелкоочаговой воспалительной инфильтрацией (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Толщина слизистого слоя толстокишечной зоны илеоцекального сегмента составляет $(0,80 \pm 0,02)$ мм. Сосуды всех уровней и русел неравномерно кровенаполнены.

На 14-е и 21-е сутки при морфологическом исследовании зоны цекодуоденального анастомоза и слизисто-подслизистого слоя толстокишечной части трансплантата не выявлено воспалительных и эрозивно-язвенных проявлений.

Во второй серии операций (группа сравнения) все животные хорошо перенесли

операцию и были выведены из эксперимента в намеченные сроки. При макроскопическом исследовании состояние слизистой пищевода значительно отличается от такового в группе контроля (KS). Практически по всей длине пищевода и особенно в его нижней трети документируются десквамация эпителия и множественные острые эрозии и язвы диаметром 0,7 см и менее. Слизистая резко гиперемизирована, отечна, продольная складчатость сохранена лишь в верхней трети пищевода. Микроскопически документируются острые эрозии и острые поверхностные язвы и периваскулярные диапедезные кровоизлияния (рис. 7).

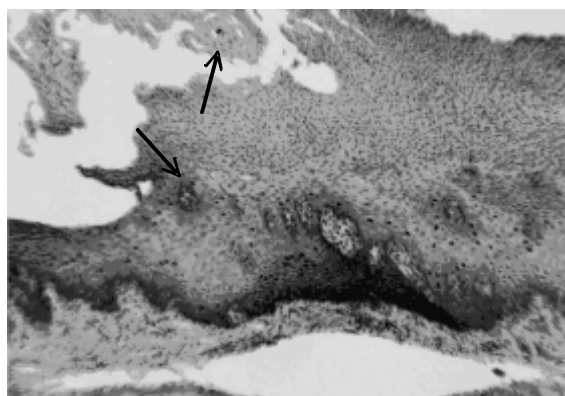


Рис. 7. Пищевод свиньи группы S2.

Десквамация эпителия с формированием острой поверхностной язвы (стрелки). Отек подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Толщина слизистой оболочки пищевода составляет $(2,42 \pm 0,19)$ мм.

При выполнении рентгенконтрастного исследования с пробой на пищеводно-тонкокишечный рефлюкс при введении контраста при давлении 20–30 мм водн. ст. были получены следующие результаты: заброс контрастного вещества из тонкой кишки в пищевод происходил на всех сроках наблюдения у всех экспериментальных животных группы сравнения, что свидетельствует о функциональной недостаточности эзофаго-еюноанастомоза.

Обсуждение результатов. На 7-е сутки у экспериментальных животных (группа S1) после гастрэктомии с последующим замещением желудка илеоцекальным сегментом наличие самого илеоцекального клапана предотвращает заброс желчи из двенадцатиперстной кишки в тонкокишечную зону резервуара и пищевод. Морфологически стенка пищевода и тонкой кишки не претерпевает

существенных изменений по сравнению с контрольной группой (KS). Однако толщина слизистой оболочки, как пищевода, так и тонкой кишки, имеет, хотя и недостоверную, тенденцию к снижению, что, на наш взгляд, отображает умеренную степень гипотрофии эпителия в ответ на сам факт перенесенного оперативного вмешательства и нарушения локальной гемодинамики.

На 7-е сутки у экспериментальных животных в слизистой оболочке толстокишечной части илеоцекального трансплантата (группа S1) документируются небольшие острые эрозии (до 0,2 см в диаметре) без интенсивной воспалительной инфильтрации. Это, с одной стороны, также отображает реакцию ткани на факт перенесенного оперативного вмешательства и локальное нарушение гемодинамики, с другой – является результатом прямого воздействия желчи, которая забрасывается из двенадцатиперстной кишки. Морфологически толщина слизистой оболочки толстой кишки имеет, хотя и недостоверную, тенденцию к повышению из-за отека. Несмотря на то, что щелочная среда для толстой кишки является физиологической, заброс большого количества концентрированной желчи раздражающе воздействует на эпителий слизистой оболочки, что приводит к появлению острых эрозий. Тем не менее, количество и размеры эрозий, а также стерилизующее воздействие желчи не приводят к инфицированию стенки толстой кишки и, соответственно, не вызывают интенсивный воспалительный ответ, что, в свою очередь, является благоприятным фактором для заживления тканей в зоне резекции и формирования состоятельного анастомоза.

У экспериментальных животных (группа S2) на 7-е сутки после гастрэктомии с последующим формированием эзофаго-еюноанастомоза морфологически выявляются существенные изменения как в стенке пищевода, так и в стенке тонкой кишки. При отсутствии илеоцекального клапана желчь из двенадцатиперстной кишки напрямую забрасывается и в тонкокишечную зону, и в пищевод. В пищеводе реакция на наличие желчи в его просвете морфологически выражается в виде десквамации эпителия, образовании острых эрозий и язв диаметром до 0,7 см и резкой гиперемии с диапедезными кровоизлияниями. Толщина слизистой оболочки пищевода в группе S2 достоверно больше аналогичного показателя группы контроля (KS). Несмотря

на достаточно интенсивные десквамативные процессы в слизистой оболочке пищевода, что вполне логично должно было бы привести к ее истончению, документируем, наоборот, ее достоверное утолщение. Такой феномен происходит за счет резкого отека оставшихся эпителиальных клеток слизистой оболочки пищевода, и это «маскирует» фактические количественные потери функционирующего эпителия.

Таким образом, на основании проведенных морфологических исследований тканей илеоцекального сегмента, использованного в качестве резервуара желудка после гастрэктомии, можно заключить, что наличие в трансплантате илеоцекального клапана является физиологически оправданным и по-

зволяет создать наиболее приемлемые условия для формирования функционирующего искусственного резервуара с включением в процесс пищеварения двенадцатиперстной кишки. Полученные данные свидетельствуют о развитии адаптационных механизмов (увеличение количества бокалоцитов и продукции слизи) в слепой кишке при воздействии дуоденального содержимого.

Выводы

Илеоцекальная гастропластика обеспечивает оптимальную реконструкцию верхних отделов пищеварительного тракта с формированием резервуара, содержащего естественный клапанный механизм, и включением в процесс пищеварения двенадцатиперстной кишки.

Литература

1. Рак желудка: профилактика, диагностика и лечение на современном этапе / Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович, В.Г. Бондарь // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 171–175.
2. Жерлов Г.К. Функциональные результаты операции формирования «искусственного желудка» после гастрэктомии и субтотальной резекции желудка / Г.К. Жерлов, А.П. Капель // Вестник хирургии. – 2001. – № 160 (4). – С. 22–26.
3. Kono K. Improved quality of life with jejuna pouch reconstruction after total gastrectomy / K. Kono // Am. J. Surg. – 2003. – Vol. 185. – P. 150–154.
4. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка / Е.Н. Имянитов // Практ. онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 1–7.
5. Long-term effects of jejuna pouch added to Rous-en-Y reconstruction after total gastrectomy / K. Myiوشي, S. Fuchimoto, T. Ohsaki, T. Sacata // Gastric Cancer. – 2001. – № 4 (3). – P. 156–161.
6. Metzger J. Von flue subjective and functional results after replacement of the stomach with an ileocecal segment: a prospective study of 20 patients / J. Metzger, L. Degen, F.M. Harder // Int. J. Colorectal Dis. – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 268–274.
7. Hunniant A.Y. Ileocolon replacement of stomach after total gastrectomy / A.Y. Hunniant, L.W. Kinsell // Arch. Surgery. – 1954. – № 4. – P. 511–518.
8. Sakamoto T. Ileocolon interposition as a substitute stomach after total or proximal gastrectomy / T. Sakamoto, M. Fujimaki, K. Tazawa // Ann Surg. – 1997. – Aug. – № 226 (2). – P. 139–145.

В.О. Лазирський

СТВОРЕННЯ ШТУЧНОГО ШЛУНКА В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Представлені результати гастропластики ілеоцекальним сегментом кишечника в експерименті. Ангіографічні дослідження показали достатнє кровопостачання трансплантата за рахунок *a. Ileocolica*. Рефлюксу дуоденального вмісту в тонкокишкову частину ілеоцекального сегмента не спостерігалось. Збільшення кількості бокалоцитів і продукції слизу сприяють функціональній адаптації товстокишкового резервуара.

Ключові слова: гастропластика, ілеоцекальний сегмент, морфологічні зміни.

V.A. Lazirsky

FORMATION OF ARTIFICIAL GASTRIC IN EXPERIMENT

The results of gastroplasty ileocecal segment of the intestine in experimental animals. Angiographic studies have shown a sufficient blood supply to the graft through *a. Ileocolica*. Reflux of duodenal contents into the small bowel of the ileocecal segment was not observed. In an increasing number of colonic reservoir goblet cells and mucous production, which contributes to the functional adaptation of the transplant.

Key words: gastroplasty, ileocecal segment, morphologic changes.

Поступила 28.08.15

УДК 616.006

Н.А. Мешкова, О.В. Мищенко, С.И. Пенделюк, Н.И. Шарыкина*

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМНУ», г. Киев

**Киевский городской клинический онкологический центр*

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ – ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА

При изучении новых производных хиназолина получено два соединения (3105, 2156), которые на линии немелкоклеточного рака легкого человека (A549) превышают или близки по активности к тест-стандарту – препарату Эрлотиниб (Тарцева), который используется для лечения немелкоклеточного рака легкого в клинической практике.

Ключевые слова: производные хиназолина, докинг-анализ, противоопухолевая активность *in vitro*, линия немелкоклеточного рака легкого человека (A549).

В настоящее время значительную часть арсенала противоопухолевых средств составляют таргетные (молекулярно направленные) препараты, которые воздействуют на конкретную мишень сигнальных путей злокачественно измененной клетки [1, 2].

Среди таргетных препаратов существенное место занимают ингибиторы передачи митогенных сигналов, а именно ингибиторы активности тирозинкиназ как основной внутриклеточной части рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [3–5].

В начале XXI ст. появились первые препараты этой направленности действия (Эрлотиниб, Гефитиниб и др.), активные при немелкоклеточном раке легких [6, 7]. В настоящее время число таких препаратов растет, и они проявляют активность при различных формах злокачественного роста.

Оказалось, что Эрлотиниб и Гефитиниб являются производными хиназолина, способными конкурентно блокировать фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста, препятствуя передаче митогенных сигналов [8]. В то же время производные хиназолина являются α_1 -адреноблокаторами – блокаторами рецептора биогенных аминов, относящегося к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR).

Сигнальные пути EGFR и GPCR имеют способность к трансактивации (cross-talking) [9].

Таким образом, производные хиназолина, являясь α_1 -адреноблокаторами, могут тор-

мозить активность сигнального пути эпидермального фактора роста [10].

Поиск ингибиторов сигнальной трансдукции был начат в Институте фармакологии и токсикологии НАМНУ в 1993 г. Показана противоопухолевая активность производного хиназолина Празозина [11]. Исследования в этом направлении продолжаются. Проведены виртуальный скрининг, докинг-анализ и синтез перспективных по прогнозированию новых веществ – производных хиназолина. Результаты докинг-анализа и изучения их активности при экспериментальном опухолевом росте *in vitro* представлены в настоящей работе.

Материал и методы. Проведены конструирование и виртуальный скрининг новых производных хиназолина с последующим докинг-анализом [12, 13] на модельных тирозинкиназах из банка данных белков (1M17, 2ITY, 2GS2) с целью прогнозирования возможности ингибирования их активности производными хиназолина. Соединения прогнозируются как обладающие противоопухолевой активностью, когда величина энергии комплексов белков с производными хиназолина выше критерия значимости ($\Delta E > |20|$ ккал/моль).

Цитотоксическое действие производных хиназолина изучали на культуре опухолевых клеток A549 с экспрессивной активностью рецепторов эпидермального фактора роста.

A549 – клеточная линия немелкоклеточного рака легких человека, полученная в

1972 г. D.J. Giard et al. путем культивирования эксплантов карциноматозной ткани легкого человека. Это гипотриплоидная клеточная линия с модальным числом хромосом 66, которая наблюдается в 24 % клеток [14].

Исследования были проведены на клетках немелкоклеточного рака легких человека A549, которые культивировались в питательной среде RPMI-1640 (HyClone, США) с добавлением 10%-ной эмбриональной сыворотки теленка (HyClone, США) в увлажненной атмосфере с 5 % CO₂ и 95 % воздуха (стандартные условия).

Клетки были высеяны в 96-луночный планшет в концентрации 2000 клеток на лунку и культивировались при стандартных условиях в течение 5 суток (до достижения уровня конfluence 90 %).

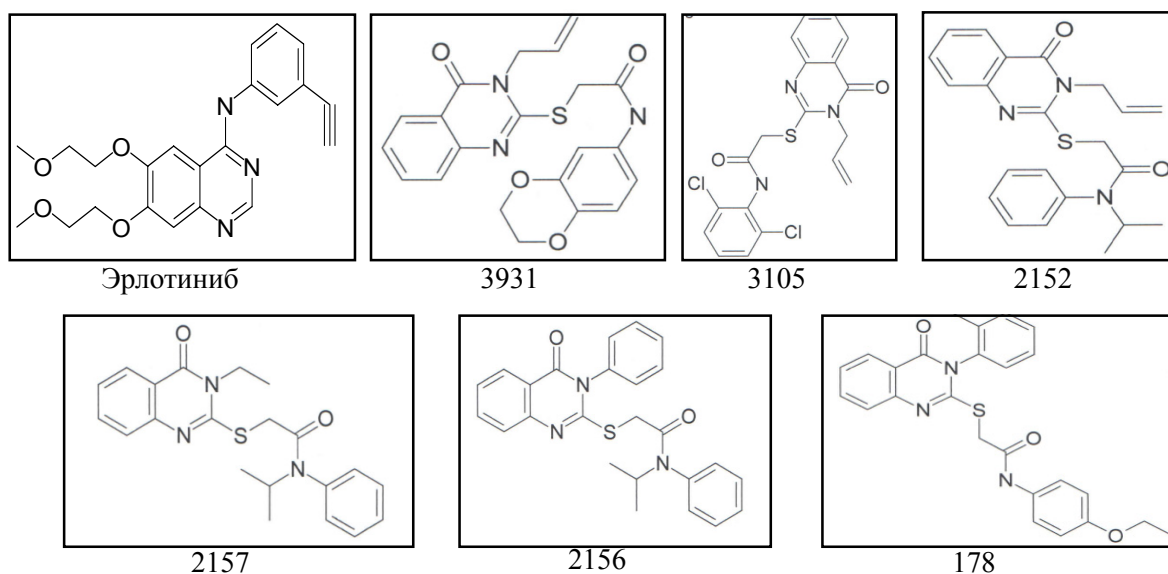
Определяли цитотоксическое действие каждого из исследуемых веществ в шести концентрациях. Для этого по 10 мг полученных веществ растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вносили в соответствующие лунки микротитровального планшета, содержащие клетки и питательную среду, в концентрации, при которой содержание растворителя не превышало 0,5 %. Полученные растворы разбавляли двукратными разведениями и культивировали в течение 24 часов. В планшете оставляли лунки с интактными клетками, которые служили контролем жизнеспособности клеток.

Цитотоксическую активность веществ на клетках немелкоклеточного рака легких че-

ловека A549 оценивали в колориметрическом тесте с использованием желтого красителя (3-(4,5 диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид (МТТ) (Applichem, Германия), который в живых клетках превращается в пурпурный формазан. После окончания экспозиции исследуемых соединений из лунок удаляли культуральную среду и вносили по 20 мкл раствора МТТ с 100 мкл свежей питательной среды и инкубировали в течение 4 часов в темноте при стандартных условиях. После этого содержимое лунок удаляли и растворяли МТТ-формазановые кристаллы, добавляя 50 мкл ДМСО в каждую лунку. Оптическую плотность окрашенных клеток измеряли на спектрофотометре для микропланшетов (АКИЦ-01, Россия) при длине волны возбуждения 490 нм. Полученные результаты статистически обрабатывали.

Цитотоксическое и антипролиферативное действие определяли с помощью показателя «ингибирующая концентрация 50» (IC₅₀ – концентрация исследуемого вещества, при которой гибнет 50 % клеток), который вычислялся по программе Origin 6.1 (OriginLab Co, США).

Результаты. Получены данные по докинг-анализу новых производных хиназолина, у которых величины энергий комплексов тирозинкиназ с производными хиназолина находятся в пределах [20] ккал/моль, что указывает на вероятность их ингибиторных свойств в отношении определенных тирозинкиназ – внутриклеточных отделов рецепторов EGFR (рисунок, табл. 1).



Структурные формулы Эрлотиниба и новых производных хиназолина

Таблиця 1. Результати молекулярної докінг-енергії межмолекулярного комплексу EGFR–інгібітор

Інгібітор	DeltaG_1M17	DeltaG_2GS2	DeltaG_2ITY
3913	-20.69	-23.51	-44.02
3105	-22.35	-18.03	-21.88
2152	-32.03	-8.73	-19.39
2157	-29.96	-16.72	-9.61
2156	-17.63	-30.59	-29.29
178	-16.53	-19.82	-24.16
Ерлотиніб	-39.677	-27.282	-24.651

Препаратом-стандартом служив Ерлотиніб, який застосовується в онкологічній практиці для лікування немелкоклеточного раку легких.

Отримані сполуки були синтезовані та досліджені на предмет наявності у них протипухлинної активності *in vitro* на лінії немелкоклеточного раку легкого людини (A549).

Відповідно до методичних підходів речовина вважається цитотоксично активною при $IC_{50} \leq 10^{-4}$ М ($\log(IC_{50}) \leq -4$), табл. 2.

Таблиця 2. Показателі IC_{50} досліджуваних сполук на клітинній лінії немелкоклеточного раку легкого людини A549

Шифр сполуки, назва препарату	IC_{50} , моль/л	$\log(IC_{50})$
3105	$5,4 \cdot 10^{-5}$	-4,3
178	$3,5 \cdot 10^{-3}$	-2,5
2157	$5,4 \cdot 10^{-4}$	-3,2
2152	$1,1 \cdot 10^{-3}$	-2,9
3913	$5,2 \cdot 10^{-3}$	-2,3
2156	$1,2 \cdot 10^{-4}$	-3,9
Ерлотиніб	$3,8 \cdot 10^{-5}$	-4,4

Два сполуки мають IC_{50} вище (3105) або ближче (2156) до Ерлотинібу, решта –

вступають на рівень стандарту. Перші два сполуки представляють інтерес для подальшого глибокого дослідження.

Висновки

1. Знайдено два сполуки (3105, 2156), які за здатності затримувати пухлинний ріст лінії немелкоклеточного раку легкого (A549) перевищують або наближаються до стандарту – Ерлотинібу.

2. Зазначені сполуки представляють інтерес для подальшого глибокого изу-

чення як потенційних протипухлинних засобів.

Література

1. Giuseppe Giaccone. Targeted. Therapies in oncology / Giuseppe Giaccone, Jean-Charles Soria. – CRC Press, 2007. – 424 p.
2. Kurzrock R. Targeted Cancer Therapy / R. Kurzrock, M. Markman. – Humana Press Inc., 2010. – 458 p.
3. Haley J.D. EGFR Signaling networks in cancer therapy / J.D. Haley W.J. Gullick. – New York: Humana Press, 2009. – 395 p.
4. Hynes N.E. ErbB receptors and signaling pathways in cancer / N.E. Hynes, G. MacDonald // Curr. Opin. Cell Biol. – 2009. – Vol. 21, № 2. – P. 177–184.
5. Tyrosine kinase inhibitors / C. Natoli, B. Perrucci, F. Perrotti, et al. // Curr. Cancer Drug Targets. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 462–483.
6. Steins M. Erlotinib / M. Steins, M. Thomas, M. Geißler // Recent Results Cancer Res. – 2014. – № 201. – P. 109–123.
7. Rahman A.F. Gefitinib / A.F. Rahman, H.M. Korashy, M.G. Kassem // Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol. – 2014. – № 39. – P. 239–264.

8. Zhang J. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors / J. Zhang, P.L. Yang, N.S. Gray // Nat. Rev. Cancer. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 28–39.
9. Lowes V.L. Integration of signals from receptor tyrosine kinases and G protein-coupled receptors / V.L. Lowes, N.Y. Ip, Y.H. Wong // NeuroSignals – 2002. – № 11. – P. 5–9.
10. Hui H. The alpha1-adrenergic receptor antagonist doxazosin inhibits EGFR and NF-kappaB signalling to induce breast cancer cell apoptosis / H. Hui, M.A. Fernando, A.P. Heaney // Eur. J. Cancer. – 2008. – Vol. 44, № 1. – P. 160–166.
11. Вплив стану нейромедіаторних систем на пухлинний ріст і ефективність протипухлинних та антиметастазних засобів / Н.І. Шарикіна, В.М. Овруцький, Л.О. Громов та ін. // Біологія. – 1995. – № 5. – С. 513.
12. Taylor R.D. Essex FDS: flexible ligand and receptor docking with a continuum solvent model and soft-core energy function / R.D. Taylor, P.J. Jewsbury, J.W. Essex // J. Comput. Chem. – 2003. – Vol. 24, № 13. – P. 1637–1656.
13. Cai W. Protein-ligand recognition using spherical harmonic molecular surfaces: towards a fast and efficient filter for large virtual through putscreening / W. Cai, X. Shao, B. Maigret // J. Mol. Graph. Model. – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 313–328.
14. In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors / D.J. Giard, S.A. Aaronson, G.J. Todaro // J. Natl. Cancer Inst. – 1973. – Vol. 51, № 5. – P. 1417–1423.

Н.О. Мешкова, О.В. Міщенко, С.І. Пенделюк, Н.І. Шарикіна

ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ – ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ

При вивченні нових похідних хіназоліну отримано дві сполуки (3105, 2156), які на лінії недрібноклітинного раку легенів людини (A549) перевищують або близькі за активністю до тест-стандарту – препарату Ерлотиніб (Тарцева), який використовується для лікування недрібноклітинного раку легенів у клінічній практиці.

Ключові слова: похідні хіназоліну, протипухлинна активність, лінія недрібноклітинного раку легенів людини (A549).

N.A. Meshkova, O.V. Mischenko, S.J. Pendeluk, N.J. Sharykina

ANTICANCER ACTIVITY OF QUINAZOLINE-DERIVED α_1 -ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS

Two new synthesized quinazoline derivatives (3105 and 2156), investigated for anticancer activity against A549 human lung cancer cell line, showed higher or similar activity to reference drug Erlotinib (Tarceva), used for the treatment of human non-small cell lung cancer.

Key words: quinazoline derivatives, anticancer activity, human lung cancer cell line (A549).

Поступила 14.07.15

УДК 577.124:577.121.7:543.395:616-099-036.11-092.9

О.А. Наконечна, С.О. Стеценко, Р.О. Бачинський, М.Є. Жернова, П.В. Оветчин*

Харківський національний медичний університет

**Луганський державний медичний університет*

ВПЛИВ ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНГЛІКОЛЮ МОЛЕКУЛЯРНОЇ МАСИ 500 НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО Й ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ ПРИ СУБТОКСИЧНІЙ ДІЇ В ПІДГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

Вивчено вплив малих субтоксичних доз поліоксипропіленгліколю молекулярної маси 500 на деякі показники вуглеводного й енергетичного обміну в умовах підгострої токсифікації та обґрунтовано чутливі тести ранньої діагностики порушення гомеостазу. Результати дослідження вмісту глюкози в крові на 60-ту добу токсифікації тварин показали значне його зниження під впливом 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀ порівняно з групою контролю. Вивчення метаболічної активності мітохондрій гепатоцитів показало зниження активності Mg²⁺-АТФази, Са²⁺-АТФази, Н⁺-АТФази у щурів, токсифікованих 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀.

Ключові слова: поліоксипропіленгліколь, ксенобіотики, вуглеводний та енергетичний обмін.

Живі організми, як відкриті системи, знаходяться в постійному обміні енергією з навколишнім середовищем. Багаточисельні шляхи обміну тісно поєднані між собою й лежать в основі найважливіших функцій, властивих усім організмам. Безперервні процеси синтезу й розпаду складних біоорганічних речовин обумовлюють стабільність лабільних структур організму, їх відтворення, оновлення й помноження, які необхідні для підтримки гомеостазу. Відомо, що провідним фактором в його забезпеченні виступає метаболізм [1, 2]. Дисфункція метаболізму лежить в основі порушення основних функцій і систем живого організму. Тому розвиток патологічних станів необхідно шукати в розкритті механізмів біологічної дії хімічних сполук у тісному зв'язку з розвитком структурно-метаболічних порушень в різних органах, системах і функціях організму [1]. Це дає змогу обґрунтувати вплив ксенобіотиків на найбільш чутливі органи, системи й функції організму і виділити критеріально-значущі показники донозологічної діагностики ранніх порушень гомеостатичної функції організму. В останні роки змінюються уявлення про пускові механізми розвитку дисбалансу гомеостазу. Вважається, що провідну роль у розвитку метаболічних порушень відіграють біологічні

мембрани як активні регулятори біоенергетичних процесів і внутрішньоклітинного метаболізму.

Порушення під впливом токсичних хімічних факторів структурних компонентів мембран, особливо фосфоліпідів і білків, є сигналом для вторинних посередників – циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) щодо необхідності функціональної перебудови внутрішньоклітинного метаболізму й біоенергетичних процесів [2]. У зв'язку з єдністю структури, метаболізму й функції пошук критеріально-значущих показників діагностики донозологічних порушень в організмі при дії чужорідних сполук слід проводити, перш за все, досліджуючи структурно-функціональний стан мембран, внутрішньоклітинний метаболізм, процеси біоенергетики та механізми регуляції життєдіяльності в кооперативній взаємодії інтегративних систем контролю гомеостатичної функції організму [3]. Багато запитань, що пов'язані з розумінням патохімічних механізмів виникнення патологічних станів і захворювань, тісно поєднані з порушенням обміну речовин і енергії, розкриттям основних структурно-метаболічних особливостей пошкоджуючої дії хімічних речовин на білковий, ліпідний, вуглеводний,

© О.А. Наконечна, С.О. Стеценко, Р.О. Бачинський та ін., 2015

мінеральний, нуклеїновий обмін та енергетичні процеси. Тому дослідження впливу хімічних факторів на метаболізм і біоенергетичні процеси є актуальною медико-біологічною проблемою [3].

Метою роботи було вивчення впливу малих субтоксичних доз поліоксипропіленгліколю молекулярної маси 500 на деякі показники вуглеводного й енергетичного обміну в умовах підгострої токсифікації й обґрунтування чутливих тестів ранньої діагностики порушення гомеостазу.

Матеріал і методи. Вибір поліоксипропіленгліколю молекулярної маси 500, що має товарну назву Лапрол (Л-502-2-10), було обґрунтовано необхідністю розкриття патохімічних механізмів структурно-метаболических порушень, що виникають при тривалій субтоксичній дії ксенобіотика, його великими обсягами виробництва й розповсюдженням контактом з людьми в умовах виробництва. За агрегатним станом Л-502-2-10 являє собою прозору в'язку рідину з регламентованими фізико-хімічними властивостями. Згідно з параметрами гострої токсичності Лапрол відноситься до помірно токсичних сполук, яким не властиві кумуляція, видова й статева чутливість [4]. Середньолеетальні дози ($ДЛ_{50}$) були встановлені в межах 1,83 і 2,13 г/кг маси тварин відповідно для білих щурів і мишей [4]. Дослідження передбачали проведення підгострого 60-добового токсикологічного експерименту на білих статевозрілих щурах WAG масою 180–190 г. Відповідно до умов експерименту тварини щоденно вранці до отримання їжі підлягали токсифікації Лапролом у дозах 1/10, 1/100 й 1/1000 $ДЛ_{50}$. Ксенобіотик у вигляді водних розчинів вводився внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда. Контрольна група тварин отримувала відповідні об'єми питної води. У кожній групі нараховувалося по 10 тварин. Усі експерименти на тваринах були проведені з дотри-

манням принципів біоетики й «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Програма дослідження передбачала після закінчення тривалої токсифікації вивчення показників стану енергетичного й вуглеводного обміну. Загальноприйнятими методами в печінці визначали активність Ca^{2+} - і Mg^{2+} -залежної АТФази, H^{+} -АТФази мітохондрій гепатоцитів, гексокінази, фосфофруктокінази (ФФК), альдолази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокінази (КФК), глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Фази) в мікросомах гепатоцитів і вміст глікогену в печінці [5–7]. У сироватці крові визначали вміст глюкози, а також активність лужної фосфатази (ЛФ), КФК, серцевої фракції КФК (КФК-МВ) і ЛДГ з використанням наборів реагентів фірми Сone lab, Фінляндія, й Roche, Швейцарія, на біохімічному автоматичному поліаналізаторі Cobas міга фірми Хофман-ля-РОШ, Австрія–Швейцарія. Цифрові дані статистично обробили з використанням критерію Стьюдента–Фішера.

Результати та їх обговорення. Вміст глюкози в крові на 60-ту добу токсифікації тварин під впливом 1/10 й 1/100 $ДЛ_{50}$ значно знизився порівняно з таким в групі контролю на 57,20 й 39,69 % відповідно (табл. 1). На цьому тлі спостерігалось підвищення активності в сироватці крові ЛДГ на 213,8 і 124,1 % у групах тварин, токсифікованих відповідно 1/10 й 1/100 $ДЛ_{50}$. Суттєве зростання активності ЛДГ і зниження вмісту глюкози в крові може свідчити про порушення вуглеводного обміну й енергетичних процесів, що тісно поєднані з інтенсивністю дії токсичного чинника на організм.

Аналіз активності в сироватці крові КФК, КФК-МВ і ЛФ виявив їх підвищення в групі тварин, токсифікованих як 1/10, так і 1/100 $ДЛ_{50}$.

Таблиця 1. Вплив Л-502-2-10 на показники вуглеводного й енергетичного обміну в сироватці крові при дії ксенобіотика на 60-ту добу експерименту ($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження, $ДЛ_{50}$			
	контроль	1/10	1/100	1/1000
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,56	2,2±0,28*	3,1±0,43*	5,40±0,35
ЛФ, У/Л	97,3±6,27	327,4±12,63*	285,3±14,61*	105,4±7,12
КФК, моль/л	108,4±7,5	246,3±8,4*	182,6±7,13*	116,3±9,4
КФК-МВ, мкмоль/л	9,4±0,83	24,8±1,36*	17,6±2,14*	9,2±0,78
ЛДГ загальна, У/Л	145,7±9,4	457,2±26,3*	326,5±21,7*	138,4±12,5

Примітка. * $p < 0,05$.

Активність ЛФ зростала в порівнянні з контролем на 236,48 і 193,21 %, КФК – на 127,21 і 68,45 %, КФК-МВ – на 163,82 і 87,23 %. Причому активність цих ферментів була поєднана з дозою ксенобіотика, що впливав на організм, і свідчила про структурно-метаболічні розлади й дисфункцію біоенергетичних процесів. Ксенобіотик Л-502-2-10 у дозі 1/1000 ДЛ₅₀ не впливав на вуглеводний обмін і біоенергетику.

Оцінка метаболічної активності мітохондрій гепатоцитів виявила зниження активності Mg²⁺-АТФази на 54 і 38,8 %, Ca²⁺-АТФази – на 51,3 і 29,6 %, Н⁺-АТФази – на 56 і 27,4 % у щурів, токсифікованих, відповідно 1/10 й 1/100 ДЛ₅₀ (табл. 2). Ці дані вказують, що

форилування в більшій дозі та його активацію в меншій. Така ж динаміка активності була властива ФФК і альдолазі. Активність ФФК знижувалася на 16,4 % і підвищувалася на 61,6 %, а альдолази пригнічувалася на 41,2 % і підвищувалася на 78,3 % відповідно в групах тварин, токсифікованих 1/10 й 1/100 ДЛ₅₀. Активність ЛДГ розчинної фракції гепатоцитів, токсифікованих 1/10 ДЛ₅₀, знижувалася на 25 %, а 1/100 ДЛ₅₀ – зростала на 29 %. Активність ЛДГ мітохондріальної фракції гепатоцитів знижувалася під впливом як 1/10, так і 1/100 ДЛ₅₀ відповідно на 63,0 і 42,3 %. Дослідження активності Г-6-ФДГ виявило її пригнічення на 34,9 % і підвищення на 107,0 % відповідно при дії 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀.

Таблиця 2. Вплив Л-502-2-10 на показники вуглеводного й енергетичного обміну в печінці на 60-ту добу експерименту (M±m)

Показник	Групи спостереження, ДЛ ₅₀			
	контроль	1/10	1/100	1/1000
Mg ²⁺ -АТФаза ^a	81,35±5,26	37,45±2,68*	56,3±3,4*	84,17±6,32
Ca ²⁺ -АТФаза ^a	70,42±4,63	34,27±2,1*	49,6±2,8*	72,35±5,63
H ⁺ -АТФаза ^a	74,65±6,22	32,65±1,78*	54,2±3,7*	71,54±7,26
Гексокіназа ^b				
розчинна фракція	18,33±1,65	13,7±1,24*	26,2±1,43*	20,14±1,73
мітохондріальна фракція	5,14±0,64	2,2±0,07*	3,5±0,28*	6,05±0,72
ФФК ^c	7,3±0,68	6,1±0,52*	11,8±0,96*	6,9±0,57
Альдолаза ^c	13,8±1,15	8,12±0,76*	24,6±1,25*	14,5±1,26
ЛДГ ^d				
розчинна фракція	135,6±7,28	102,4±5,63*	174,8±6,2*	141,3±8,54
мітохондріальна фракція	44,17±3,12	16,35±1,24*	23,72±1,35*	46,80±3,75
Г-6-ФДГ ^e	0,43±0,003	0,28±0,004	0,89±0,06*	0,45±0,04
КФК мітохондрій ^b	13,6±1,15	4,83±0,52*	9,43±0,65*	14,27±1,36
КФК цитозолі ^b	10,73±0,94	3,87±0,46*	6,35±0,54*	11,28±0,77
Г-6-Фаза, нмоль/(хв·мг) білка	9,68±0,84	4,27±0,38*	6,53±0,62*	10,14±0,95
Глікоген, мкмоль глюкози/г печінки	147,5±7,68	22,64±3,55*	61,70±4,23*	138,5±6,24

Примітка. * p < 0,05; ^a – мкмоль Рн/мг білка · 1 год; ^b – мкмоль НАДФ·Н₂/(мг білка · 1 год); ^c – мкмоль тріоз/(мг білка · 1 год).

Л-502-2-10 здатний пригнічувати дихальний ланцюг і роз'єднувати окиснення й фосфорилування. При таких умовах слід очікувати зниження процесів синтезу АТФ із АДФ і неорганічного фосфату, що часто спостерігається при розвитку мембранної патології й гіпоксичних станах [1–4]. Дослідження розчинної фракції гексокінази в гепатоцитах виявили її пригнічення на 23,3 % при дії 1/10 ДЛ₅₀ та активацію на 42,9 % в групі тварин, токсифікованих 1/100 ДЛ₅₀. Активність мітохондріальної фракції гексокінази була знижена на 57,2 % й підвищена на 31,1 % відповідно під впливом 1/10 й 1/100 ДЛ₅₀, що вказувало на пригнічення субстратного фос-

Динаміка активності Г-6-ФДГ свідчить про те, що ксенобіотик в 1/100 ДЛ₅₀ стимулює синтез відновлювальних еквівалентів і вказує на значну напругу захисно-приспосувальних механізмів, спрямованих на підтримку гомеостатичної функції організму, тоді як в 1/10 ДЛ₅₀ призводить до їх зриву й розвитку структурно-метаболічних порушень. Діагностика активності КФК у мітохондріях гепатоцитів і цитозолі, а також Г-6-Фази в мікросомах гепатоцитів виявила їх зниження в усіх групах спостереження під впливом як 1/10, так і 1/100 ДЛ₅₀ (див. табл. 1). Так, активність КФК у мітохондріях знижувалася на 64,5 і 30,7 %, у цитозолі гепатоцитів печінкової тканини –

на 63,94 і 40,83 %, Г-6-Фази – на 55,9 і 32,55 % в групах, токсифікованих Л-502-2-10 відповідно 1/10 й 1/100 ДЛ₅₀. На цьому тлі вміст глікогену знижувався в печінці на 84,7 і 58,2 % під впливом 1/10 й 1/100 ДЛ₅₀, що свідчило про токсичне навантаження й активацію глікогенолізу.

Висновки

1. Встановлено, що ксенобіотик Л-502-2-10 у дозі 1/10 ДЛ₅₀ порушує вуглеводний обмін на тлі пригнічення біоенергетичних процесів і розвитку тканинної гіпоксії; у дозі 1/100 ДЛ₅₀ призводить до значної напруги захисно-приспосувальних механізмів, які супроводжуються також порушеннями вуглеводного обміну, пригніченням тканинного

дихання й окислювального фосфорилування на тлі активації анаеробного гліколізу, пентозофосфатного шунта й відновлювальних синтезів. У дозі 1/1000 ДЛ₅₀ ксенобіотик не впливав на вуглеводний обмін і процеси біоенергетичного гомеостазу.

2. Зниження вмісту глюкози в крові й глікогену в печінці можна розглядати як результат зриву захисно-приспосувальних механізмів, що супроводжуються мембранною патологією й значним пригніченням біоенергетичних процесів, що виникають в умовах токсичної дії ксенобіотиків.

Перспективи подальших досліджень – вивчення впливу поліоксипропіленгліколю з молекулярною масою 500 на ліпідний обмін в організмі щурів.

Література

1. Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов / В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, Ю.И. Козин и др. – Белгород, 2000. – 376 с.
2. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, В.А. Капустник. – Харьков: Раритеты Украины, 2012. – 120 с.
3. Щербань Н.Г. Оценка рисков здоровья населения от опасных отходов (Биохимические аспекты) / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов. – Харьков: Апостроф, 2010. – 154 с.
4. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В.И. Жуков, Л.Д. Попова, О.В. Зайцева и др. – Харьков: Торнадо, 2000. – 435 с.
5. Мешкова Н.П. Практикум по биохимии / Н.П. Мешкова, С.Е. Северин. – М.: МГУ, 1979. – 428 с.
6. Колб В.Г. Справочник по клинической биохимии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 366 с.
7. Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии / О.Г. Архипова – М.: Медицина, 1988. – 207 с.

О.А. Наконечная, С.А. Стеценко, Р.О. Бачинский, М.Е. Жерновая, П.В. Овetchin
ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНГЛИКОЛЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ 500 НА ПОКАЗАТЕЛИ
УГЛЕВОДНОГО И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ СУБТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ
В ПОДОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Изучено влияние малых субтоксических доз полиоксипропиленгликоля молекулярной массы 500 на некоторые показатели углеводного и энергетического обмена в условиях подострой токсификации и обоснованы чувствительные тесты ранней диагностики нарушения гомеостаза. Результаты исследования содержания глюкозы в крови на 60-е сутки токсификации животных показали значительное его снижение по сравнению с таковым в группе контроля под влиянием 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀. Изучение метаболической активности митохондрий гепатоцитов показало снижение активности Mg²⁺-АТФазы, Ca²⁺-АТФазы, H⁺-АТФазы у крыс, токсификованих 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀.

Ключевые слова: полиоксипропиленгликоль, ксенобіотики, углеводный и энергетический обмен.

О.А. Nakonechna, S.O. Stetzenko, R.O. Bachinskiy, M.Ye. Zhernovaia, P.V. Ovetchin
POLYOXIPROPILENGLYKOLES WITH 500 MOLECULAR MASS INFLUENCE ON CARBOHYDRATE
AND ENERGY METABOLISM INDEXES UNDER SUBTOXIC ACTION IN SUBACUTE EXPERIMENT

The influence of small subtoxic polyoxipropilenglykole with 500 molecular mass doses on several carbohydrate and energy metabolism indexes under subacute toxification conditions and foundation of early sensitive diagnostic tests for homeostasis violation have been studied. Results of the blood glucose level investigation on 60th day of animal toxification showed a significant decrease in comparison with the control group, correspondently under the 1/10 and 1/100 DL₅₀ influence. Evaluation of the metabolic activity of hepatocyte mitochondria revealed the reduced activity of Mg²⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPase, H⁺-ATPase, correspondently, in rats under 1/10 and 1/100 DL₅₀ toxification.

Key words: polyoxipropilenglykole, xenobiotics, carbohydrate and energy metabolism.

Поступила 01.07.15

УДК 616.5-001.26+616.98

Л.І. Сімонова-Пушкар, Н.І. Скляр, В.З. Гертман, Л.В. Білогузова, А.Т. Гоні Сімеха***

ДУ «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

**ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», м. Харків*

***Харківський національний медичний університет*

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНФІКОВАНИХ ПРОМЕНЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дослідження проведені на 32 щурах-самцях породи Вістар, які отримували локальне рентгенівське опромінення ділянки шкіри зовнішньої поверхні стегна в дозі 85,0 Гр. Після розвитку місцевого променевого ушкодження поверхню рани інфікували культурами золотистого стафілокока (*S. aureus*) або синьогнійної палички (*P. aeruginosa*). Двом дослідним групам щурів через 24 години після інфікування проводили антибактеріальну фотодинамічну терапію за допомогою фотонного апарата і фотосенсибілізатора метиленового синього. Вже через 24 години після лікування антибактеріальна фотодинамічна терапія призводила до радикальної елімінації з поверхні рани як грампозитивних (*S. aureus*), так і грамнегативних (*P. aeruginosa*) мікроорганізмів, які застосовувались для інфікування. В контрольних групах без лікування суттєвої елімінації бактерій не відбувалося, мікробна забрудненість знижувалася поступово по мірі загоєння рани і зберігалася аж до 30-ї доби. Зроблено висновок, що фотодинамічна терапія з використанням якості фотосенсибілізатора метиленового синього є ефективним антибактеріальним методом лікування інфікованих штамми патогенних мікроорганізмів променевиx ушкоджень шкіри.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, метиленовий синій, рентгенівське опромінення, щури, променеві ушкодження шкіри, золотистий стафілокок (*S. aureus*), синьогнійна паличка (*P. aeruginosa*).

Однією з важливих проблем радіаційної медицини є лікування місцевих променевиx ушкоджень шкіри, що найчастіше виникають у хворих, які отримують радіаційне опромінення з приводу онкологічного захворювання. Інтенсифікація променевої терапії дозволяє значно підвищувати ефективність протипухлинного лікування, але також підвищує імовірність розвитку побічних ускладнень у вигляді променевиx ушкоджень різних органів і тканин. Найчастіше при променевій терапії страждає шкіра, бо вона є першим бар'єром на шляху іонізуючого випромінювання. Відомо, що дія іонізуючого випромінювання пригнічує як загальний імунітет організму, так і імунорезистентність шкіри [1, 2]. Це зниження імунорезистентності й бар'єрного захисту шкіри створює умови для інфікування променевиx дефектів шкіри при їх виникненні та розвитку гнійно-запальних ускладнень.

Особливою проблемою є розвиток локальної інфекції, яка виникає у променевиx

дефектах шкіри при пошкодженні епідермісу, а саме при вологому (ексудативному) епідерміті і дерматиті, а особливо в променевиx виразках. Встановлено, що мікробна флора променевиx ушкоджень шкіри містить широкий спектр збудників у різних асоціаціях, що, як правило, не є чутливими до більшості антибіотиків [2, 3]. Дослідження видового складу мікрофлори променевиx ушкоджень шкіри показало, що у променевиx виразках більшості хворих присутня монокультура стафілокока та його асоціації з іншими вірулентними мікроорганізмами, зокрема з синьогнійною паличкою [2, 3]. Відомо, що цим мікроорганізмам притаманна поліантибіотикорезистентність, що створює великі труднощі при лікуванні інфікованих ран будь-якої етіології.

У зв'язку з поширенням резистентності до антибіотиків у все більшої кількості мікроорганізмів в останні роки увагу дослідників привертає використання немедикаментозних

© Л.І. Сімонова-Пушкар, Н.І. Скляр, В.З. Гертман та ін., 2015

альтернативних методів лікування інфікованих ран, найбільш перспективним з яких є антибактеріальна фотодинамічна терапія. Антибактеріальну фотодинамічну терапію вже досить успішно застосовують при лікуванні інфікованих ран і виразок нерадіаційного генезу, однак при лікуванні променевих ушкоджень шкіри фотодинамічна терапія як антибактеріальний засіб дотепер не використовувалася [4, 5].

Метою даної роботи стала експериментальна оцінка антибактеріальної ефективності ФДТ при лікуванні бактеріально інфікованих променевих ушкоджень шкіри.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 32 щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 180 – 200 г. При моделюванні місцевих променевих ушкоджень попередньо епільовану ділянку зовнішньої поверхні стегна правої кінцівки піддавали локальному X-опроміненню у дозі 85,0 Гр за допомогою рентгенотерапевтичного апарата TUR-60. При цьому виконували наступні умови: напруга на трубіці $U = 50$ кВ, анодний струм $I = 10$ мА, фільтр 0,6 мм Al. Це відповідало ефективній енергії 18 кеВ.

Тварин утримували в однакових стандартних умовах (їжа та вода *ad libitum*). Умови утримання та поводження зі щурами відповідали вимогам «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» [6]. Усі маніпуляції з тваринами та евтаназію виконували під наркозом, що відповідало вимогам [6] та методичним рекомендаціям [7].

Утримання тварин, інфікування променевих ушкоджень шкіри, процедури фотодинамічної терапії на інфікованих тваринах та забір матеріалу проводили в окремому боксі на базі віварію Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова НАМН України (м. Харків) з дотриманням усіх правил роботи з умовно-патогенними мікроорганізмами, правил асептики і антисептики.

Для більш глибокої інвазії мікробів у підлегли шари шкіри на стадії вологого дерматиту видаляли тонку некротично-геморагічну плівку та проводили інфікування референс-штамами бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, які були одержані з музею живих мікроорганізмів ім. І.І. Мечнікова. Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин про-

водили згідно з нормативними документами [8, 9]. На поверхню місцевого променевого ушкодження шкіри наносили 0,2 мл відповідної мікробної суспензії з концентрацією 5×10^5 мікробних клітин в 1 мл.

Забір матеріалу з об'єкта дослідження проводили за допомогою стерильного ватного тампону. Матеріал з тампону ретельно відмивали в 1 мл стерильного ізотонічного розчину NaCl та готували ряд послідовних 10-кратних розведень. По 0,1 мл з кожного розведення висівали на відповідні для кожного виду мікроорганізмів поживні середовища (для стафілокока – маніт-сольовий агар, для синьогнійної палички – поживний агар). Посіви культивували упродовж 18 год при температурі 37 °С. Ідентифікацію тест-штамів здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями.

Концентрацію мікроорганізмів визначали шляхом підрахунку колонієутворюючих одиниць (КУО) з урахуванням розведення досліджуваного матеріалу. Для зручності одержані результати визначення кількості мікроорганізмів виражали в десяткових логарифмах числа мікроорганізмів на см^2 – $\lg \text{КУО}/\text{см}^2$.

Фотодинамічну терапію здійснювали за допомогою фотонного апарата «Барва-LED/630». Потужність фотонного випромінювання $P = 25$ мВт, довжина хвилі (максимум поглинання випромінювання) 630 – 650 нм. Час опромінення світлом – 30 хв, енергетична експозиція за сеанс – 45 Дж/см². Як фотосенсибілізатор використовували 0,1%-вий водний розчин метиленового синього (*Methylenum coeruleum*). На ранову поверхню місцевого променевого ушкодження наносили фотосенсибілізатор (концентрація метиленової сині – 0,1 %) з експозицією 30 хв.

Мікробіологічний контроль шкіряної поверхні в зоні опромінення здійснювали на 1, 3, 7, 14 та 30-ту добу після інфікування, що відповідало 15, 17, 21, 28 та 44 добі після локального рентгенівського опромінення.

Дослідження проводили на чотирьох групах щурів: 1-ша група – щури з місцевим променевим ушкодженням, інфікованим *S. aureus*, та лікуванням фотодинамічною терапією; 2-га – щури з місцевим променевим ушкодженням, інфікованим *S. aureus* (контроль); 3-тя – щури з місцевим променевим ушкодженням, інфікованим *P. aeruginosa*, та лікуванням фотодинамічною терапією; 4-та –

щури з місцевим променевим ушкодженням, інфікованим *P. aeruginosa* (контроль).

Цифрові дані обробили з використанням методів параметричної та непараметричної статистики [10]. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. В усіх групах піддослідних тварин локальне рентгенівське опромінення ділянки стегна в дозі 85,0 Гр викликало розвиток променевих місцевих ушкоджень шкіри у вигляді сухого та вологого дерматиту з подальшим розвитком на поверхні великої кількості точкових крововиливів.

Мікробіологічні дослідження показали, що у лабораторних тварин 1-ї дослідної групи, які були інфіковані культурою *S. aureus* через добу після інфікування, тобто безпосередньо перед проведенням фотодинамічної терапії, зафіксована значна колонізація поверхні місцевих променевих ушкоджень шкіри тест-штамом стафілокока, що становила у середньому $\lg (7,62 \pm 0,06)$ КУО/см². В контрольній (2-й) групі щільність мікробної колонізації через 24 години після інфікування *S. aureus* була практично однаковою з дослідною групою і не мала статистичних відмінностей (таблиця).

В групах тварин, де інфікуючим агентом була синьогнійна паличка (*P. aeruginosa*), ступінь заселення бактеріями обстеженого біотопу як в дослідній, так і в контрольній групі становив $(5,40 \pm 0,24)$ КУО/см².

Результати мікробіологічних досліджень матеріалу з поверхні місцевих променевих ушкоджень шкіри в групах тварин, яким була проведена антибактеріальна фотодинамічна терапія, показали, що вже через 24 години після лікувальних заходів наставала повна елімінація тест-штаму стафілокока і синьогнійної палички (таблиця). Досягнуті показники зберігались до кінця терміну експерименту (30 діб після інфікування).

В контрольних групах тварин (2-га і 4-та) відзначена спрямованість і виразність змін кількості мікроорганізмів, яка залежала від термінів обстеження.

В групах тварин, яким лікувальні заходи не проводились, показники заселення тест-штамами бактерій обстеженого біотопу в найближчі строки спостереження (через 24 год після фотодинамічної терапії) не відрізнялися від вихідних значень ($p > 0,05$).

У подальші строки по мірі загоєння місцевих променевих ушкоджень і відновлення імунорезистентності організму кіль-

Вплив фотодинамічної терапії (ФДТ) на щільність мікробної колонізації у місцевому променевому ушкодженні шкіри щурів після інфікування S. aureus та P. aeruginosa

Щільність мікробної колонізації, (M ± m) lg КУО/см ² , у терміни спостереження	Група тварин			
	1-ша (n=9) МПУ+інфікування <i>S. aureus</i> + ФДТ	2-га (n=7) МПУ+інфікування <i>S. aureus</i>	3-тя (n=9) МПУ+інфікування <i>P. aeruginosa</i> + ФДТ	4-та (n=7) МПУ+інфікування <i>P. aeruginosa</i>
Через 24 год після інфікування і 15 діб після X-опромінення	7,62±0,03	7,62±0,14	5,40±0,24	5,66±0,41
Через 24 год після лікування ФДТ і 16 діб після X-опромінення	0	7,22±0,23	0	4,79±0,25
3-тя доба після інфікування і 17-та після X-опромінення	0	6,03±0,65*	0	4,57±0,32
7-ма доба після інфікування і 21-ша після X-опромінення	0	6,60±0,25*	0	4,43±0,19
14-та доба після інфікування і 28-ма після X-опромінення	0	6,44±0,41*	0	4,26±0,21*
30-та доба після інфікування і 44-та після X- опромінення	0	6,18±0,27*	0	4,11±0,17*

Примітки: 1. Вірогідно відносно вихідного показника (через 24 год після інфікування).

2. МПУ – місцеве поверхнєве ушкодження.

кість мікроорганізмів у контрольних групах пацієнтів, інфікованих як *S. aureus*, так і *P. aeruginosa*, вірогідно знижувалася на 7, 14 та 30-ту добу. Так, через 3 доби щільність колонізації мікроорганізмами поверхні місцевих променевих ушкоджень в цих групах вірогідно зменшувалась відносно вихідного рівня ($p < 0,05$). Однак щільність колонізації бактеріями *S. aureus* і *P. aeruginosa*, яку фіксували до кінця спостережень у контрольних групах без лікування, залишалася на достатньо високому рівні – $lg(6,03 \pm 0,65)$ КУО/см² у 1-й контрольній групі із стафілококом і $lg(4,57 \pm 0,32)$ КУО/см² у відповідній 4-й групі із синьогнійною паличкою. Ці факти свідчать про продовження інфекційного процесу в зоні місцевих променевих ушкоджень.

Проведені дослідження використання фотодинамічної терапії як антимікробного методу при лікуванні штучно інфікованих променевих ушкоджень шкіри високовірulentними штамами бактерій (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) показали її високу ефективність. Варто відмітити, що використання у даній роботі в якості фотосенсибілізатора метиленового синього сприяло елімінації як грамполозитивних (*S. aureus*), так і грамнегативних (*P. aeruginosa*) бактерій. В інших роботах, в яких використовували фотосенсибілізатори з високим потенціалом фототоксичної дії з класів похідних порфіринів чи фталоціанінів, відзначалася лише переважно загибель грамполозитивних бактерій [11, 12]. Грамнегативні бактерії, згідно даних багатьох дослідників, виявилися резистентними до фотодинамічної дії цих фотосенсибілізаторів [11, 12].

У наших експериментах продемонстровано високий антибактеріальний ефект по відношенню до збудників опортуністичної інфекції у вигляді грамполозитивних і грамнегативних бактерій при дії на них фотодинамічної терапії з використанням фотосенсибілізатора з групи фенотіазинів (метиленового синього).

У зв'язку з цим використання метиленового синього для антибактеріальної фото-

динамічної терапії значно розширює можливості елімінації мікробів, імовірно і антибіотикорезистентних, з поверхні променевих ушкоджень. Перевага методу антибактеріальної фотодинамічної терапії з використанням метиленового синього в якості фотосенсибілізатора полягає перед усім в усуненні необхідності використовувати антибіотикотерапію, яка не є ефективною при інфікуванні антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів. При цьому антибіотикотерапія часто ускладнюється інтоксикацією, уповільненням репаративних процесів. Як показали наші дослідження, використання антибактеріальної фотодинамічної терапії з метиленовим синім приводить до радикальної елімінації як грамполозитивних (*S. aureus*), так і грамнегативних (*P. aeruginosa*) бактерій.

В цілому, антимікробна фотодинамічна терапія з метиленовим синім як фотосенсибілізатором є альтернативою традиційним методам лікування променевих ушкоджень шкіри, оскільки не викликає ускладнень і є доступним і недорогим засобом лікування.

Висновки

1. Використання фотодинамічної терапії з метиленовим синім як фотосенсибілізатором сприяло 100%-вій елімінації з поверхні місцевого променевого ушкодження шкіри як грамполозитивних (*S. aureus*), так і грамнегативних (*P. aeruginosa*) мікроорганізмів.

2. Антимікробну фотодинамічну терапію з використанням як фотосенсибілізатора метиленового синього можна вважати перспективною медичною технологією, альтернативною антибіотикотерапії, для елімінації патогенних мікроорганізмів при лікуванні інфікованих місцевих променевих ушкоджень.

Перспективи подальших досліджень полягають в експериментальному визначенні ефективності фотодинамічної терапії при лікуванні місцевих променевих ушкоджень, інфікованих циркулюючими клінічними штамми антибіотикорезистентних мікроорганізмів.

Література

1. Кузьмина Е.Г. Клинико-морфологические анализы ранних и отдаленных последствий действия радиации на численность и функциональное состояние клеток иммунной системы / Е.Г. Кузьмина, В.Г. Андреев, М.С. Бардычев // Радиация, биология и радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 640–642.

2. Новые подходы в консервативном лечении глубоких поздних лучевых повреждений мягких тканей / В.В. Пасов, О.В. Перехов, Ю.Г. Постанов и др. // Радиация и риск. – 2010. – Т. 19, № 2. – С. 58–64.
3. Методические рекомендации по иммунотерапии при местных лучевых поражениях мягких тканей / Р.И. Атауллаханов, В.В. Пасов, М.С. Бардычев, А.В. Пичугин. – М., 2010. – 16 с.
4. Short-term multimodal phototherapy approach in a diabetic ulcer patient / V. Chandrasekaran, R. Chettri, N. Agrawal, C. Sathyamoorthy // Singapore. Med. J. – 2012. – Vol. 53, № 6. – P. 122–124.
5. Заживление язв, вызванных локальным рентгеновским облучением крыс, с помощью фотодинамической терапии / М.А. Каплан, Р.Г. Никитина, Т.Г. Морозова, В.В. Дрожжина // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2004. – Т. 49, № 3. – С. 28–31.
6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 53 p.
7. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: методичні рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловійов, Н.В. Добреля, О.В. Стефанов // Вісник фармакології та фармакопеї. – 2006. – № 7. – С. 47–60.
8. Стандартизація приготування мікробних суспензій: Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я №163-2006 (Нормативний документ. МОЗ України; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Інформ. лист). – К.: Укрмедпатентінформ, 2006. – 10 с.
9. Баснакьян И.А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами / И.А. Баснакьян. – М.: Медицина, 1992. – С. 29–59.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
11. Странадко Е.Ф. Фотодинамическое воздействие на патогенные микроорганизмы (Современное состояние и проблемы антимикробной фототерапии) / Е.Ф. Странадко, И.Ю. Кулешов, Г.И. Караханов // Лазерная медицина. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 52–56.
12. Микробиологическое обоснование эффективности фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии / О.Е. Шишкина, Л.Ю. Бутакова, Ю.О. Иванченко, С.С. Антонов // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 35–37.

Л.И. Симонова-Пушкарь, Н.И. Скляр, В.З. Гертман, Л.В. Белогурова, А.Т. Гони Симеха
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Исследования проведены на 32 крысах-самцах породы Вистар, которые получали локальное рентгеновское облучение участка кожи внешней поверхности бедра в дозе 85,0 Гр. После развития местного лучевого поражения поверхность раны инфицировали культурами золотистого стафилококка (*S. aureus*) или синегнойной палочки (*P. aeruginosa*). Двум опытным группам крыс через 24 часа после инфицирования проводили антибактериальную фотодинамическую терапию с помощью фотонного аппарата и фотосенсибилизатора метиленового синего. Уже через 24 часа после лечения антибактериальная фотодинамическая терапия приводила к радикальной элиминации с поверхности раны применявшихся для инфицирования как грамположительных (*S. aureus*), так и грамотрицательных (*P. aeruginosa*) микроорганизмов. В контрольных группах без лечения существенной элиминации бактерий не происходило, микробная обсемененность снижалась постепенно по мере заживления раны и сохранялась вплоть до 30 суток. Сделан вывод, что антибактериальная фотодинамическая терапия с использованием в качестве фотосенсибилизатора метиленового синего является эффективным антибактериальным методом лечения инфицированных штаммами патогенных микроорганизмов лучевых повреждений кожи.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, метиленовый синий, рентгеновское облучение, крысы, лучевые повреждения, золотистый стафилококк (*S. aureus*), синегнойная палочка (*P. aeruginosa*).

L.I. Simonova-Pushkar, N.I. Skliar, V.Z. Gertman, L.V. Bilogurova, A.T. Goni Simеха
APPLICATION OF ANTIBACTERIAL FOTODYNAMIC THERAPY AT TREATMENT OF INFECTED
RADIAL DAMAGES OF SKIN IN EXPERIMENT

The study was performed on 32 Wistar male rats. All animals received a local X-ray irradiation of the skin area of outer thigh at a dose of 85.0 Gy. After developing of radiation skin damage the wound surface was infected with cultures of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Two experimental groups of rats at 24 hours after infection was performed antimicrobial photodynamic therapy (APDT)

using a photonic device and a photosensitizer methylene blue. It is shown that APDT already 24 hours after treatment resulted in the radical elimination with the wound surface applied to microbial infection as gram-positive (*S. aureus*), and gram-negative (*P. aeruginosa*). In the control groups without treatment substantial elimination of bacteria did not occur, the microbial contamination is gradually decreased as wound healing and persisted until 30 days. APDT using methylene blue as a photosensitizer is effective antibacterial treatment of infected skin radiation damages.

Key words: *photodynamic therapy, methylene blue, X-ray irradiation, rats, radiation damage, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa.*

Поступила 19.08.15

УДК 616.35.014.3/4

Н.В. Черкова

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

ДИНАМИКА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ УДАЛЕННОГО ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДОВ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Изучали процессы регенерации ткани печени у опытных животных с помощью монополярного электрода и ультразвукового скальпеля в течение 1, 3, 7, 14 и 30-х суток после холецистэктомии. Установили, что ультразвук по сравнению с электрокоагуляцией оказывает более щадящее действие на органы, что предупреждает некроз тканей, повреждение мелких кровеносных сосудов и внепеченочных желчных путей.

Ключевые слова: гемостаз, монополярный электрод, печень, ультразвуковой скальпель.

Анатомическая и физиологическая взаимосвязь желчного пузыря и печени обуславливает вовлечение последней в патологический процесс, в связи с чем ухудшаются результаты хирургического лечения острого и хронического холецистита. Следовательно, выявление изменений в печени и их целенаправленная коррекция являются необходимым условием эффективного лечения больных с желчнокаменной болезнью [1–5].

В клинической гепатологии для оценки морфологического и функционального состояния паренхимы печени применяют различные методы. Наиболее объективным методом, отражающим состояние печени, является гистологическое исследование ткани органа [2, 4, 6–8].

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 30 кроликах породы шиншилла массой 3,0–3,5 кг. Животные оперированы под внутривенным тиопенталовым наркозом. После выполнения срединной лапаротомии им произведена холецистэктомия. В зависимости от способа отсечения желчного пузыря и метода гемостаза все животные разделены на две группы по 15 кроликов в каждой: 1-я группа – с помощью монополярного электрода, и 2-я – ультразвуковым скальпелем (УЗС).

Приготовление гистологических препаратов проводилось по общепринятой методике фиксации в 10%-ном формалине, заливки в парафин, окраске срезов по ван Гизону и гематоксилин-эозином. Для полу-

чения сведений о каждой стадии ответной реакции тканей ложа удаленного желчного пузыря обе группы животных исследовали на 1, 3, 7, 14 и 30-е сутки.

Результаты и их обсуждение. В течение первых суток в ложе удаленного желчного пузыря у животных 1-й группы при электровоздействии монополярного электрода определялись коагуляционные некрозы, которые имели сливной характер; некрозы преобладали над дистрофией, преимущественно гидропической и баллонной. В прилегающих к зоне воздействия гепатоцитах наблюдался полиморфизм клеток и ядер. Балочное строение долек нарушено. Непосредственно в зоне воздействия отмечались деструкция желчных капилляров с развитием внеклеточного холестаза, расширение синусоидов, развитие внутريدольковых геморрагий, занимающих до 50 % части долек. Реакция сосудов на альтерацию проявлялась спазмом артериол, в просвете которых обнаруживались единичные микротромбы. Отмечалась выраженная деструкция коллагеновых волокон капсулы печени. Реакция клеток ретикулоэндотелиальной системы отсутствовала.

Реакция тканей ложа удаленного желчного пузыря у животных 2-й группы имела следующие отличия: в зонах воздействия УЗС в гепатоцитах преобладала дистрофия над некрозом, который носил очаговый характер. Цитолитические проявления были выражены умеренно, глубина их была значительно меньше, чем у животных 1-й группы. Балочное

© Н.В. Черкова, 2015

строение долек нарушено вследствие дистрофических нарушений в гепатоцитах, при этом внеклеточный холестаз отмечался только в области капсулы, что косвенно свидетельствует о минимальной деструкции желчных капилляров. Расширения синусоидов, внутريدольковых геморрагий не наблюдалось. В просвете артериол микротромбы обнаруживались гораздо чаще и в большем объеме, чем к просвету и длине артериолы, обнаруживаемым у животных 1-й группы. Деструкция коллагеновых волокон выражена умеренно. Реакция клеток ретикулоэндотелиальной системы также отсутствовала (табл. 1).

Таблица 1. Характер и сроки тканевой реакции в зависимости от способа удаления желчного пузыря

Способ удаления желчного пузыря	Сроки тканевой реакции, сутки		
	некроз	начало регенерации	формирование рубца
Холецистэктомия монополярным электродом	3–5	14	30
Холецистэктомия ультразвуковым скальпелем	1–3	7	14

Исследование тканей ложа удаленного желчного пузыря на 3-и и 7-е сутки после холецистэктомии и обработки ложа указанными способами проводились с целью изучения экссудативных проявлений, реакции сосудов и стромы печени, срока появления репаративных процессов.

Выявлено, что в каждой группе имелись различия по степени выраженности экссудативных проявлений и сроку их регрессии. У животных 1-й группы наблюдались экссудативные проявления в виде расширения синусоидов с выходом лимфоцитов и макрофагов в пересинусоидальное пространство, местами цепочки лимфоцитов занимали по длине до 1/2 дольки. Плотность инфильтрата вокруг портальных трактов значительно возросла, в единичных случаях инфильтрат выходил за пределы пограничной пластинки.

К 7-м суткам внутريدольковые и перипортальные инфильтраты уменьшились и по размерам, и по плотности, в них увеличилось число макрофагов, особенно в зонах геморрагий, стали обнаруживаться фибробласты. Пролиферация эпителиоцитов и ретикулоцитов определялась непосредственно в зоне воздействия. Синусоиды приобрели обычные размеры.

У животных 2-й группы на 3-и сутки в ложе удаленного желчного пузыря определялись следующие экссудативные прояв-

ления: дистрофия гепатоцитов обнаруживалась только в зоне воздействия, балочное строение долек расценивалось как нормальное. Портальные инфильтраты не выходили за пределы пограничной пластинки, и плотность их была значительно слабее, чем у животных 1-й группы. Синусоиды были расширены непосредственно в зоне воздействия. Пролиферация эндотелиоцитов и клеток Купфера была аналогична таковой у животных 1-й группы.

К 7-м суткам у животных 2-й группы полностью восстановилось балочное строение дольки, размеры синусоидов уменьшились до нормальных. Исчезли и портальные инфильтраты. На месте повреждения кап-

сулы печени наблюдалось преобладание фиброцитов над фибробластами с формированием коллагеновых волокон, что косвенно может подтверждать начало репаративных процессов.

Изучение состояния тканей ложа удаленного желчного пузыря на 14-е и 30-е сутки после холецистэктомии у животных обеих групп проводилось с целью установить характер и сроки репарации. К 14-м суткам у животных 1-й группы в зоне воздействия восстановилось балочное строение долек, исчезли портальные и перипортальные инфильтраты, состояние сосудистого русла (артериолы, вены, синусоиды) восстановилось до нормальных, фибробласты преобладали в зоне деструкции капсулы печени, фиброциты в них располагались группами с признаками коллагенообразования.

У животных 2-й группы к этому сроку изменения касались только зоны повреждения капсулы, фибробласты и лимфоциты обнаруживались в единичном количестве, имелись фиброциты с формированием коллагеновых волокон, что дает возможность сделать заключение о наступлении фазы завершения регенерации и формирования соединительнотканного рубца. Расположение волокон в соединительнотканном рубце рыхлое, что свидетельствует о неглубоком некрозе тканей (табл. 2).

Таблица 2. Оценка морфологических проявлений репаративных процессов

Способ удаления желчного пузыря	Сроки репаративных процессов, сутки	
	холестаза	восстановление капсулы печени
Холецистэктомия монополярным электродом	1–3	14–30
Холецистэктомия ультразвуковым скальпелем	1	3–14

На 30-е сутки эксперимента у животных 2-й группы в ложе удаленного желчного пузыря изменений не обнаруживалось, капсула печени на всем протяжении органа была одинаковой. У животных 1-й группы только к 30-м суткам произошло формирование соединительнотканного рубца, причем плотное расположение волокон свидетельствует о большем повреждении по сравнению со 2-й группой.

Таким образом, в 1-е сутки у животных 2-й группы в зонах воздействия УЗС некроз был минимально выражен и носил очаговый характер; балочное строение долек было нарушено вследствие дистрофических изменений в гепатоцитах, при этом внеклеточный холестаза отмечался только в области капсулы, что косвенно свидетельствует о минимальной деструкции желчных капилляров по сравнению с животными 1-й группы, у которых в зонах воздействия биполярного электрода некрозы имели сливной характер, преобладали над дистрофией. К 7-м суткам некротические изменения паренхимы печени в зоне воздействия УЗС отсутствовали, к 14-м суткам отмечалось полное восстановление капсулы печени, в то время как в зоне воздействия электрокоагулятора к 7-м суткам сохранялся

некроз тканей, а к 14-м суткам отмечались начальные проявления регенеративных процессов ткани печени.

Выводы

1. Использование ультразвукового скальпеля при холецистэктомии в сравнении с воздействием электрокоагуляции является наименее травматичным для ткани печени, вызывая минимальное воспаление паренхимы печени как ответ на альтерацию, способствует более быстрому восстановлению клеточной структуры печени и ускоренному завершению фазы регенерации и формирования соединительнотканного рубца.

2. При использовании ультразвукового скальпеля имеются свои особенности, термическое повреждение тканей меньше, чем при высокочастотном электрохирургическом воздействии. Морфологические изменения носят ограниченный характер, и не наблюдается тенденции к распространению термических повреждений вне зоны непосредственного приложения энергии. Исключаются нежелательные поражения тканей вследствие эффектов отклонения тока, наблюдаемые при монополярной электрохирургической диссекции и коагуляции.

Литература

1. Желчнокаменная болезнь: современные возможности хирургического лечения (обзор литературы) / А.В. Гейниц, А.В. Максименков, О.В. Саакян, А.Р. Яфаров // *Лазерная медицина*. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 49–59.
2. *Баев Д.А.* Особенности морфологических изменений тканей после воздействия разных видов энергии / Д.А. Баев, М.В. Тимербулатов // *НАУЧНЫЙ ПРОРЫВ* – 2011: матер. 10-й юбилейной Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан, посвященной году укрепления межнационального согласия. – Уфа, 2011. – С. 4–5.
3. Выбор оптимального метода диссекции и рассечения тканей в абдоминальной хирургии / М.В. Тимербулатов, Д.А. Баев, Т.Н. Хафизов, А.Б. Имаев // *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 26.
4. *Бондаревский И.Я.* Аргонусиленная коагуляция и высокоинтенсивное лазерное излучение в хирургии печени (экспериментальное исследование) / И.Я. Бондаревский, Д.Е. Гринчий // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 10 (ч. 3). – С. 485–487.
5. *Александров С.В.* Результаты экспериментального исследования коагуляционных свойств высокоэнергетического импульсного лазерного излучения при воздействии на ткань печени / С.В. Александров, Т.Э. Владимирская // *Новости хирургии*. – 2011. – № 3. – С. 9–15.
6. Safety measures during cholecystectomy: results of a nationwide survey / K.T. Buddingh, H.S. Hofker, H.O. Cate Hoedemaker, et al. // *World J. Surg.* – 2011. – № 35 (6). – P. 1235–1241.

7. Masayuki Ohta. Operative timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in a Japanese Institute / Masayuki Ohta, Yukio Iwashita, Kazuhiro Yada // JSLS. – 2012. – № 16 (1). – P. 65–70.

8. Gertsch P. Initial experience with the harmonic scalpel in liver surgery / P. Gertsch, A. Pelloni, A. Guerra // Hepatogastroenterol. – 2011. – Vol. 47. – № 33. – P. 763–766.

Н.В. Черкова

ДИНАМІКА ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ ВИДАЛЕНОГО ЖОВЧНОГО МІХУРА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕТОДІВ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Вивчали процеси регенерації тканини печінки у піддослідних тварин за допомогою монополярного електрода та ультразвукового скальпеля протягом 1, 3, 7, 14 та 30 діб після холецистектомії. Встановили, що ультразвук у порівнянні з електрокоагуляцією має більш щадну дію на органи, що попереджує некроз тканин, пошкодження дрібних кровоносних судин і позапечінкових жовчних шляхів.

Ключові слова: гемостаз, монополярний електрод, печінка, ультразвуковий скальпель.

N.V. Cherkova

DYNAMICS OF HISTOLOGICAL CHANGES OF THE LIVER PARENCHYMA DEPENDING ON THE METHODS OF CHOLECYSTECTOMY IN EXPERIMENT

At experimental animals studied the processes of regeneration of liver tissue during cholecystectomy using a monopolar electrode and the ultrasonic scalpel on 1, 3, 7, 14 and 30th days after cholecystectomy. It is found that ultrasound compared to electrocoagulation, exerts a sparing effect on organs that prevents tissue necrosis, damage of small blood vessels and the extrahepatic biliary tract.

Key words: hemostasis, monopolar electrode, liver, ultrasonic scalpel.

Поступила 25.08.15.

УДК 612.172.2/4.084

Н.А. Чиж

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

СПОСОБЫ РЕГИСТРАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММ У КРЫС ДЛЯ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Для точной интерпретации результатов анализа variability сердечного ритма у крыс важна правильная регистрация электрокардиограмм (ЭКГ). Нами были разработаны способы регистрации ЭКГ у крыс, находящихся в состоянии, приближенном к свободному поведению. Способ I заключался в подкожной имплантации электродов от дистальных отделов конечностей к межлопаточной области, в которой расположена «фишка» – устройство для подключения электродов к электрокардиографическому кабелю. При проведении экспериментов на большом количестве животных предлагается использовать способ II. Данный способ заключался в том, что для снижения болевого синдрома животным на коже дистальных отделов конечностей предварительно устанавливали «электроды-кольца». Для свободного перемещения крыс при записи ЭКГ было изготовлено устройство, позволяющее передавать сигнал от электродов к кабелю кардиографа.

Ключевые слова: *variability сердечного ритма, крыса, электрокардиограмма.*

Оценка функционального состояния животных является неотъемлемой частью экспериментальных исследований. В настоящее время с этой целью используют анализ variability сердечного ритма (ВСР), который представляет собой уникальный незаменимый метод точной количественной оценки вегетативной функции в экспериментальных условиях [1, 2].

Для корректной интерпретации результатов важно соблюдать правила регистрации электрокардиограмм (ЭКГ) у крыс, в частности, это создание условий, при которых животное находится в стационарном состоянии. Определенные трудности возникают при фиксации животных и наложении электродов (зажимов, манжет), поскольку эти манипуляции вызывают у них дополнительный стресс и дискомфорт [3, 4]. В связи с этим полученные показатели ЭКГ для анализа ВСР не всегда достоверны.

В настоящее время иммобилизация животного путем введения наркоза для данного метода не приемлема. Использование специальных клеток-пеналов или туннелей, в которых животные обездвижены и жестко фиксированы в определенном положении, также приводит к иммобилизационному

стрессу [5], за исключением тех случаев, когда такие воздействия предусмотрены задачами эксперимента.

Во избежание технических наводок и эмоционального стресса под кожу мелким млекопитающим имплантируют электроды небольшого размера [6] и записывают ЭКГ в условиях свободного поведения по беспроводной связи. Однако далеко не все экспериментальные лаборатории могут применять такое дорогостоящее оборудование.

Целью данного исследования явилась разработка способов регистрации ЭКГ у крыс в состоянии, приближенном к свободному поведению.

Материал и методы. Работа выполнена на 55 крысах-самцах линии Вистар массой 200–350 г в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в Хельсинской декларации и «Законі України про захист тварин від жорстокого поводження» от 15.12.09 № 1759. Методики утверждены комиссией по биоэтике в Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины.

Электрокардиографические исследования проводили на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр 8/В» («НейроСофт», Россия) с использованием программного обеспечения «Поли-Спектр-Ритм» в трех

© Н.А. Чиж, 2015

стандартных I, II, III и трех дополнительных avL , avR и avF отведениях.

Результаты

Способ I. Для обеспечения максимально возможного комфорта животного «фишку» (устройство для подключения электродов к электрокардиографическому кабелю) фиксировали в межлопаточной области, а электроды проводили подкожно.

«Фишка» состоит из 4-контактного разъема для питания (P4 power connector – 4-pin Molex 39-29-9042 ATX 12V), который помещен в корпусную пластиковую деталь размером 15x15x10 мм, имеющую отверстия по боковым поверхностям для фиксации к коже. К контактам припаивали четыре многожильных изолированных посеребренных провода МС 1613 с залуженными концами длиной 5–7 мм, которые выполняют функцию электродов. Провода располагали таким образом, чтобы со стороны замка к разъему можно было припаять два коротких провода длиной ≈ 60 мм для подведения к передним конечностям, а с противоположной стороны – два длинных провода длиной ≈ 130 мм для фиксации к задним конечностям (рис. 1, а). С целью лучшей изоляции и фиксации «фишку» заливали парафином. Для более мелких животных можно использовать корпусную деталь меньшего размера и разъем Micro Fit MF 3–4МА.

Оперативное вмешательство проводили под ингаляционным наркозом. Подготовка операционного поля включала удаление шерстяного покрова и обработку кожи этиловым спиртом (70°) в межлопаточной и поясничной областях, а также в дистальных отделах наружных поверхностей передних и задних конечностей. Стерильной инъекционной иглой для шприцев 16x90 с введенным в нее мандреном туннелировали подкожный слой от поясничной до межлопаточной области. Мандрен извлекали и в отверстие со стороны вершины иглы вводили конец одного из длинных проводов, используя при этом в качестве катетера иглу. При появлении конца провода в канюле извлекали иглу и подтягивали «фишку» за провод. Ввиду ограниченной длины иглы (90 мм) поясничная область была промежуточной зоной для подкожного подведения электродов к задним конечностям (рис. 1, б). Затем такой же иглой формировали подкожный туннель от наружной поверхности одной из задних конечностей до поясничной области. При необ-

ходимости провод укорачивали до такой длины, чтобы при расправлении кожи электрод был полностью погружен под кожу. К другой нижней конечности электрод подводили аналогичным способом.

После подведения электродов к задним конечностям «фишку» фиксировали к коже межлопаточной области двумя узловыми швами атравматической проленовой нитью 1.0 с иглой TP-1 65 мм 1/2 (Ethicon, США) со стороны, противоположной замку разъема. Для профилактики некроза кожи в этой зоне необходимо обеспечить свободную фиксацию «фишки» и исключить пережатие кожных покровов.

Подкожную имплантацию электродов к дистальным отделам передних конечностей осуществляли аналогичным способом (рис. 1, в). На последнем этапе «фишку» фиксировали двумя узловыми швами к коже шеи со стороны замка разъема (рис. 1, г). Длительность операции по имплантации «фишки» составляла 30–40 мин.

Для удобства подключения проводов к стандартному шлейфу электрокардиографа был изготовлен кабель 1, к одному концу которого крепилась монтажная планка с хо-

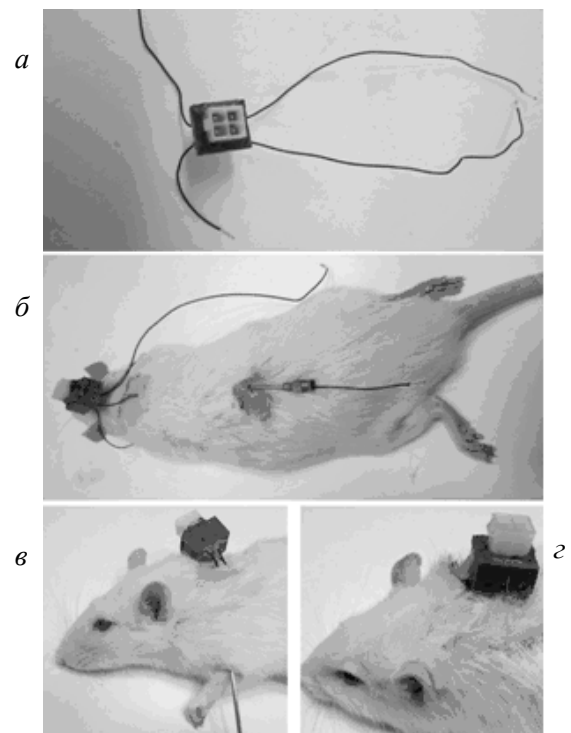


Рис. 1. Имплантация «фишки» в межлопаточную область крысы: а – «фишка» (вид сверху); б – подкожное подведение провода к задней конечности; в – подкожное подведение провода к передней конечности; г – имплантированная «фишка»

рошо фиксированными четырьмя маркированными гнездами типа банан (4 мм R1-22-B), к другому – разъем в виде гнезда IDE (ATA) Molex (рис. 2, *а*).

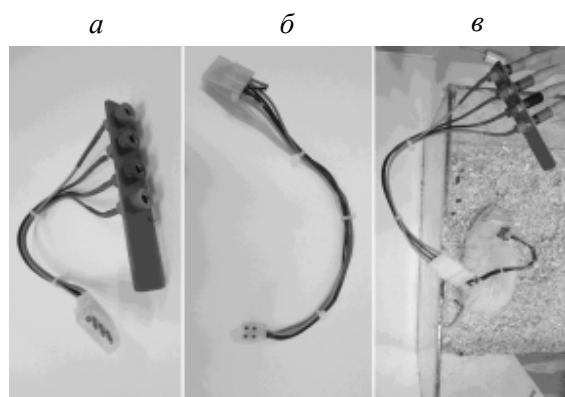


Рис. 2. Регистрация ЭКГ у крысы с помощью способа I:
а – кабель 1; *б* – кабель 2; *в* – крыса в аквариуме

Для подключения кабеля 1 к «фишке» использовали кабель 2, на одном конце которого находилась ответная часть – штекер IDE (ATA) Molex, а на противоположном – разъем для «фишки» 4-pin Molex 39-01-2040 ATX 12V (рис. 2, *б*). Следует обращать внимание на правильное расположение проводов по всем кабелям в соответствии с электрокардиографическими правилами.

К «фишке» подсоединяли кабель 2, крысу помещали в аквариум, а затем кабель 2 подсоединяли к кабелю 1, предварительно подключенному к шлейфу электрокардиографа. После записи ЭКГ кабели отсоединяли в обратной последовательности (рис. 2, *в*).

С помощью данного способа можно записывать ЭКГ от 5 мин до нескольких часов. В данном эксперименте срок наблюдения за животными составлял 60 суток, при этом амплитуда зубцов по всем отведениям не снижалась, поэтому была произведена правильная автоматическая расстановка RR-интервалов. Электрокардиограммы у крыс регистрировали каждые 7 суток в течение 5 мин.

Способ II. Для регистрации ЭКГ у большого количества экспериментальных животных предлагается использовать более простой способ. С целью снижения болевого синдрома у крыс в дистальных отделах наружных поверхностей передних и задних конечностей путем сквозного прокалывания складки кожи (по типу пирсинга) устанавливали «электроды-кольца» из медицинской стали диаметром 8 мм и толщиной 0,7 мм.

Для свободного перемещения животного использовали специально смонтированное устройство с использованием ваги [7], которая представляет собой H-образный эластичкий каркас, изготовленный из пластиковых кабельных стяжек 80x2,5 мм. Это обеспечивает высокую эластичность и подвижность устройства. К концам поперечных стяжек прикрепляли четыре провода, на одном их конце припаивали разъем в виде штекера IDE (ATA) Molex, на другом – четыре упругих металлических стержня с зажимами «крокодил» AG-110A-C (рис. 3, *а*).

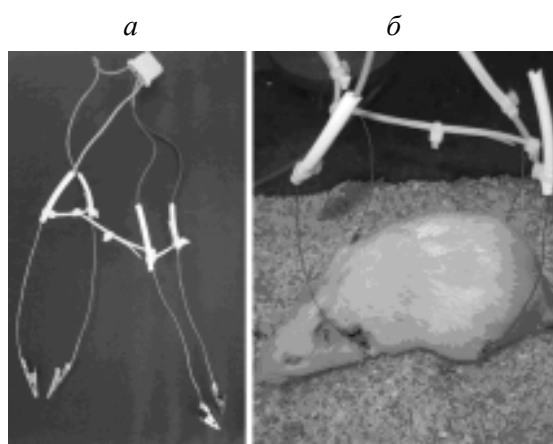


Рис. 3. Регистрация ЭКГ у крысы с помощью способа II:
а – устройство для записи ЭКГ с помощью ваги; *б* – крыса в аквариуме

Для регистрации ЭКГ зажимы фиксировали к «кольцам-электродам» и крысу помещали в аквариум (рис. 3, *б*). Разъем в виде штекера IDE (ATA) Molex подсоединяли к ответной части кабеля 1, предварительно подключенного к шлейфу электрокардиографа. Пример записи ЭКГ представлен на рис. 4.

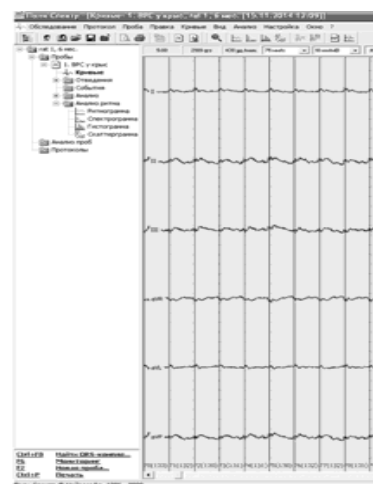


Рис. 4. Пример регистрации ЭКГ крысы для анализа ВСР

Данная методика позволяет проводить запись ЭКГ без объемных оперативных вмешательств и значительных материальных затрат. «Кольца-электроды» на конечностях животного снижают болевые ощущения, а вага не стесняет движения и дает возможность регистрировать ЭКГ без фиксации. Срок наблюдения составил 60 суток.

Таким образом, с помощью представленных способов регистрации ЭКГ можно получать достоверные данные для анализа вариабельности сердечного ритма. При небольшой себестоимости разработанные способы позволяют проводить запись ЭКГ в условно свободном поведении мелких млекопитающих при длительном сроке наблюдений.

Литература

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др. // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
2. *Беляков В.И.* Кардиореспираторная функция в условиях электрического и химического (L-глутаматом) раздражения фастигиального ядра мозжечка у крысы / В.И. Беляков, Т.А. Пирожкова, Е.В. Мочайкина // Вестник СамГУ. – Естественно-научная серия. – 2007. – Т. 58, № 8. – С. 30–38.
3. *Курьянова Е.В.* Спектральные характеристики сердечного ритма наркотизированных крыс при рефлекторной стимуляции симпатoadреналовых и парасимпатических влияний / Е.В. Курьянова // Тез. докл. IV Всерос. симпозиума. – Ижевск: УдГУ, 2008. – С. 174–177.
4. *Советов В.М.* Театральные куклы: Технология изготовления / В.М. Советов. – СПб.: ГАТИ, 2007. – 192 с.
5. *Яблучанский Н.И.* Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.
6. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid / P. Pereira-Junior, M. Maracolo, P. Rodrigues, et al. // Anais da Academia Brasileira de Ciencias. – 2010. – Vol. 82, № 2. – P. 431–437.
7. Autonomic deficit not the cause of death in West Nile virus neurological disease / H. Wang, V. Siddharthan, J. Hall, et al. // Clin. Auton. Res. – 2014. – Vol. 24. – P. 15–23.

М.О. Чиж

СПОСОБИ РЕЄСТРАЦІЇ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМ У ЩУРІВ ДЛЯ АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Для точної інтерпретації результатів аналізу варіабельності сердечного ритму у щурів важлива правильна реєстрація електрокардіограм (ЕКГ). Нами були розроблені способи реєстрації ЕКГ у щурів, що знаходяться в стані, наближеному до вільної поведінки. Спосіб I полягав у підшкірній імплантації електродів від дистальних відділів кінцівок до міжлопаткової ділянки, в якій розташована «фішка» – пристрій для підключення електродів до електрокардіографічного кабелю. При проведенні експериментів на великій кількості тварин пропонується використовувати спосіб II. Даний спосіб полягає в тому, що для зниження більового синдрому тваринам на шкірі дистальних відділів кінцівок заздалегідь встановлювали «електроди-кільця». Для вільного переміщення щурів під час запису ЕКГ був виготовлений пристрій, що дозволяє передавати сигнал від електродів до кабелю кардіографа.

Ключові слова: *варіабельність серцевого ритму, щур, електрокардіограма.*

М.О. Chizh

WAYS OF REGISTERING ELECTROCARDIOGRAMS IN RATS FOR ANALYZING HEART RATE VARIABILITY

To correct interpret the results of analysis of heart rate variability in rats the proper recording of electrocardiograms (ECG) is important. The research aim was elaborated the ways of registering ECG in rats being in the state close to free behavior. The way 1 consisted in subcutaneous implantation of electrodes from distal zones of limbs to interscapular region where in the «clue» is located the device for linking-up the electrodes to electrocardiographic cable. When performing the experiments in a big number of animals it is supposed to use the way 2. This method consisted in the fact that to reduce pain syndrome the animals were pre-set with «electrode rings» in the skin of distal parts of limbs. To provide free movement to rats when recording the ECG there was designed the apparatus enabling the transfer of the signal from electrodes to cardiograph cable.

Key words: *heart rate variability, rat, electrocardiogram.*

Поступила 26.08.15

ТЕРАПІЯ

УДК 612.017.1-02:616.24-002.2-007.272-053-085.246.2

*С.М. Андрейчин, С.В. Лотоцька**ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»***ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ З ХОЗЛ
РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ**

Наведено результати дослідження показників імунологічного статусу у хворих на ХОЗЛ до та після лікування. Захворювання супроводжується зростанням рівня про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦІК і IgE та зменшенням активності лізоциму в сироватці крові. Відзначено позитивний вплив ентеросорбції на фоні базисної терапії хворих на ХОЗЛ, про що свідчить зниження про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦІК, IgE та підвищення лізоциму. При проведенні порівняльного аналізу двох сорбентів встановлено, що більш ефективним був вуглецевий сорбент.

Ключові слова: ХОЗЛ, імунологічний статус, карболайн, ентеросгель.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є досить поширеним у світі і в Україні. Воно значно знижує якість життя пацієнтів і часто є однією з основних причин непрацездатності й інвалідності [1].

Одним із провідних факторів розвитку хронічного запального процесу як у легенях, так і у бронхах, що притаманний ХОЗЛ, є імунологічний дисбаланс цитокінів і запальних медіаторів на різних етапах патологічного процесу. Вони є маркерами стану імунної відповіді, дають інформацію щодо ризику розвитку, діагностики та моніторингу прогресування, прогнозування та ускладнення захворювання [2].

На даний час вважається загальноновизнаним, що імунна система відіграє важливу роль у підтриманні структурного та функціонального гомеостазу організму. При патологічних зсувах останнього у хворих з'являється синдром імуноксикозу різного ступеня вираженості [3], про який можна судити за показниками неспецифічної резистентності організму (рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і лізоциму в сироватці крові) та концентрацією імуноглобулінів класу Е (IgE).

Ідентифікація запальних медіаторів і зрозуміння їх взаємодії можуть сприяти

© С.М. Андрейчин, С.В. Лотоцька, 2015

розробці нових стратегій лікування цього тяжкого захворювання [4].

Однією з проблем ХОЗЛ є труднощі лікування. Поступове погіршення функції легень і розвиток супутніх захворювань можна очікувати навіть на тлі оптимальної терапії ХОЗЛ. Досить часто традиційне лікування не виправляє, а посилює імунну недостатність. Це призводить до призначення нових комбінацій антибактеріальних засобів, які часто ще більше пригнічують і без того ослаблену імунну реактивність [5]. На думку деяких лікарів, при клінічних дослідженнях та підборі медичних препаратів необхідно враховувати вік хворого та наявність супутньої патології. Тому особливу увагу в гериатричній практиці слід надавати малотоксичним високоефективним лікарським препаратам, зручним і простим у використанні [6]. До таких препаратів можна віднести ентеросорбенти (ЕС) з різним механізмом впливу на організм. Значного поширення серед ЕС отримав кремнійорганічний препарат «Ентеросгель», що має ряд переваг у порівнянні з іншими сорбентами. Численні дослідження вказують на його високу ефективність, вибірковість адсорбції (зв'язує і виводить лише токсичні метаболіти та патогенну мікрофлору) і безпеку. Препарат має

пористу глобулярну структуру (подібно до губки) з порами, розмір яких (в основному мезопори) дозволяє адсорбувати середньомолекулярні токсичні метаболіти з молекулярною масою 70–1000 Да. Речовини, що мають молекулярну масу менше 60–70 Да (іони металів, мінеральні солі, електроліти), препарат практично не пов'язує [7, 8].

Багаторічне вивчення медико-біологічних механізмів дії ЕС дозволило прийти до висновку, що на особливу увагу заслуговують також вуглецеві ЕС, насамперед, гранульовані, що складаються з вуглецевих волокон АУТ-М з питомою поверхнею пор близько 2000–2500 м²/г, а саме вуглецевий ентеросорбент ІV покоління Карболайн [9].

З урахуванням викладеного і була визначена мета дослідження – вивчити функціональний стан імунної системи та рівень цитокінів у хворих на ХОЗЛ з урахуванням їх віку при включенні в комплексну терапію захворювання кремнійорганічного або вуглецевого ентеросорбенту.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 154 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, серед них 100 (65 %) чоловіків і 54 (35 %) жінки. Середній вік пацієнтів складав (58,62±0,96) року.

Для встановлення діагнозу використовували рекомендації Адаптованої клінічної настанови «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013) [10, 11].

Обстежувані були розділені на дві групи: 1-шу склали хворі 30–59 років, 2-гу – старше 60 років. В 1-й групі було 90 осіб зрілого і середнього віку (з них по 30 пацієнтів лікувалося лише базисною терапією (БТ), БТ і ентеросгелем та БТ і карболайном); у 2-й групі – 64 хворих похилого та старечого (з них лише БТ лікувався 21 пацієнт, БТ і ентеросгелем – 22 та БТ і карболайном – 21). Контрольну групу склали 20 здорових людей, порівнянних за віком і статтю.

Пацієнтам проводилося диференційоване лікування. Серед 51 хворого, які одержували лише БТ, 6 було зрілого віку, 24 – середнього, 14 – похилого, 7 – старечого. Інші 52 особи окрім БТ додатково отримували перорально по 1 столовій ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 або через 2 години після прий-

мання їжі та медикаментозних засобів кремнійорганічний ЕС «Ентеросгель» у вигляді гелю (8 осіб зрілого віку, 22 – середнього, 18 – похилого, 4 – старечого). Ще 51 пацієнт окрім БТ додатково отримував перорально по 1 чайній ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 або через 2 години після приймання їжі та медикаментозних засобів вуглецевий ентеросорбент ІV покоління Карболайн у вигляді дрібних гранул (9 – зрілого, 21 – середнього, 17 – похилого, 4 – старечого).

Імунологічне обстеження включало визначення вмісту в сироватці крові ЦІК, лізоциму та ІgЕ. Кількість ЦІК визначали загальноприйнятим методом преципітації великоглобулярних імунних комплексів, які знаходяться в сироватці крові, високомолекулярним поліетиленгліколем з наступною оцінкою результатів прямою спектрофотометрією при довжині хвилі 450 нм [12]. Визначення активності лізоциму сироватки крові проводили турбідиметричним методом кількісного визначення лізоциму з використанням спектрофотометра СФ-4 [13]. Вміст загального ІgЕ досліджували за допомогою імуноферментного методу [14].

Рівень ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-10 визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника. Кількість цитокінів (в пг/мл) розраховували побудовою калібрувальної кривої за допомогою спеціальної комп'ютерної програми.

Оцінку достовірності відмінностей між групами проводили із застосуванням непараметричного методу за U-критерієм Уїлкоксона (Уїтні–Манна). Отримані дані статистично обробили [15].

Результати та їх обговорення. Аналіз показників імунологічної системи у хворих на ХОЗЛ в період загострення показав включення останньої в системну відповідь, що проявлялася зростанням як про-, так і протизапальних цитокінів, концентрації ЦІК, ІgЕ та спаданням рівня лізоциму в сироватці крові пацієнтів усіх груп. Прояви були більш інтенсивними при зростанні віку пацієнтів.

Результати спостережень свідчать, що призначення ЕС на тлі БТ сприяє зменшенню виявів ендотоксикозу, що підтверджено зниженням про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦІК, ІgЕ та підвищенням лізоциму.

Згідно з даними табл. 1, в 1-й групі після проведення БТ вміст ІЛ-1β зменшився в

Таблиця 1. Показники імунологічного статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після лікування, ($M \pm m$) пг/кг

Показник		1-ша група	2-га група	Контроль (n = 20)
ІЛ-1 β	До лікування	14,37 \pm 0,96*	27,02 \pm 1,21*	1,39 \pm 0,14
	Після лікування БТ	11,00 \pm 1,36*	15,65 \pm 1,31*	
	p ₁	>0,05	>0,001	
	Після лікування БТ + ентеросгель	7,29 \pm 0,89*	10,25 \pm 0,86*	
	p ₁	<0,001	<0,001	
	Після лікування БТ + карболайн	5,87 \pm 0,83*	9,62 \pm 0,99*	
p ₁	<0,001	<0,001		
ІЛ-10	До лікування	21,83 \pm 2,42*	12,65 \pm 0,78*	4,69 \pm 0,62
	Після лікування БТ	14,76 \pm 1,54*	11,42 \pm 0,84*	
	p ₁	<0,05	>0,05	
	Після лікування БТ + ентеросгель	12,20 \pm 1,50*	10,57 \pm 1,07*	
	p ₁	<0,05	<0,05	
	Після лікування БТ + карболайн	8,97 \pm 1,09*	10,45 \pm 1,06*	
p ₁	<0,001	<0,05		
ФНП- α	До лікування	11,07 \pm 0,57*	19,51 \pm 1,08*	4,27 \pm 0,81
	Після лікування БТ	10,23 \pm 0,96*	13,00 \pm 1,28*	
	p ₁	>0,05	<0,001	
	Після лікування БТ + ентеросгель	7,83 \pm 0,53*	10,07 \pm 1,04*	
	p ₁	<0,01	<0,001	
	Після лікування БТ + карболайн	6,45 \pm 0,64*	9,39 \pm 1,15*	
p ₁	<0,001	<0,001		

Примітки: 1. БТ – базисна терапія.

2. * p < 0,05–0,001.

3. p₁ – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування.

Тут і в табл. 2.

1,3 раза, то після приєднання ентеросгелю – в 2, карболайну – в 2,4. Аналогічні зміни спостерігалися при дослідженні рівня ФНП- α . При застосуванні БТ його кількість знизилася в 1,1 раза. Використання на фоні БТ ентеросгелю призвело до зменшення вмісту ФНП- α в 1,4 раза, при застосуванні карболайну – в 1,7 раза. Вміст ІЛ-10 після прийому БТ знизився в 1,5 раза, після поєднання проведеного лікування з ентеросгелем – в 1,8, а з карболайном – в 2,4 раза.

В 2-й групі мала місце подібна динаміка, тільки більш виражена. ІЛ-1 β зменшився після проведеної БТ в 1,7 раза, після приєднання ентеросгелю – в 2,6, а карболайну – в 2,4 раза. Вміст ФНП- α після курсового застосування БТ знизився в 1,5 раза, при застосуванні ентеросгелю – в 1,9, карболайну – в 2,5 раза. Вміст ІЛ-10 після застосування БТ зменшився в 1,1 раза, а після поєднання БТ як з ентеросгелем, так і з карболайном – в 1,2 раза відповідно.

Іншими показниками, які характеризують імунологічний статус пацієнта, були ЦІК, ІgЕ та лізоцим. Згідно з даними табл. 2, в 1-й групі обстежуваних після проведення БТ вміст ЦІК в сироватці крові зменшився в 1,1 раза в порівнянні з вихідним рівнем, а після поєднання БТ як з ентеросгелем, так і з карболайном – в 1,3 раза. В 2-й групі рівень ЦІК після проведеної БТ зменшився в 1,2 раза, після приєднання ентеросгелю – в 1,3, карболайну – в 1,5 раза.

В 1-й групі при застосуванні лише БТ після початку лікування рівень ІgЕ зменшився в 1,1 раза, в комбінації як з ентеросгелем, так і з карболайном – в 1,4 раза. Схожа картина спостерігалася і в 2-й групі. Рівень ІgЕ зменшився 1,2 раза на фоні БТ. Поєднання БТ з кремнійорганічним ЕС «Ентеросгель» дозволило зменшити вміст ІgЕ в 1,4 раза, при застосуванні карболайну – в 1,6 раза.

В результаті проведеного лабораторного дослідження сироватки крові хворих на ХОЗЛ

Таблиця 2. Показники імунологічного статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після лікування ($M \pm m$)

Показник		1-ша група	2-га група	Контроль (n = 20)
ЦКК, ум. од.	До лікування	236,52±9,84*	264,94±12,02*	143,05±16,23
	Після лікування БТ	207,73±13,92*	219,14±12,48*	
	p ₁	>0,05	>0,05	
	Після лікування БТ + ентеросгель	184,50±9,80*	204,75±15,48*	
	p ₁	<0,01	<0,05	
	Після лікування БТ + карболайн	181,62±10,57*	182,30±14,76	
	p ₁	<0,01	<0,001	
Лізоцим, мкмоль/л	До лікування	2,27±0,11*	1,90±0,11*	3,55±0,34
	Після лікування БТ	2,83±0,17	2,13±0,19*	
	p ₁	<0,01	>0,05	
	Після лікування БТ + ентеросгель	3,26±0,18	2,31±0,16*	
	p ₁	<0,001	<0,05	
	Після лікування БТ + карболайн	3,41±0,16	2,45±0,16*	
	p ₁	<0,001	<0,01	
IgE, МО	До лікування	187,47±9,38*	233,75±10,77*	92,35±11,67
	Після лікування БТ	171,70±12,19*	189,86±16,33*	
	p ₁	>0,05	<0,05	
	Після лікування БТ + ентеросгель	138,70±12,60*	170,10±13,79*	
	p ₁	<0,01	<0,01	
	Після лікування БТ + карболайн	136,45±12,48*	148,28±15,51*	
	p ₁	<0,001	<0,001	

встановили, що в 1-й групі після застосування БТ спостерігалось підвищення вмісту лізоциму в 1,2 раза. Застосування на фоні БТ ентеросгелю призвело до підвищення активності лізоциму в 1,4 раза, застосування карболайну – в 1,5 раза. Аналогічні зміни спостерігалися і в 2-й групі. Кількість лізоциму зросла після проведеної БТ в 1,1 раза, після приєднання ентеросгелю – в 1,2, карболайну – в 1,3 раза.

Таким чином, ентеросорбція є потужним засобом впливу на організм в старості, коли в організмі накопичуються метаболіти, від яких треба позбавлятися. Включення до БТ кремнійорганічного ЕС «Ентеросгель» дозволило підвищити ефективність проведеного лікування у хворих на ХОЗЛ. При включенні вуглецевого сорбенту IV покоління «Карболайн» до БТ мала місце ще більш суттєва позитивна динаміка.

Література

1. Брыляева Е.В. Иммунологические аспекты при патологии легких / Е.В. Брыляева, Н.Н. Крюков, А.В. Жестков // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 243–244.
2. Масік Н.П. Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н.П. Масік // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 118–123.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ мали місце суттєві зміни в імунному статусі, що проявлялося зростанням рівня ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-10, ЦКК та ІgE і зменшенням кількості лізоциму в сироватці крові.

2. Призначення ентеросорбенту на тлі базової терапії сприяє зменшенню виявів ендотоксикозу, що підтверджено зниженням про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦКК, ІgE та підвищенням лізоциму.

3. Аналіз двох сорбентів показав, що більш ефективним був вуглецевий сорбент порівняно з кремнійорганічним.

Перспективність дослідження. В подальшому отримані результати планується використовувати для оцінки ефективності ентеросорбційної терапії у хворих на ХОЗЛ різного віку з синдромом ендогенної інтоксикації.

3. Соцька Я.А. Вплив комбінації антралю та екстракту артишока на стан системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С з мінімальним ступенем активності / Я.А. Соцька // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 150–154.
4. Карнаух М.Г. Розміри циркулюючих імунних комплексів у білих щурів при хронічній інгаляційній дії оксидів азоту, сірки та кремнію / М.Г. Карнаух, В.Д. Крушевський // Сучасні проблеми токсикології. – 2004. – № 2. – С. 12–16.
5. Кишакевич І.Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями / І.Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 4. – С. 58–60.
6. Воронина Л.П. Хроническая обструктивная болезнь легких в практике гериатра / Л.П. Воронина // Медицинские новости. – 2014. – № 3. – С. 17–22.
7. Нагорная Н.В. Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных заболеваний у детей / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 28–33.
8. Геращенко І.І. Энтеросорбенти в курсі фармацевтичної хімії на додипломному етапі підготовки провізорів / І.І. Геращенко // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 91–97.
9. Аналіз адсорбції білокзв'язаних метаболітів і токсинів, характерних для печінкової недостатності ентеросорбентами різного походження / Л.О. Юшко, В.В. Сарнацька, Л.О. Сахно та ін. // Доповіді Національної академії наук України. – 2009. – № 9. – С. 177–181.
10. Хронічне обструктивне захворювання легені. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легені». Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555.
12. Гриневич Ю.А. Основы клинической иммунологии опухолей / Ю.А. Гриневич, Л.Я. Каменец. – К.: Здоров'я, 1986. – 160 с.
13. Гранд Х.Я. Сравнительная оценка некоторых методов количественного определения лизоцима в сыворотке крови / Х.Я. Гранд, Л.И. Яворский, И.Е. Блумерг // Лабораторное дело. – 1973. – № 5. – С. 300–304.
14. Іванська Н.В. Практичний посібник з імуноферментного аналізу / Н.В. Іванська, О.М. Кислих, О.В. Максименко / під ред. А.Л. Гураля, М.Я. Співака. – К., 2003. – 51 с.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

С.М. Андрейчин, С.В. Лотоцкая

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА НА ХОБЛ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭНТЕРОСОРБЦИИ

Приведены результаты исследования показателей иммунологического статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) до и после лечения. Заболевание сопровождается ростом уровня про- и противовоспалительных цитокинов, количества ЦИК и IgE и уменьшением активности лизоцима в сыворотке крови. Отмечено положительное влияние энтеросорбции на фоне базисной терапии больных ХОБЛ, о чем свидетельствует снижение про- и противовоспалительных цитокинов, количества ЦИК, IgE и повышение лизоцима. При проведении сравнительного анализа двух сорбентов установили, что более эффективным был углеродный сорбент карболайн.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунологический статус, карболайн, энтеросгель.

S.M. Andreychyn, S.V. Lototska

CHANGES IN INDICATORS OF IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF DIFFERENT AGES AFTER USING ENTEROSORPTION

The results of the study of indicators of immunological status in patients with chronic obstructive pulmonary disease circulating immune complex (COPD) before and after treatment. The disease is accompanied by increased levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, the number of CIC and IgE and a decrease of lysozyme activity in serum. Enterosorption marked positive effect on the background of the basic treatment of COPD patients, as evidenced by reduction pro- and anti-inflammatory cytokines, the number of CIC, IgE and increase lysozyme. When conducting a comparative analysis of two sorbents we found that was more efficient carbon sorbent carbolayn.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immune status, carbolayn, enterosgel.

Поступила 16.09.15

УДК 616.33.-002.2-06:616.12-008.331.1]-07:616.15-07

М.М. Курбан

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК І РІВЕНЬ ПЛАЗМОВОГО ГОМОЦИСТЕЇНУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Стаття присвячена оцінці рівня плазмового гомоцистеїну та кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з поєднанням артеріальної гіпертензії та хронічного гастриту в залежності від *Helicobacter pylori*. Встановлено, що наявність гелікобактерної інфекції сприяє підвищенню рівня гомоцистеїну, що корелює з показниками кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: гомоцистеїн, *Helicobacter pylori*, артеріальна гіпертензія, хронічний гастрит, кардіоваскулярний ризик.

На сьогодні оцінка кардіоваскулярного ризику в міру зростання патології серцево-судинної системи набуває все більшої актуальності. Проте сучасній медицині так і не вдається встановити контроль над основною причиною смертності населення усього світу – патологією серцево-судинної системи. Саме тому науковці перебувають у постійному пошуку все нових і нових кардіоваскулярних чинників. Як свідчать дослідження останніх 15 років, одним із незалежних чинників ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань є гомоцистеїн [1]. На думку дослідників, патогенна роль гомоцистеїну може здійснюватися завдяки пошкодуючій дії амінокислоти на ендотелій судин, спричиняючи оксидативний стрес [2]. Гіпергомоцистеїнемія є одним із предикторів ризику смертності від серцево-судинної патології [3]. Зважаючи на причини виникнення гіпергомоцистеїнемії, багато наукових досліджень останніх років спрямовані на вивчення підвищення рівня гомоцистеїну, що виникає на тлі уражень шлунка. Основною патогенетичною ланкою гіпергомоцистеїнемії є нестача вітамінів В12 та фолієвої кислоти, а як відомо, тривала персистенція гелікобактерної інфекції на слизовій оболонці шлунка може служити тлом для мальабсорбції вітаміну В12 та фолієвої кислоти. Окрім цього, інфекцію *Helicobacter pylori* багато вчених вважають альтеруючим агентом, що не лише зумовлює ураження слизової оболонки шлунка чи дванадцятипалої кишки, а й викликає ряд

системних запальних змін (зокрема, порушення ліпідного обміну із-за активації процесів перекисного окиснення ліпідів) [4–6].

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 62 хворих з хронічним гастритом і артеріальною гіпертензією, вік яких коливався від 21 до 77 років, середній вік становив $(56,6 \pm 11,3)$ року. Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були наявність хронічного гастриту та артеріальної гіпертензії, вік пацієнтів старше 18 років, добровільна письмова згода на участь у дослідженні. В дослідження не залучалися пацієнти з важкою супутньою патологією, перенесеним інфарктом міокарда, захворюваннями, які суттєво впливають на метаболізм гомоцистеїну (патологія ендокринної системи, наявність ниркової недостатності в стадії декомпенсації), а також пацієнти, що приймали препарати, які здатні впливати на рівень гомоцистеїну, такі, як метотрексат, теофілін, фенітоїн, метилпреднізолон, контрацептиви тощо.

Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали на основі скарг, даних об'єктивного огляду, результатів лабораторного та інструментального обстежень, згідно з критеріями, затвердженими МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» [7], Наказом МОЗ України від 24.05.2012 № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної

© М.М. Курбан, 2015

допомоги при артеріальній гіпертензії» [8]. Відповідно до Протоколу при обстеженні пацієнтів усім проводили аускультацию серця, судин шиї, вимірювання АТ на обох руках, антропометричні вимірювання маси тіла, росту, обводу талії та стегна. Також визначали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою А. Кеттле $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$, табл. 1.

Таблиця 1. Оцінка індексу маси тіла (ІМТ)

ІМТ	Оцінка
16,0 і менше	Виражений дефіцит маси тіла
16,0–18,5	Недостатня маса тіла
18,5–24,9	Норма
25,0–29,9	Надмірна маса тіла
30,0–34,9	Ожиріння I ступеня
35,0–39,9	Ожиріння II ступеня
40 і більше	Ожиріння III ступеня

Для оцінки кардіоваскулярного ризику також використовували значення обводу талії. За даними Української асоціації кардіологів, обвід талії (абдомінальне ожиріння) є не менш значущим показником, ніж ІМТ, нормальним вважалися обвід талії у чоловіків менше 94 см, у жінок менше 80 см.

Окрім цього, було проведено обчислення індексу талія – стегно (ІТС), який вираховували за допомогою даних, отриманих при вимірюванні обводу талії та обводу стегна:

$$ІТС = \frac{\text{обвід талії на рівні пупка (см)}}{\text{тах. окружність стегна (см)}}$$

Трактування ІТС проводили за критеріями, наведеними в табл. 2.

Таблиця 2. Ступінь кардіоваскулярного ризику залежно від ІТС

Кардіоваскулярний ризик	Значення індексу талія – стегно	
	жінки	чоловіки
Низький	0,80 і менше	0,95 і менше
Середній	0,81–0,85	0,96–1,00
Високий	Більше 0,85	Більше 1

Для формулювання діагнозу використовували Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Діагноз хронічного гастриту було встановлено в результаті загальноклінічного обстеження з оцінкою скарг, анамнезу життя та захворювань, лабораторних і інструментальних методів дослідження згідно з сучасними діагностичними критеріями, затвердженими МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю Гастроентерологія [9].

Рівень плазмового гомоцистеїну визначали за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі «Stat Fax 303» з використанням тест-системи «Axis-Shield». Діагностику *Helicobacter pylori* проводили за допомогою дихального тесту системи Хелік-тест. Отримані результати статистично обробили. Їх вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати. Серед обстежених пацієнтів домінували особи жіночої статі – 39 осіб (64 %), чоловіків було 36 %. Усі обстежені пацієнти з артеріальною гіпертензією і супутнім хронічним гастритом перебували на амбулаторному лікуванні. В залежності від наявності гелікобактерної інфекції було виділено дві групи: 1-ша – 32 пацієнти *Helicobacter pylori* позитивні та 2-га – 30 пацієнтів *Helicobacter pylori* негативні. Групи були репрезентативні за віком і статтю. Середня тривалість артеріальної гіпертензії становила (7,56±4,23) та (4,2±2,7) року відповідно. Суттєвих відмінностей по тривалості хронічного гастриту в групах не виявлено – (9,21±4,00) та (9,0±3,8) року відповідно.

Для оцінки кардіоваскулярного ризику було проведено визначення ІМТ, ІТС, обводу талії та моніторинг середньодобового артеріального тиску, табл. 3.

Отримані в ході дослідження дані стосовно ІМТ характеризували 1-шу групу пацієнтів з I ступенем ожиріння (78 % пацієнтів), у той час як пацієнти 2-ї групи в більшості випадків (81 %) належали до категорії осіб з надлишковою масою тіла. За величиною ІТС жінок обох груп можна віднести до осіб з середнім кардіоваскулярним ризиком, а чоловіків – з високим, достовірної різниці по групах не було виявлено ($p > 0,05$). Середньодобові показники ДАТ статистично не різнилися, САТ був достовірно вищим у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,05$). Плазмовий рівень гомоцистеїну натще у пацієнтів 1-ї групи становив (20,18±4,89) ммоль/л, суттєвих відмінностей за статтю не виявлено. У 2-й групі пацієнтів рівень гомоцистеїну був достовірно нижчим – (11,4±1,8) ммоль/л ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що підвищення рівня гомоцистеїну спостерігалось у пацієнтів обох клінічних груп, проте гіпергомоцистеїнемія була більш вираженою у пацієнтів 1-ї групи. Також було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю хронічного гастриту та рівнем гомоцистеїну у пацієнтів 1-ї групи ($r = 0,04$), у пацієнтів 2-ї групи така тенденція не спостерігалась. Окрім цього, середня величина

Таблиця 3. Показники кардіоваскулярного ризику

Показник	1-ша група (n=32)	2-га група (n=30)	p
ІМТ	33,8±4,1	27,40±5,29	< 0,05
ІТС			
жінки	0,85±0,07	0,81±0,02	>0,05
чоловіки	0,99±0,75	0,94±0,03	>0,05
Обвід талії, см			
жінки	87,40±8,36	78,00±6,49	>0,05
чоловіки	103,00±6,93	98,00±10,23	<0,05
САТ, мм рт. ст.	157,00±10,65	145,00±6,92	<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	90,00±11,63	90,00±6,94	>0,05

плазмове рівня гомоцистеїну у пацієнтів 1-ї групи з тривалістю артеріальної гіпертензії 1–5 років становила (14,38±2,6) ммоль/л, а при тривалості понад 5 років – 22,2 ммоль/л, що свідчить про пряму кореляцію гіпергомоцистеїнемії з тривалістю захворювання на артеріальну гіпертензію ($r=0,07$; $p<0,01$). Підвищення ІМТ, ІТС та абдомінального ожиріння мало місце у більшості пацієнтів 1-ї групи з гіпергомоцистеїнемією, що свідчить про позагастральні прояви гелікобактерної інфекції.

Обговорення результатів. У хворих на артеріальну гіпертензію та *Helicobacter pylori* асоційований гастрит рівень плазмової концентрації гомоцистеїну мав позитивний кореляційний зв'язок різної сили з тривалістю захворювань. Таким чином, проведене дослідження довело наявність кардіоваскулярного ризику у пацієнтів обох груп, проте у 1-й групі високий ступінь кардіоваскулярного ризику зустрічався достовірно частіше ($p<0,05$), зокрема у чоловіків. Результати обводу талії засвідчили наявність абдомінального ожиріння, що, у свою чергу, підвищує кардіоваскулярний ризик. У пацієнтів обох груп було виявлено гіпергомоцистеїнемію, проте більш високі показники плазмове рівня гомоцистеїну у 1-й групі свідчать, що наявність

гелікобактерної інфекції сприяє підвищенню рівня гомоцистеїну ($p<0,01$), що, безумовно, служить несприятливим чинником ризику серцево-судинної патології. Вплив гіпергомоцистеїнемії на показники АТ крові свідчить про кардіотоксичний ефект.

Висновки

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і коморбідним хронічним гастритом підвищення рівня плазмове гомоцистеїну асоціюється з наявністю гелікобактерної інфекції. Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом є вищим у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи. Визначення рівня гомоцистеїну є простим і інформативним методом оцінки ризику та прогнозу у пацієнтів з поєднанням артеріальної гіпертензії та хронічного гастриту.

Перспективність досліджень. Доведена необхідність визначення рівня гомоцистеїну та *Helicobacter pylori* у пацієнтів з поєднаною патологією, хронічним гастритом та артеріальною гіпертензією як раних факторів кардіоваскулярного ризику. Патогенетична залежність гіпергомоцистеїнемії та гелікобактеріозу потребує подальшого досконалого вивчення.

Література

1. Кириченко О.В. Плазменні концентрації гомоцистеїну при різних стадіях гіпертонічної хвороби / О.В. Кириченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 2 (100). – С. 154–157.
2. Sahoo A.K. Correlation of hyperhomocysteinemia with hypertension / A. K. Sahoo, S. Rauta, S. C. Monaparta // BEST: International J. Humanities. – 2013. – Vol. 1. – P. 23–26.
3. Буряк В.В. Липидный спектр и содержание гомоцистеина у пациентов с артериальной гипертензией / В.В. Буряк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 81–82.
4. Колеснікова О.В. Інфекція *Helicobacter pylori* – лише гастроентерологічна проблема? / О.В. Колеснікова, Т.Є. Козирева // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 6 (80). – С. 137–140.
5. Місяченко М.М. Взаємозв'язок порушень ліпідного спектра крові та наявності *Helicobacter pylori* / М.М. Місяченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 190–192.

6. Extragastric disease and *Helicobacter pylori* / C.R. Baudron, E. Franceschi, N. Salles, et al. // *Helicobacter*. – 2013. – Vol. 18. – P. 44–51.

7. Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» від 03.07.2006 року № 436.

8. Наказ МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» від 24.05.2012 р. № 384.

9. Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» від 13.06.2005 року № 271.

М.М. Курбан

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК И УРОВЕНЬ ПЛАЗМЕННОГО ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Статья посвящена оценке уровня плазменного гомоцистеина и кардиоваскулярного риска у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронического гастрита в зависимости от *Helicobacter pylori*. Установлено, что наличие *Helicobacter pylori* способствует повышению уровня гомоцистеина, что коррелирует с показателями кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: гомоцистеин, *Helicobacter pylori*, артериальная гипертензия, хронический гастрит, кардиоваскулярный риск.

М.М. Kurban

CARDIOVASCULAR RISK AND PLASMA HOMOCYSTEINE LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

The article estimates the level of plasma homocysteine and cardiovascular risk in patients with a combination of arterial hypertension and chronic gastritis, depending on *Helicobacter pylori*. It was established that the *Helicobacter pylori* infection improves homocysteine levels, which correlates with indicators of cardiovascular risk.

Key words: homocysteine, *Helicobacter pylori*, arterial hypertension, chronic gastritis, cardiovascular risk.

Поступила 10.09.15

УДК 616.24-002.541:577.115.3:612.1:621.039.586-057-051

О.Б. Пікас

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ХАРАКТЕР ЗМІН МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА ФІБРОЗНО-КАВЕРНОЗНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Було обстежено 103 (43,6 %) здорові особи та 133 (56,4 %) хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз: 88 (66,2 %) не були учасниками ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС і 45 (33,8 %) були. У здорових осіб спектр жирних кислот односпрямований у плазмі та еритроцитах крові. У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень (учасників і не учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС встановлена більша чутливість еритроцитів до процесів перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про можливість більш повноцінного використання еритроцитів для вивчення обміну ліпідів, і це важливо враховувати при проведенні лікування даних пацієнтів.

Ключові слова: *жирні кислоти, плазма, еритроцити крові, фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, учасники і не учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.*

В організмі людини в цитоплазматичних мембранах постійно відбуваються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Під час проходження процесів вільнорадикального окиснення ліпідів утворюються активні форми кисню, концентрація яких у тканинах при фізіологічних умовах є невисокою [1, 2]. Фізіологічне функціонування організму значною мірою залежить від стану цитоплазматичних мембран, дезорганізація яких є наслідком окиснення ліпідного компонента і виникає під впливом різних чинників, що сприяє розвитку багатьох захворювань [3].

При патологічних процесах також відбувається ПОЛ. Кожному із захворювань властива певна інтенсивність ПОЛ. Тому сьогодні у розвитку багатьох захворювань велику увагу приділяють змінам процесів ПОЛ [4, 5].

Першими мішенями впливу вільних радикалів є мембрани клітин. При інтенсифікації ПОЛ відбувається структурна і функціональна дезорганізація мембран і зміни складу їх жирних кислот (структурний елемент клітинних мембран і основний субстрат ПОЛ) [1, 4, 5]. Посилення процесів ПОЛ порушує метаболізм оксиду азоту, що змінює функцію миготливого епітелію бронхів [4–8], дренажну функцію та резистентність їх до мікроорганізмів, а також сприяє прогресуванню патологічного процесу в органах дихання і приєднанню ускладнень.

До складу біологічних мембран входять поліненасичені жирні кислоти, які також забезпечують гомеостаз організму. Порушення їх фізіологічної рівноваги призводить до патологічного стану [2, 5], у тому числі в легенях, оскільки респіраторна й метаболічна функції тісно взаємопов'язані з обміном ліпідів, що може впливати на стан фосфоліпідів і їх жирних кислот у біологічних мембранах та крові. Тому дослідження інтенсивності процесів ПОЛ може розширити та поглибити деякі питання патогенезу туберкульозу легень і відповідно визначити більшу спрямованість корегуючої терапії пацієнтів з туберкульозом легень.

Найбільш чутливими до ліпідних медіаторів є компоненти крові, що обумовило мету проведених досліджень: оцінити характер метаболічних змін ліпідів за складом жирних кислот у плазмі та еритроцитах крові у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень.

Матеріал і методи. Було обстежено 103 (43,6 %) здорові особи (1-ша група, контрольна) та 133 (56,4 %) хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень (2-га і 3-тя групи). Хворих поділили на дві групи: 2-га – 88 (66,2 %) осіб, які не приймали участі в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, і 3-тя – 45 (33,8 %) ліквідаторів аварії. Здорові та хворі були віком 18–65 років і не палили цигарок. Обстеження проводили у

© О.Б. Пікас, 2015

Київському міському протитуберкульозному диспансері № 1.

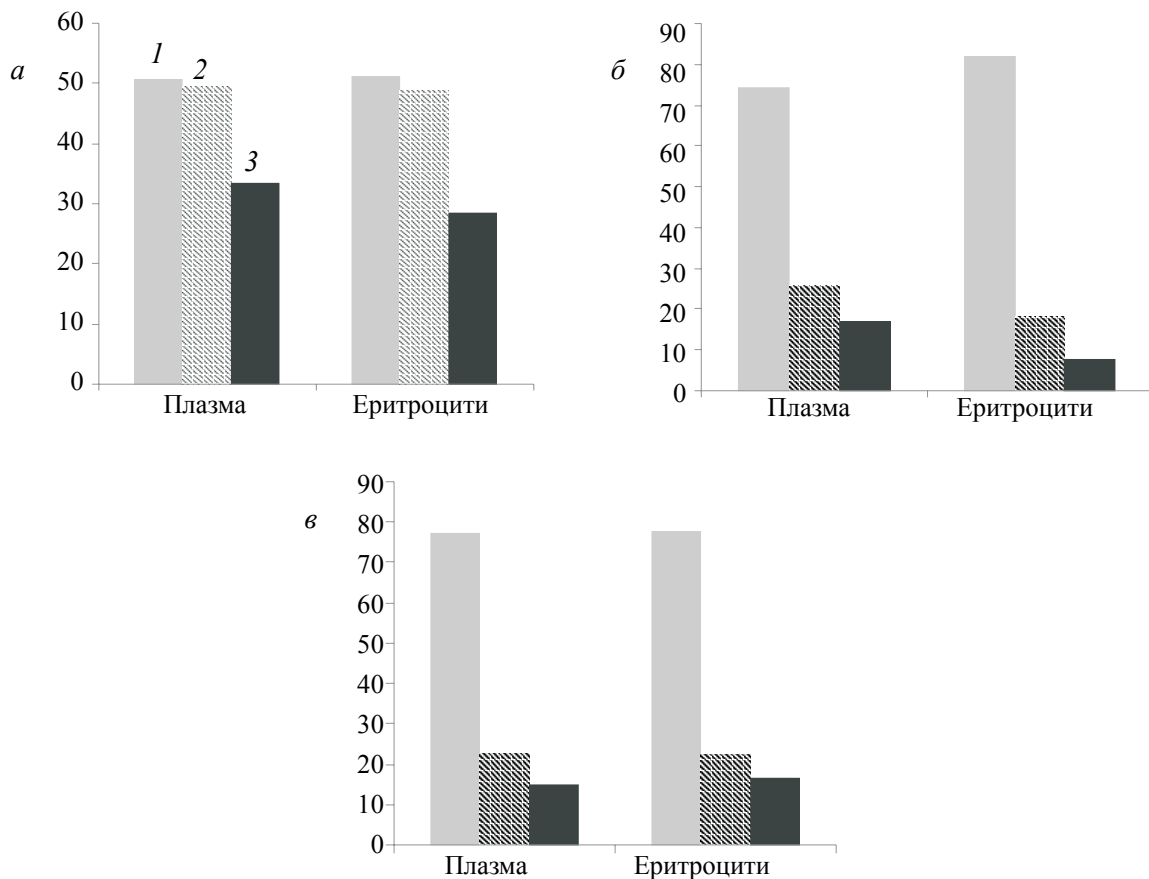
Склад жирних кислот (ЖК) фосфоліпідів у крові (плазмі та еритроцитах) визначали методом газорідинної хроматографії, в основі якого лежить екстракція ліпідів із крові (плазми чи еритроцитів), виділення фосфоліпідів, метилування і газохроматографічний аналіз ЖК за допомогою газорідинного хроматографа серії «Цвет-500» (Росія) з плазмоіонізаційним детектором в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку спектра жирних кислот ліпідів здійснювали за методом нормування їх площ і визначення частки ЖК ліпідів [6, 8, 9]. Підготовку проб і газохроматографічний аналіз проводили згідно [10]. Похибка визначених показників становила $\pm 10\%$.

Результати та їх обговорення. У здорових осіб сумарний вміст насичених ЖК у плазмі крові дорівнював ($50,5 \pm 1,6\%$), в еритроцитах – ($51,2 \pm 1,4\%$), сумарний вміст ненасичених ЖК у плазмі крові – ($49,5 \pm 1,6\%$), в еритроцитах – ($48,8 \pm 1,4\%$), а поліненаси-

чених у плазмі крові – ($33,3 \pm 1,5\%$), в еритроцитах – ($28,4 \pm 1,0\%$) (рисунок).

Аналіз результатів досліджень дає можливість стверджувати, що в здоровому організмі людини зберігається збалансований обмін речовин, який забезпечує фізіологічне функціонування органів і систем та характеризується в обох біологічних середовищах (у плазмі і еритроцитах крові) найбільшим сумарним вмістом насичених ЖК, меншим сумарним вмістом ненасичених ЖК і найменшим вмістом поліненасичених ЖК. Тобто у здорових осіб існує резерв незамінних ЖК, які можуть включатися в обмін речовин при відповідних екстремальних ситуаціях, що зберігає рівновагу внутрішнього середовища в їх організмі та забезпечує функціонування останнього.

Оцінка комплексу ліпідів у плазмі і еритроцитах у здорових осіб показала схожий склад ЖК (за сумарним вмістом і співвідношенням окремих ЖК) в обох досліджуваних біологічних середовищах крові (плазмі, еритроцитах).



Сумарний вміст насичених (1), ненасичених (2) та поліненасичених (3) жирних кислот у плазмі і еритроцитах крові:

a – 1-ша група, здорові особи; *b* – 2-га група, хворі, що не були учасниками ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС; *v* – хворі, ліквідатори аварії на ЧАЕС

Легені та верхні дихальні шляхи – це невід’ємна частина всього організму, тому можна вважати, що зміни складу ЖК ліпідів у крові (плазмі і еритроцитах) у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень відображатимуть зміни в їх легенях.

Склад ЖК ліпідів у крові при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень має односторонню зміну їх співвідношення як у плазмі, так і в еритроцитах. Сумарний рівень насичених ЖК у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень зростає: до $(74,3 \pm 2,1) \%$ у плазмі і до $(82,0 \pm 1,8) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів 2-ї групи та до $(77,4 \pm 1,0) \%$ і $(77,5 \pm 1,8) \%$ відповідно у пацієнтів 3-ї групи ($p < 0,001$). Сумарний рівень ненасичених ЖК достовірно знижувався – до $(25,7 \pm 2,1) \%$ у плазмі і до $(18,0 \pm 1,8) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів 2-ї групи та до $(22,6 \pm 1,0) \%$ і $(22,5 \pm 1,8) \%$ відповідно у пацієнтів 3-ї групи ($p < 0,001$). Сумарний рівень поліненасичених ЖК також знижувався – до $(17,0 \pm 2,0) \%$ у плазмі і до $(7,7 \pm 1,3) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів 2-ї групи та до $(14,7 \pm 1,8) \%$ і $(16,5 \pm 1,5) \%$ відповідно у пацієнтів 3-ї групи ($p < 0,001$), рисунок.

Метаболізм жирних кислот у плазмі та еритроцитах у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень змінювався односторонньо в обох середовищах крові. У плазмі та еритроцитах знижувався вміст пальмітинової (C16:0), стеаринової (C18:0), олеїнової (C18:1) та лінолевої (C18:2) ЖК та з’являлись міристинова (C14:0), маргарінова (C17:0) та ейкозотрієнова (C20:3) ЖК.

У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень відмічалось вірогідне зниження пальмітинової ЖК (C16:0) до $(26,1 \pm 0,5) \%$ у плазмі і до $(21,6 \pm 1,5) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів 2-ї групи та до $(17,0 \pm 1,0) \%$ у плазмі і до $(22,8 \pm 1,3) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів 3-ї групи, відповідно у контролі $(37,1 \pm 1,6) \%$ і $(33,6 \pm 0,8) \%$, що свідчить про деструкцію лецитинової фракції фосфоліпідів, у результаті специфічного процесу в легенях. Вміст стеаринової ЖК (C18:0) також вірогідно знижувався – до $(7,1 \pm 0,8) \%$ у плазмі і до $(8,4 \pm 0,9) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів 2-ї групи та до $(4,6 \pm 0,5) \%$ у плазмі і $(8,4 \pm 1,0) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів 3-ї групи при $(13,4 \pm 0,7) \%$ і $(17,6 \pm 0,6) \%$ відповідно у контролі.

Утворення деяких ЖК (пальмітинової і стеаринової) проходить у печінці. Із плазми крові вільні ЖК проникають у гепатоцити, де

утворюється пальмітинова ЖК, яка перетворюється в стеаринову ЖК. Зниження рівня пальмітинової і стеаринової ЖК у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень свідчить про порушення функції печінки.

У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень у плазмі крові з’явилися міристинова (C14:0) та маргарінова (C17:0) ЖК ($p < 0,001$). Кількість міристинової ЖК дорівнювала $(34,1 \pm 3,0) \%$ у плазмі і $(38,9 \pm 1,5) \%$ в еритроцитах у пацієнтів 2-ї групи та $(50,0 \pm 3,0) \%$ і $(9,6 \pm 1,0) \%$ відповідно у пацієнтів 3-ї групи та свідчила про суттєві зміни в ендокринній системі. Рівень маргарінової ЖК (C17:0) склав $(1,8 \pm 0,2) \%$ у плазмі і $(5,4 \pm 0,6) \%$ в еритроцитах у пацієнтів 2-ї групи та відповідно $(1,2 \pm 0,1) \%$ і $(16,1 \pm 1,0) \%$ у пацієнтів 3-ї групи.

Рівень олеїнової ЖК (C18:1) у плазмі і еритроцитах крові у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень був достовірно меншим ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб, що вказує на активну участь зазначеної ЖК в процесах ПОЛ. У здорових осіб рівень її у плазмі крові дорівнював $(8,7 \pm 0,3) \%$, в еритроцитах – $(10,3 \pm 0,9) \%$; у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень 2-ї групи – відповідно $(7,9 \pm 0,2) \%$ і $(6,0 \pm 0,8) \%$, у хворих 3-ї групи – відповідно $(7,0 \pm 0,4) \%$ і $(6,9 \pm 0,5) \%$.

Кількість лінолевої ЖК (C18:2) у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень достовірно знижувалась в обох біологічних середовищах крові – до $(9,0 \pm 1,0) \%$ у плазмі і до $(4,9 \pm 0,5) \%$ в еритроцитах ($p < 0,001$) у пацієнтів 2-ї групи, до $(5,4 \pm 0,5) \%$ і $(5,3 \pm 0,7) \%$ ($p < 0,001$) відповідно у пацієнтів 3-ї групи. У здорових осіб рівень її дорівнював відповідно $(29,1 \pm 0,5) \%$ і $(14,5 \pm 1,1) \%$. Знижений рівень лінолевої ЖК (C18:2) у пацієнтів із фіброзно-кавернозним туберкульозом легень свідчив про напружені метаболічні перетворення ліпідів, які пов’язані із синтезом біологічно-активних речовин, адже лінолева ЖК (C18:2) є попередником арахідонової ЖК (C20:4), кількість якої також значно знижена в еритроцитах ($p < 0,001$) і підвищена у плазмі крові. При фіброзно-кавернозному туберкульозі легень встановлені різносторонні зміни рівня арахідонової ЖК (C20:4). В еритроцитах її вміст зменшувався до $(2,0 \pm 0,5) \%$ у пацієнтів 2-ї групи та до $(8,6 \pm 1,0) \%$ у пацієнтів 3-ї групи ($p < 0,001$) при $(13,9 \pm 0,7) \%$ у здорових осіб; у плазмі крові – підвищувався до $(6,8 \pm 0,8) \%$ у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$)

та до $(5,3 \pm 0,3)$ % у пацієнтів 3-ї групи ($p < 0,05$) при $(3,9 \pm 0,4)$ % у здорових осіб.

У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень з'являлась ейкозотрієнова ЖК (C20:3) ($p < 0,001$): у плазмі – $(1,2 \pm 0,3)$ % у пацієнтів 2-ї групи та $(4,0 \pm 0,6)$ % у пацієнтів 3-ї групи; в еритроцитах – відповідно $(0,8 \pm 0,08)$ і $(2,6 \pm 0,3)$ %, як компенсаторна реакція на достовірну нестачу поліненасичених ЖК. У здорових осіб ейкозотрієнова ЖК (C20:3) відсутня.

Висновки

У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень склад жирних кислот у крові суттєво змінюється. У хворих обох груп виявлена односпрямована закономірність щодо окремих жирних кислот та сумарного вмісту насичених, ненасичених і поліненасичених ЖК.

Комплекс ліпідів у плазмі і еритроцитах крові у хворих на фіброзно-кавернозний ту-

беркульоз легень відрізняється від такого у здорових осіб підвищенням сумарного вмісту насичених жирних кислот в результаті появи міристинової (C14:0) і маргаринової (C17:0) ЖК та зниженням сумарного вмісту ненасичених і поліненасичених ЖК, що характеризують особливості метаболізму їх ліпідів, який спрямований на забезпечення відповідного гомеостазу організму.

Результати наших досліджень показали зв'язок і залежність між перебігом фіброзно-кавернозного туберкульозу легень та порушенням обміну ліпідів із модифікацією складу жирних кислот у крові, що важливо враховувати при лікуванні даних пацієнтів. Нами встановлена більша чутливість еритроцитів до процесів перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про можливість використання еритроцитів як важливого біологічного матеріалу для вивчення обміну ліпідів при патології, що є перспективою для нових досліджень та допоможе провести корекцію лікування хворих.

Література

1. *Афонина Г.Б.* Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г.Б. Афонина, Л.А. Куюн. – К., 2000. – 287 с.
2. *Владимиров Ю.А.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 259 с.
3. *Сазоненко Л.В.* Вивчення ліпідних показників сироватки крові у вагітних з преeklampсією в динаміці лікування / Л.В. Сазоненко, Я.М. Вітовський, Т.С. Брюзгіна // Медична хімія. – 2003. – № 1. – С. 86–88.
4. Дестабілізація жирнокислотного складу фосфоліпідів біомембран та порушення серцевого ритму у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / П.Ф. Дудка, Ю.В. Кузнєцова, Л.І. Соколова та ін. // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика: Матеріали конференції «Современные достижения медицинской науки». – К., 2010. – С. 120–124.
5. Клінічні аспекти посилення ліпідної пероксидації та виникнення електричної нестабільності міокарда у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / П.Ф. Дудка, Ю.В. Кузнєцова, Т.О. Кузнєцова та ін. // Наук. вісник Національного мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. – 2009. – № 25 (спецвипуск). – С. 87–90.
6. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / С.Г. Гичка, Т.С. Брюзгина, Г.М. Вретик, С.Н. Рева // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 7–8. – С. 50–52.
7. *Лев Н.С.* Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме / Н.С. Лев, Д.А. Сутовой // Российский вестник перинатальной педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 48–51.
8. *Невзорова В.А.* Роль окиси азота в регуляции легочных функций / В.А. Невзорова, М.В. Зуга, Б.И. Гельцер // Терап. архив. – 1998. – Т. 69, № 3. – С. 68–73.
9. Оцінка жирнокислотного складу ліпідів крові у хворих на ревматоїдний артрит / О.Б. Яременко, Т.С. Брюзгіна, О.Ю. Камиш, Г.М. Вретик // Медична хімія | Medical Chemistry. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 86–88.
10. Способ газохроматографического определения липидов в конденсате выдыхаемого воздуха / Е.В. Рыбакова, В.М. Сидельников, Т.С. Брюзгина, Э.Я. Кравченко // Информ. письмо. – 1991. – 2 с.

О.Б. Пикас

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Было обследовано 103 (43,6 %) здоровых лица и 133 (56,4 %) больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: 88 (66,2 %) не участников и 45 (33,8 %) участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. У здоровых лиц спектр жирных кислот был однонаправленным в плазме и эритроцитах крови. У больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (участников и не участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС) установлена большая чувствительность эритроцитов к процессам перекисного окисления липидов, что свидетельствует о возможном более полноценном использовании эритроцитов для изучения обмена липидов, и это важно учитывать при проведении лечения данных пациентов.

Ключевые слова: жирные кислоты, плазма, эритроциты крови, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, участники и не участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

O.B. Pikas

CHARACTER OF CHANGES IN LIPID METABOLISM IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH FIBROUS-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

Been surveyed 103 (43,6 %) of healthy persons and 133 (56,4 %) patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis: 88 (66,2 %) did not participants and 45 (33,8 %) of participants of liquidation of consequences of the Chernobyl accident. In healthy individuals the spectrum fatty acids unidirectional in plasma and erythrocytes of blood. In patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis (participants and nonparticipants of liquidation of consequences of the Chernobyl accident) has a large sensitivity of the erythrocytes to processes of lipid peroxidation, which indicates the possible better use of erythrocytes for the study of lipid metabolism and it is important to take into account during the treatment of these patients.

Key words: fatty acids, plasma, erythrocytes of blood, fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis, participants and nonparticipants of liquidation of Chernobyl accident.

Поступила 25.08.15

УДК 615.225:616.12-008.331.1

Д.В. Шорикова

*Буковинский государственный медицинский университет,
Больница скорой медицинской помощи «Университетская клиника», г. Черновцы*

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Проведена сравнительная оценка динамики качества жизни у больных с артериальной гипертензией по результатам опросника SF-36 в зависимости от метода лечения – базисной антигипертензивной терапии и комплексной терапии добавлением препарата Валерин Кардио. Установлено, что в случае назначения комплексной антигипертензивной терапии с включением препарата Валерин Кардио отмечалось значимое повышение уровня качества жизни по шкалам, формирующим как физический, так и психологический компоненты здоровья (PF, RP, BP, GH, RE, VE, MH, SF) по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную медикаментозную терапию, где отмечен недостоверный прирост показателей физической активности, физического и эмоционального ограничения ролевых функций, а также общего восприятия здоровья.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, качество жизни, опросник SF-36, базисная терапия, Валерин Кардио.

Артериальная гипертензия является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем в кардиологии, выступая основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому фармакотерапия гипертонической болезни остается одним из ключевых моментов рекомендаций Европейского общества гипертензии и кардиологии [1]. Современная терапия АГ направлена, прежде всего, на предотвращение сердечно-сосудистых катастроф. Кроме того, в настоящее время все больше внимания уделяется качеству жизни больных [2]. Оценка качества жизни – новое и перспективное направление медицины, которое позволяет точно оценить нарушение состояния здоровья пациента, ясно представить суть его клинической проблемы, определить наиболее рациональный метод лечения, а также оценить ожидаемый результат по параметрам, которые находятся на стыке научного подхода специалистов и субъективной точки зрения пациента, при этом анализируются все составляющие здоровья [3, 4]. Также высокий уровень качества жизни является залогом успешного лечения АГ.

В то же время исследований, направленных на изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью, оценку воз-

можностей не только базисной антигипертензивной терапии, но также комплексной фармакотерапии, способной изменить уровень физического, психического, эмоционального комфорта, повлиять на качество жизни кардиологических пациентов, на сегодняшний день проводилось недостаточно [5–7]. Таким образом, индивидуализированная фармакотерапия артериальной гипертензии должна предусматривать решение целого ряда тактических заданий, учитывающих не только симптоматику гипертонической болезни, снижение частоты гипертонических кризов, профилактику сердечно-сосудистых осложнений, но также улучшение качества жизни у больных артериальной гипертензией.

Цель исследования – проанализировать изменение показателей качества жизни у больных артериальной гипертензией по данным опросника SF-36, а также их динамику на фоне назначения базисной антигипертензивной терапии в сравнении с комплексной терапией при включении в схему лечения препарата Валерин Кардио.

Фармакодинамика препарата Валерин Кардио. Фармакологическое действие Валерин Кардио определяется биоактивными свойствами лекарственных растений, входящих в состав этого препарата. Мелисса ле-

© Д.В. Шорикова, 2015

карстенная (*Melissa officinalis* L.) содержит эфирные масла, оказывающие седативное действие; олановая и урсоловая кислоты в составе Melissa предупреждают перепады кровяного давления [7, 8]. Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.) оказывает седативное, транквилизирующее действие на центральную нервную систему, опосредованно регулируя сердечную деятельность [9]. Пустырник сердечный (*Leonurus cardiaca* L.), благодаря наличию в своем составе флавоноидов и стероидных гликозидов, уменьшает возбудимость нервной системы, замедляет ритм и увеличивает силу сердечных сокращений, оказывает седативное, гипотензивное и общее кардиотоническое действие [10]. Пассифлора (*Passiflora*) содержит пассифлорин, который обладает успокоительным действием на нервную систему, расширяет коронарные сосуды, улучшая трофику сердца [11, 12]. Магний регулирует сердечный ритм, снижает артериальное давление. Витамин B6 улучшает усвоение магния и его метаболизм, обладает способностью фиксировать магний в клетке. Витамин C повышает иммунитет и сопротивляемость организма, способствует снижению атерогенных фракций липопротеидов. Витамины B1, B2, B6, B12 необходимы для нормального метаболизма, снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Обследован 51 пациент с гипертонической болезнью, средний возраст – (46,15±7,4) года, поступили в терапевтическое отделение № 1 «Университетской клиники» на базе больницы скорой медицинской помощи г. Черновцы. Для верификации диагноза использовали следующие методы: клинко-инструментальные (опрос, объективное исследование, регистрация уровня артериального давления, электрокардиография, эхокардиография), а также клинко-лабораторные. Верификацию диагноза и стадии гипертонической болезни проводили с использованием критериев, рекомендованных Европейским обществом гипертонии и кардиологии (ESH – ESC Guidelines, COMMITTEE, 2013) [1].

Для оценки качества жизни пациентов с артериальной гипертонией использовали опросник Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire (SF-36, русскоязычная версия, созданная и рекомендованная Международным центром исследования качества жизни). Данный опросник позволяет оценить

субъективную удовлетворенность больного своим физическим и психическим состоянием, социальным функционированием. Пациентам было предложено заполнить анкету по SF-36 в день поступления, а также через две недели стационарного лечения на фоне комплексной фармакотерапии. SF-36 дает возможность оценить качество жизни по восьми параметрам: физическое функционирование – PF (Physical Functioning); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, – RP (Role-Physical Functioning); телесная боль – BP (Bodily pain); общее здоровье – GH (General Health); жизненная активность – VT (Vitality); социальное функционирование – SF (Social Functioning); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, – RE (Role-Emotional), и психическое здоровье – MH (Mental Health) [13].

Всем пациентам назначалась базисная антигипертензивная терапия (рамиприл – 20 чел., эналаприл – 31 чел.) в индивидуально переносимой дозе, зависимой от клинического течения заболевания и уровня исходного артериального давления. После первичного обследования и назначения базисной терапии больные были разделены на группы контролируемого наблюдения: 1-я группа, в которой применялась только базисная антигипертензивная терапия (n=24), а также 2-я группа комплексной фармакотерапии, в которой на фоне базисной терапии назначался препарат Валерин Кардио в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 15 дней (n=27). Разница распределения среди пациентов, принимавших рамиприл и эналаприл, между группами 1-й и 2-й была недостоверной.

Полученные данные статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента. Показатели имели нормальное распределение, поэтому представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартное отклонение. Разницу показателей считали статистически достоверной при $p < 0,05$ [14].

Результаты и их обсуждение. При первом визите пациентов, кроме общеклинического, проводилось инструментальное исследование, заполнялись карты информированного согласия пациентов, анкета опросника SF-36 [15].

Измерительная модель, лежащая в основе конструкции SF-36, имеет три уровня: 1) пункты (вопросы); 2) восемь шкал, каждая из которых объединяет от 2 до 10 пунктов;

3) два суммарных измерения, которые объединяют вместе шкалы. При обработке результатов полученные ответы по всем 36 пунктам формируют 8 шкал. Пункты, относящиеся к каждой определенной шкале, суммируются и преобразуются в значение от 0 до 100, где 100 – максимальное значение, 0 – минимальное. Более высокие баллы представляют более высокий уровень здоровья.

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF) – отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.).

2. Физическое ограничение ролевых функций (Role limitations due to physical health – RP) – влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

3. Физическая боль (Body Pain – BP) – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. Общее восприятие здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. Эмоциональное ограничение ролевых функций (Role limitations due to emotional problems – RE) – предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.).

6. Жизненная сила (Vital energy – VE) – подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

7. Психическое здоровье (Mental Health – MH) – характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

8. Социальное функционирование (Social Functioning – SF) – определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

Параметры группируются в два показателя: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

• физический компонент здоровья (Physical health – PH). Составляющие шкалы: 1) физическое функционирование; 2) ролевое функционирование, обусловленное физи-

ческим состоянием; 3) интенсивность боли; 4) общее состояние здоровья;

• психологический компонент здоровья (Mental Health – MH). Составляющие шкалы: 1) психическое здоровье; 2) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; 3) социальное функционирование; 4) жизненная активность.

Каждый пункт использовался в обработке баллов только одной из шкал. На основе 8 шкал проводилась суммарная оценка физического и психического здоровья. Результаты SF-36 представлены в таблице.

Анализ полученных данных показал, что качество жизни снижается у всех больных с гипертонической болезнью по всем шкалам опросника SF-36. Наиболее низкие показатели получены по шкалам, формирующим физический компонент здоровья (RP и BP), причем разница исходных показателей между группами по всем шкалам была недостоверной ($p_1 > 0,05$). Исходные результаты свидетельствуют о том, что физическое состояние у больных с артериальной гипертензией оказывает значительное отрицательное влияние на их активность и повседневную ролевую деятельность.

Данные усредненных показателей по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием; психического здоровья; социального функционирования показали, что гипертоническая болезнь усугубляет нарушение качества жизни больного, также оказывая отрицательное влияние на психологический компонент здоровья, и вносит вклад в ограничение социальных контактов, ограничение выполнения повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального благополучия у таких больных.

В динамике лечения были получены результаты, свидетельствующие, что качество жизни больных с артериальной гипертензией напрямую зависит от клинического течения заболевания. В частности, по уровню «Физической активности» в группе базисной терапии отмечен прирост на 6,34 % ($p > 0,05$), в группе, где дополнительно назначался Валирин Кардио, – на 24,2 % ($p < 0,05$). По шкале «Физическое ограничение ролевых функций» получено увеличение соответственно на 12,0 % ($p > 0,05$) и 60,6 % ($p < 0,05$). Уровень качества жизни по шкале «Физическая боль» повышался в 1,85 (1-я группа, $p < 0,05$) и 2,35 (2-я группа, $p < 0,05$) раза. «Общее восприятие

Качество жизни больных с гипертонической болезнью по данным опросника SF-36 в динамике базисной терапии, а также комплексной терапии с включением препарата Валерин Кардио

Параметры (шкалы) здоровья	Базисная терапия (n=24)		Базисная терапия+ Валерин Кардио (n=27)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физическая активность (PF)	47,3±12,3	50,3±11,2 p>0,05	49,6±12,7	61,6±4,44 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Физическое ограничение ролевых функций (RP)	27,0±7,98	30,25±8,94 p>0,05	25,4±7,57	40,8±7,63 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Физическая боль (BP)	19,5±5,81	36,0±9,06 p<0,05	19,6±4,28	46,1±11,2 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Общее восприятие здоровья (GH)	40,5±13,5	43,2±8,30 p>0,05	40,4±9,1	56,0±7,83 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Эмоциональные проблемы в ограничении жизнедеятельности (RE)	41,3±9,26	44,1±10,1 p>0,05	38,3±9,1	48,2±9,0 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Жизненная сила (VE)	40,8±8,62	57,1±11,0 p<0,05	42,7±7,65	61,1±11,5 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Психическое здоровье (MH)	46,4±10,7	60,5±10,9 p<0,05	45,7±9,6	65,9±7,30 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Социальное функционирование (SF)	36,9±7,39	51,7±9,71 p<0,05	44,9±12,3	56,0±10,6 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание. p – степень достоверности разницы показателей в динамике лечения; p₁ – достоверность различий между показателями качества жизни в 1-й и 2-й группах до лечения; p₂ – после лечения.

здоровья» увеличилось на 7,9 % в группе базисной терапии (p>0,05) и на 38,6 % в группе комплексной терапии (p<0,05). По шкале «Эмоциональные проблемы в ограничении жизнедеятельности» отмечена недостоверная динамика среди больных, получавших только базисную терапию (6,8 %, p>0,05), с достоверными изменениями у пациентов, где дополнительно назначался Валерин Кардио (25,8 %, p<0,05). Уровень «Жизненной силы» существенно увеличивался в обеих группах (39,9 и 43,1 %, p<0,05). По параметру «Психическое здоровье» достоверная динамика получена как в группе базисной терапии (30,4 %, p<0,05), так и в группе комплексной терапии (44,2 %, p<0,05) с более значительными

изменениями у больных, которым в комплексном лечении назначали препарат Валерин Кардио (p₂<0,05). По уровню «Социального функционирования» были получены достоверные результаты в обеих группах (30,4 и 44,2 %, p<0,05), хотя разницы между когортами отмечено не было (p₂>0,05).

Выводы

При оценке динамики качества жизни больных с артериальной гипертензией установлено, что в случае назначения комплексной антигипертензивной терапии с включением препарата Валерин Кардио отмечалось значимое повышение качества жизни по шкалам, формирующим как физический, так и

психологический компоненты здоровья (PF, RP, BP, GH, RE, VE, MH, SF) по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную медикаментозную терапию, где отмечен недостоверный прирост показателей физической активности, физического и эмоционального ограничения ролевых функций, а также общего восприятия здоровья. В итоге, после динамического наблюдения у больных с артериальной гипертензией на фоне назна-

чения препарата Валерин Кардио отмечалось значительное улучшение качества жизни по опроснику SF-36, что сопровождалось уменьшением раздражительности, повышением эмоциональной устойчивости, повышением работоспособности.

Перспективность исследования. Препарат может быть рекомендован в комплексной терапии такого стресс-зависимого заболевания, как гипертоническая болезнь.

Литература

1. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // *Eur. Heart Jour.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.
2. The PADQOL: development and validation of a PAD-specific quality of life questionnaire / D. Treat-Jacobson, R.A. Lindquist, D.R. Witt, et al. // *Vasc. Med.* – 2012. – Vol. 17, № 6. – P. 405–415.
3. Validation of the quality of life questionnaire in arterial hypertension (HQALY) for its use in Spain. Relationship between clinical variables and quality of life. Investigator Group of the HQALY study / A. Dalfo Baque, X. Badia Llach, A. Roca-Cusachs Coll, et al. // *Aten. Primaria.* – 2000. – Vol. 26, № 2. – P. 96–103.
4. Validation of the short form of the Spanish hypertension quality of life questionnaire (MINICHAL) for Portuguese (Brazil) / R.B. Schulz, P. Rossignoli, C.J. Correr, et al. // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2008. – Vol. 90, № 2. – P. 127–131.
5. Комплаентность пациентов с артериальной гипертензией при применении препаратов, повышающих качество жизни / М. Соболева, Е. Слободенюк, И. Букатова и др. // *Врач.* – 2012. – № 3. – С. 68.
6. Садыкова Д.И. Качество жизни подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / Д.И. Садыкова, И.Я. Лутфуллин // *Педиатрическая фармакология.* – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 117–119.
7. Does melissa officinalis cause withdrawal or dependence? / K. Demirci, M. Akgonul, A. Demirdas, et al. // *Med. Arch.* – 2015. – Vol. 69, № 1. – P. 60–61.
8. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Melissa officinalis Extract which Contained Rosmarinic Acid in Healthy Individuals: A Randomized Controlled Trial / M. Noguchi-Shinohara, K. Ono, T. Hamaguchi, et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 5. – e0126422.
9. Hadley S. Valerian // S. Hadley, J.J. Petry // *Am. Fam. Physician.* – 2003. – Vol. 67, № 8. – P. 1755–1758.
10. The effect of Leonurus cardiaca herb extract and some of its flavonoids on mitochondrial oxidative phosphorylation in the heart / J. Bernatoniene, D.M. Kopustinskiene, V. Jakstas, et al. // *Planta Med.* – 2014. – Vol. 80, № 7. – P. 525–532.
11. Chemical studies on curuba (*Passiflora mollissima* (Kunth) L. H. Bailey) fruit flavour / N. Conde-Martinez, D.C. Sinuco, C. Osorio // *Food Chem.* – 2014. – Vol. 157. – P. 356–363.
12. Medicinal potential of *Passiflora foetida* L. plant extracts: biological and pharmacological activities / M. Asadujjaman, A.U. Mishuk, M.A. Hossain, et al. // *J. Integr. Med.* – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 121–126.
13. Ware J.E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski. – The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1993. – 28 p.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа-сфера, 2004. – 312 с.
15. Чернявская Т. Повышение комплаентности и качества жизни пожилых пациентов с артериальной гипертензией / Т. Чернявская // *Врач.* – 2010. – № 5. – С. 20–24.

Д.В. Шорікова

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ – МОЖЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Проведена порівняльна оцінка динаміки якості життя у хворих на артеріальну гіпертензію за результатами опитувальника SF-36 в залежності від метода лікування – базисної антигіпертензивної терапії і комплексної терапії із додаванням препарату Валерин Кардіо. Встановлено, що в разі

призначення комплексної антигіпертензивної терапії з додаванням препарату Валерин Кардіо відбувається значуще підвищення рівня якості життя за шкалами, що формують як фізичний, так і психологічний компоненти здоров'я (PF, RP, BP, GH, RE, VE, MH, SF) порівняно з пацієнтами, що отримували тільки стандартну медикаментозну терапію, де відмічено невірогідний приріст рівня фізичної активності, фізичного та емоційного обмеження рольових функцій, а також загального сприйняття здоров'я.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, якість життя, опитувальник SF-36, базисна терапія, Валерин Кардіо.

D.V. Shorikova

QUALITY OF LIFE AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND POTENTIAL OF COMPLEX PHARMACOTHERAPY

The comparative research of life quality due to the Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire (SF-36) at the patients with essential hypertension in depend of the basic antihypertensive therapy and complex therapy with addition of the Valerin Cardio is presented in the article. It is set the meaningful increase of life quality on scales, forming both physical and psychological components of health (PF, RP, BP, GH, RE, VE, MH, SF) in comparing to patients, getting standard antihypertensive therapy, were is marked the unreliable increase of indexes of physical activity, emotional status and general of health perception.

Key words: arterial hypertension, quality of life, SF-36, basic therapy, Valerin Cardio.

Поступила 25.08.15

УДК 616.24-008.87/.9-022.7

О.О. Штена

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ЗНАЧЕННЯ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ D ЯК МАРКЕРА ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ І СТУПЕНЯ ПОШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ

Виявлення етіологічних факторів бактеріальної природи відіграє важливу роль у зниженні нераціонального призначення антибактеріальних препаратів. У нашому дослідженні частіше ідентифіковано *H. influenzae*, що може бути характерним для нашого регіону. Також значну частину склали *S. pneumoniae*, *H. parainfluenzae* та *M. catarrhalis*. Поєднання двох і більше етіологічно вагомих мікроорганізмів зустрічалися у 7 % випадків виявлення збудників серед двох груп. Штами *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae*, *E. coli* (БЛРС) були виявлені в осіб з інфекційним загостренням ХОЗЛ в 37 % випадків. У хворих на негоспітальну пневмонію та інфекційне загострення хронічного обструктивного захворювання легень рівень SP-D був достовірно вищим на початку захворювання в порівнянні з контрольною групою, що вказує на вплив запального процесу у відображенні пошкодження легеневої тканини. Достовірної різниці між хворими з ідентифікацією етіологічно вагомого мікроорганізму та без неї не було виявлено, однак при порівнянні показників SP-D у хворих з ідентифікацією основних і «проблемних» респіраторних патогенів була зафіксована статистично вагома різниця.

Ключові слова: *інфекційні агенти, негоспітальна пневмонія, хронічне обструктивне захворювання легень, сурфактантний білок D.*

В проблематиці сучасної пульмонології продовжує зберігати значення оцінка частоти виявлення етіологічних факторів бактеріальної природи, що відіграє велику роль у зниженні нераціонального призначення антибактеріальних препаратів і ступеня тяжкості протікання процесу в залежності від виявленого етіологічного фактора або ж його відсутності і виявлення резистентних штамів [1–3].

Існує незначна кількість робіт, що стосуються змін рівня сурфактантного протеїну D SP-D у хворих з різною патологією, в основі якої певну роль відіграє гостре та хронічне запалення. Імовірно, SP-D відіграє важливу роль при інфекційному ураженні легень. Як вважають деякі вчені, SP-D можуть бути місцевими аналогами гострофазового білка, рівень концентрації якого різко зростає в гострий період захворювання [4–7].

SP-D впливає на механізми взаємодії макрофагів з патогенами. Завдяки здатності зв'язуватися з ліпополісахаридами, що знаходяться на поверхні грамнегативних бактерій, SP-D поєднується з *Pseudomonas*

aeruginosa, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae* та з грампозитивними бактеріями, такими як *Streptococcus pneumoniae* та *Stafylococcus aureus*, а також з мікобактеріями, вірусами, грибами. Оскільки SP-D є секреторним білком, що розпізнає і зв'язує патогенні мікроорганізми, його ще називають «секреторним рецептором, що розпізнає патогени». Отже, SP-D виступає в якості маркера патогенних мікроорганізмів, що призначені до знищення імунною системою й атрактантом для імунних клітин, тобто підвищує ефективність фагоцитозу [6–9].

Метою даної роботи було визначення структури виявлених збудників, а також визначення наявності взаємозв'язку SP-D у хворих на інфекції нижніх дихальних шляхів в залежності від виявленого респіраторного патогену та його приналежності до грампозитивних чи грамнегативних мікроорганізмів.

Матеріал і методи. Досліджувалися хворі на інфекції нижніх дихальних шляхів з діагнозами негоспітальна пневмонія (НП) та інфекційне загострення ХОЗЛ, які перебували

© О.О. Штена, 2015

на стаціонарному лікуванні в лікарнях м. Дніпропетровська. Діагноз пневмонія був підтверджений рентгенографічно і встановлений згідно з Наказом МОЗ України від 19.03.07 р. № 128. Діагноз ХОЗЛ встановлювали відповідно до критеріїв GOLD (2008) та згідно з Наказом МОЗ України від 27.06.13 № 555. В дослідження не включали хворих з тривалістю антибактеріальної терапії більше 24 годин.

Усім хворим проводили загальноклінічні методи обстеження, рентгенографію органів грудної клітки в двох проєкціях та оцінювали функцію зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа MasterLab (Viasis, Німеччина).

Чутливість до антибактеріальних препаратів визначали диско-дифузійним методом. Визначали мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК) антибактеріального препарату. Тестування диска чутливості проводили відповідно до CLSI (раніше NCCLS guidelines), як і всі методи визначення чутливості.

Рівень SP-D у плазмі крові досліджували за допомогою імуноферментного аналізу з використанням реактивів *Hycult Biotech* (Нідерланди) згідно з протоколом виробника. Отримані результати обробили непараметричними методами статистики з використанням U-тесту Манна-Уїтні та критерію Вілкоксона. Значущими вважали відмінності між показниками в групах при $p < 0,05$.

Результати. У дослідження було включено 83 особи (78,3 %), що мали продуктивний кашель. Їх було розподілено на дві групи відповідно до встановленого діагнозу. До 1-ї групи увійшло 48 осіб з діагнозом НП, середній вік яких склав 58,6 (48,0–62,0) року, серед них 27 чоловіків і 21 жінка (56 і 44 % відповідно). До 2-ї групи увійшло 35 осіб, яким було встановлено діагноз ХОЗЛ у стадії інфекційного загострення, середній вік яких склав 64,7 (53,0–67,0) року, серед них 23 чоловіки і 12 жінок (66 і 34 % відповідно).

При проведенні мікробіологічного дослідження серед хворих обох груп вдалося виявити інфекційні агенти у 48 % випадків. Розподіл цих етіологічно вагомих мікроорганізмів наступний: *H. influenzae* – 27 %; *S. pneumoniae* – 20 %; *H. parainfluenzae* – 13 %; *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* – по 9 %; *E. coli* (БЛРС) – 4 %.

Отже, частіше за всіх було ідентифіковано *H. influenzae*, що може бути характерним для

нашого регіону. Також значну частину склали *S. pneumoniae*, *H. parainfluenzae* та *M. catarrhalis*.

Поєднання двох і більше етіологічно вагомих мікроорганізмів зустрічалось в 7 % випадків виявлення збудників серед двох груп. Так, у хворого на НП було виявлено асоціацію *H. influenzae* і *M. catarrhalis*, а у хворого на інфекційне загострення ХОЗЛ – поєднання трьох основних респіраторних патогенів: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis*. Саме асоціація декількох збудників може створювати умови для збільшення тривалості лікування та затяжного характеру протікання запального процесу в легенях внаслідок особливості резистентності кожного мікроорганізму окремо.

Розподіл мікроорганізмів у кожній групі окремо наведено в табл. 1. Слід також зазначити, що у 1-й групі виявити етіологічно вагомий збудник вдалося в 18 (38 %) випадках, тоді як у 2-й – в 25 (71 %) випадках.

Таблиця 1. Розподіл інфекційних агентів в групах, абс. ч. (%)

Інфекційні агенти	Кількість виділених мікроорганізмів	
	НП	ХОЗЛ
<i>H. influenzae</i>	7 (39)	5 (18,5)
<i>S. pneumoniae</i>	4 (22,2)	5 (18,5)
<i>H. parainfluenzae</i>	4 (22,2)	2 (7,4)
<i>M. catarrhalis</i>	1 (5,5)	3 (11,2)
<i>S. aureus</i>	2 (11,1)	2 (7,4)
<i>K. pneumoniae</i>	–	4 (14,8)
<i>P. aeruginosa</i>	–	4 (14,8)
<i>E. coli</i> (БЛРС)	–	2 (7,4)

У хворих на НП найбільша частка ідентифікацій приходилася на *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *H. parainfluenzae*, тоді як у осіб з інфекційним загостренням на ХОЗЛ, поряд з основними респіраторними збудниками, визначалася значна частка ідентифікацій таких гремнегативних мікроорганізмів, як *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*, що характеризуються обумовленням тяжкого й тривалого перебігу захворювання та складнощами у забезпеченні ефективної емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ).

Дольова частка штамів *H. influenzae* та *S. pneumoniae*, що превалювали серед інших мікроорганізмів у хворих на НП і на інфекційне загострення ХОЗЛ як в монокультурі (11), так і в асоціації (9) склала 51,3 %. У хворих на НП частіше виявлялися штами *H. para-*

influenzae у порівнянні з хворими на інфекційне загострення ХОЗЛ, тоді як штами *M. catarrhalis* частіше виявлялись у хворих на інфекційне загострення ХОЗЛ, ніж на НП. Даних щодо збудників *H. parainfluenzae* та *M. catarrhalis* в рамках нашої країни, які б були статистично перевірені та затверджені, ми не маємо. Відомо також, що закордоном *M. catarrhalis* відноситься до трійки ключових збудників НП і ХОЗЛ.

Також слід зазначити, що в 7 випадках (64 %) серед 11, де у хворих на НП були ідентифіковані *H. influenzae* та *H. parainfluenzae*, в анамнезі відзначалася наявність гострого респіраторного епізоду. Інфекційні процеси, що викликаються *H. influenzae* та *H. parainfluenzae*, характеризуються більш легким перебігом захворювання, а також охоплюють хворих молодого і середнього віку, тоді як *S. pneumoniae* може досить часто ставати етіологічною причиною важкого перебігу процесу та охоплювати усі вікові групи пацієнтів.

Штами *S. aureus* були виявлені в двох випадках у хворих на НП і в одному – при інфекційному загостренні ХОЗЛ. Серед них два пацієнти з 1-ї та 2-ї груп мали вік старше 60 років. Хоча *S. aureus* не відноситься до основних етіологічно вагомих збудників при даних нозологіях, передумовою етіологічної ролі цього збудника у виникненні захворювання можуть ставати похилий вік хворого, вживання алкоголю чи наркотиків, а також наявність в анамнезі гострого респіраторного епізоду. В даних випадках слід також враховувати можливість колонізації мокротиння, що могло маскувати пневмококову чи аспіраційну пневмонію.

Штами *P. aeruginosa* (4), *K. pneumoniae* (4) та *E. coli* (БЛРС) (2) були виявлені в осіб з інфекційним загостренням ХОЗЛ в 37 % випадків і є більш характерними для захворювань з хронічним перебігом. Серед хворих на НП ці збудники не були виявлені. Вони здатні обумовлювати більш тяжкий перебіг процесу та характеризуються значними рівнями резистентності, що, у свою чергу, вказує на необхідність встановлення етіологічного діагнозу при грамнегативних інфекціях.

Як відомо зі світових наукових досліджень, SP-D розглядають як частину системи вродженого імунітету легенів і ендогенний регулятор перебігу запальних реакцій в організмі, а також як маркер, що характеризує виразність місцевого запального процесу. Отримані нами результати наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Маркери запалення у хворих 1-ї та 2-ї груп та здорових осіб

Група	Рівень SP-D, Ме [25–75%] нг/мл
1-ша	454,054 [372,04–591,01]
2-га	797,61 [490,74–1074,20]
Здорові особи	240,00 [164,74–380,00]

Рівень SP-D у хворих 1-ї групи склав 454,054 [372,04–591,01] нг/мл і був достовірно вищим за показники контрольної групи ($p=0,002$). Максимальні значення SP-D у хворих 1-ї групи сягали 827,35 нг/мл у хворого з двобічним ураженням легенів, більш високі показники також визначалися у хворих з ураженням декількох часток з одного боку, що вказувало на більш виражену площу ураження та бактеріальну інфільтрацію.

Рівень SP-D у хворих 2-ї групи в середньому підвищився до 797,61 [490,74–1074,20] нг/мл, це було достовірно вище за показники здорових осіб ($p<0,001$). Найвищим рівень SP-D був у пацієнта з тяжким перебігом загострення і складав 1562,29 нг/мл. В контексті захворювання це може вказувати на високий ступінь інтенсивності пошкодження легеневої тканини при загостренні хронічного запального процесу легень з урахуванням ураження значної площі поверхні легень.

Враховуючи, що SP-D опосередковано відповідає за гомеостаз ліпідів, збільшує поглинання патогенів альвеолярними макрофагами, активуючи місцевий протиінфекційний легеневи імунітет, з посиленням синтезом SP-D у відповідь на вплив мікробних агентів і розвиток запального процесу в легенях [8, 9], було досліджено зміни рівнів маркера в залежності від ідентифікації мікробного агента.

Достовірних відмінностей за отриманими результатами між хворими 1-ї групи, у яких був ідентифікований інфекційний агент, та хворими без ідентифікації мікроорганізму не було виявлено ($p=0,358$). Така ж ситуація спостерігалася у хворих з 2-ї групи ($p=0,235$). Різниця не визначалася при аналізі між хворими, у яких були ідентифіковані грамнегативні і грампозитивні інфекційні агенти ($p=0,573$).

Однак достовірна різниця відзначалася серед хворих з ідентифікацією мікроорганізму в залежності від приналежності патогену до основних респіраторних збудників чи «проблемних» мікроорганізмів. Рівень SP-D в останніх був достовірно вищим ($p=0,038$), ніж

у перших. Отримані результати можуть бути пов'язані з тим, що проблемні мікроорганізми виявлялися в 90 % випадків у хворих на інфекційне загострення ХОЗЛ, хронічний перебіг їх захворювання обумовлював більшу площу ураження, а виявлені проблемні патогени мали змогу впливати на інтенсивність ураження легеневої тканини. Також важливо відзначити, що була виявлена тенденція ($p=0,062$) до менших значень SP-D у хворих з ідентифікованою *P. aeruginosa* відносно інших випадків виявлення проблемних патогенів.

Можливо, отримані результати пов'язані з недостатньою кількістю проведених досліджень, однак слід констатувати, що SP-D не є тим маркером, який може в 100 % випадків свідчити про наявність у етіологічно вагомі концентрації мікробного інфекційного агента взагалі чи приналежність його до грампозитивних або грамнегативних мікроорганізмів, а тому клініко-рентгенологічні дані та дані бактеріологічного дослідження мокротиння є провідними у встановленні етіологічного діагнозу та призначенні АБТ, а отже, SP-D не є маркером наявності ін-

фекційного процесу та відображає рівень пошкодження легеневої тканини.

Висновки

1. У хворих на негоспітальну пневмонію та інфекційне загострення ХОЗЛ штами *H. influenzae*, *S. pneumoniae* та *H. parainfluenzae* серед основних респіраторних патогенів зустрічалися частіше. Серед «проблемних» мікроорганізмів ідентифікувалися найбільше штами *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* (БЛРС) у хворих на інфекційне загострення ХОЗЛ.

2. Рівень SP-D у хворих на негоспітальну пневмонію та інфекційне загострення ХОЗЛ був достовірно вищим на початку захворювання в порівнянні з контрольною групою, що вказує на вплив запального процесу на відображення пошкодження легеневої тканини.

3. Достовірної різниці між хворими з ідентифікацією етіологічно вагомого мікроорганізму та без неї не було виявлено, однак при порівнянні показників SP-D у хворих з ідентифікацією основних і «проблемних» респіраторних патогенів була зафіксована статистично вагома різниця.

Література

1. Дзюблик Я.О. Клінічні аспекти антибіотикорезистентності збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів / Я.О. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал. – 2010. – № 3. – С. 53–56.
2. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012 / European Centre for Disease Prevention and Control. – 2013. – 205 p.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report [Electronic Resource] / WHO, 2013. — Режим доступу : <http://www.goldcopd.com/>
4. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов / С.В. Лямина, С.В. Круглов, Т.Ю. Веденикин, И.Ю. Малышев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 1. – С. 90–97.
5. McCormack F.X. The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung / F.X. McCormack, J.A. Whitsett // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109 (6). – P. 707–712.
6. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD / D.A. Lomas, E.K. Silverman, L.D. Edwards, et al. // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – P. 95–102.
7. Surfactant protein D (SP-D) serum levels in patients with acquired pneumonia / R. Leth-Larsen, C. Nordenbaek, I. Tornoe, et al. // Clinical Immunology. – 2003. – Vol. 108. – P. 29–37.
8. Hartl D. Surfactant protein D in human lung diseases / D. Hartl, M. Griese // Eur. J. Clinical Investigation. – 2006. – Vol. 36. – P. 423–435.
9. Kuan S. Interactions of surfactant protein D with bacterial lipopolysaccharides / S. Kuan, K. Rust, E. Crouch // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90. – P. 97–106.

О.А. Штена

ЗНАЧЕНИЕ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА D КАК МАРКЕРА ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ И СТЕПЕНИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ

Выявление этиологических факторов бактериальной природы играет важную роль в снижении нерационального назначения антибактериальных препаратов. В нашем исследовании чаще всего

было идентифицировано *H. influenzae*, что может быть характерным для нашего региона. Также значительную часть составили *S. pneumoniae*, *H. parainfluenzae* и *M. catarrhalis*. Сочетание двух и более этиологически значимых микроорганизмов встречалось в 7 % случаев выявления возбудителей. Штаммы *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* (БЛРС) были обнаружены у лиц с инфекционным обострением ХОБЛ в 37 % случаев. У больных с внегоспитальной пневмонией и инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких уровень SP-D был достоверно выше в начале заболевания по сравнению с контрольной группой, что указывает на влияние воспалительного процесса в отражении повреждения легочной ткани. Достоверной разницы между больными с идентификацией этиологически значимого микроорганизма и без нее не было обнаружено, однако при сравнении показателей SP-D у больных с идентификацией основных и «проблемных» респираторных патогенов была зафиксирована статистически значимая разница.

Ключевые слова: инфекционные агенты, внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, сурфактантный белок D.

O.A. Shtepa

MEANING OF SURFACTANT PROTEIN D AS A MARKER OF PATHOGENIC MICROORGANISMS AND THE DEGREE OF DAMAGE OF THE LUNG TISSUE

Great value in modern pulmonology plays identify the infectious agents, plays an important role in reducing irrational appointment antibiotics. According to the data obtained in our study, the most frequently it has been identified *H. influenzae*, which may be typical for our region. Also a significant part made *S. pneumoniae*, *H. parainfluenzae* and *M. catarrhalis*. The combination of two or more infectious agents occurred in 7% of cases of the identification of the pathogens. *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* (ESBL) were detected in patients with infectious exacerbation of COPD in 37% of cases. Patients with community-acquired pneumonia and infectious exacerbations of COPD SP-D levels were significantly higher in the beginning of the disease compared with the control group, indicating the effect of the inflammatory process in lung tissue damage reflection. Significant difference between patients with the identification of infectious agents and without it was not revealed, but in comparing SP-D levels in patients with identification basic and «problem» respiratory pathogens was detected statistically significant difference.

Key words: infectious agents, community-acquired pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, surfactant protein D.

Поступила 02.09.15

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.322-002.1-079.4-022.7

*Е.И. Могиленец**Харьковский национальный медицинский университет***ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ИНФЕКЦИОНИСТА**

Рассмотрены вопросы клиники, диагностики и дифференциальной диагностики наиболее распространенных инфекционных и неинфекционных заболеваний, протекающих с синдромом острого тонзиллита. Показана значимость последнего в практике врача-инфекциониста. Приведены клинические случаи.

Ключевые слова: острый тонзиллит, диагностика, дифференциальная диагностика.

Острый тонзиллит – острое воспаление миндалин, входящих в состав лимфатического глоточного кольца Вальдейера – Пирогова. Чаще в процесс вовлекаются небные миндалины. Однако возможно поражение носоглоточных, язычной, глоточной, гортанной миндалин; боковых валиков глотки; лимфоидных образований задней стенки глотки и гортани.

Острый тонзиллит полиэтиологичен, наблюдается при самых разных инфекционных (ангина, скарлатина, дифтерия, иерсиниоз, псевдотуберкулез, брюшной тиф, туляремия, инфекционный мононуклеоз, аденовирусная и энтеровирусная инфекции, ангина Симановского – Плаута – Венсана, грибковые поражения слизистой ротоглотки) и неинфекционных (сифилис, туберкулез, заболевания крови) заболеваниях. Такая полиэтиологичность в ряде случаев приводит к ошибкам диагностики и, как следствие, к неадекватной терапии [1–3].

В основе диагностики и выделения тонзиллярного синдрома лежат три клинических признака: боли в горле; увеличение и воспалительные изменения небных миндалин, выявляемые при осмотре ротоглотки; воспалительная реакция со стороны регионарных тонзиллярных лимфатических узлов. При инфекционных заболеваниях местные воспалительные изменения большей частью двусторонние, симметричные, сочетаются с признаками генерализованного инфекционного процесса [1].

© Е.И. Могиленец, 2015

В большинстве случаев острый тонзиллит является проявлением ангины, при которой он сочетается с интоксикационным синдромом при отсутствии каких-либо других локальных проявлений инфекционного процесса.

Необходимо отметить, что в англоязычной литературе термин «ангина» не встречается. Имеет место термин «острый бактериальный тонзиллит». В МКБ-10 мы также встречаем термин «острый тонзиллит» (J03.0 – стрептококковый тонзиллит; J03.8 – острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями; J03.9 – острый тонзиллит неуточненный) [4].

В повседневной врачебной практике нередко наблюдается сочетание тонзиллита и фарингита, особенно у детей. Поэтому в литературе довольно широко используют термин «тонзиллофарингит», однако тонзиллит и фарингит в МКБ-10 рассматриваются отдельно [4, 5].

Чаще всего воспалительный процесс при ангине локализуется в небных миндалинах, поэтому под названием ангина, как правило, подразумевают острое воспаление небных миндалин стрептококковой или стафилококковой этиологии.

Клиника ангины достаточно проста, характеризуется острым началом (после короткого инкубационного периода, который чаще составляет 1–2 дня, однако может удлиняться до 7–8 дней) с практически одновременным развитием интоксикационного и тонзиллярного синдромов. Отмечается быстрое повы-

шение температуры тела до 38,5–40,0 °С с ознобом, выраженными признаками интоксикации (общая слабость, головная боль без определенной локализации, миалгии, ломота в суставах, пояснице). Нарушаются сон и аппетит. Одновременно возникает боль в горле, вначале незначительная, беспокоит больного только при глотании, затем постепенно усиливается и становится постоянной, но все же более интенсивной при глотании. В других случаях боль в горле при глотании присоединяется лишь спустя 6–12 часов (не позднее 1 суток) после появления симптомов интоксикации. Значительно реже ангина начинается с воспалительных изменений в миндалинах, а общетоксические симптомы появляются несколько позже. Лихорадка продолжается 3–6 дней. Более длительное повышение температуры тела или двухволновая температурная кривая свидетельствует о присоединении осложнений (перитонзиллит, перитонзиллярный абсцесс, сепсис и др.).

Характерен внешний вид больного – лицо гиперемировано с несколько бледным носогубным треугольником. При осмотре ротоглотки определяется яркая гиперемия слизистой, гипертрофия миндалин. При катаральной ангине миндалины увеличены в размерах, выходят за пределы небных дужек, однако поверхность их гладкая, очаги воспаления не видны. В клинической практике эта форма ангины нередко проходит под маской острого респираторного заболевания (ОРЗ) и представляет определенную трудность. Одной из существенных особенностей стрептококковой ангины является отсутствие других признаков респираторного синдрома (насморк, першение в горле, кашель и др.), характерных для ОРЗ. При фолликулярной ангине через слизистую оболочку миндалин просвечивают множественные, еще не вскрывшиеся мелкие гнойные фолликулы. При лакунарной ангине миндалины покрыты рыхлым островчатым или сплошным налетом бело-желтого цвета, легко снимающимся шпателем, без последующей кровоточивости слизистой, и легко растираемым на стекле. Разделение этих форм сугубо условно, по существу это единый патологический процесс, который может быстро прогрессировать или остановиться на одной из стадий развития. Более значительные изменения целостности слизистой оболочки миндалин соответствуют развитию язвенно-некротической ангины.

Ангина сопровождается увеличением углочелюстных лимфатических узлов. Обычно размер их достигает 1,0–2,5 см в диаметре, они эластичные, болезненные, не спаянные с окружающими тканями, подвижные, кожа над ними не изменена.

Возможны изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, приглушенность сердечных тонов, сохраняющиеся и после снижения температуры. Они всегда требуют динамического контроля с учетом угрозы развития метатонзиллярных заболеваний (миокардит, ревматизм).

В клиническом анализе крови наблюдаются изменения, типичные для бактериальных инфекций, – лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренная СОЭ. Клинический анализ мочи без специфических изменений – альбуминурия, реже цилиндрурия, микрогематурия.

Бактериологическое обследование для выявления роста β -гемолитических стрептококков на 5%-ном кровяном агаре имеет малую диагностическую ценность в связи с кратковременностью заболевания, длительностью роста стрептококков и стафилококков, а также возможностью их носительства. Обязательным является исследование слизи из рото- и носоглотки на *C. diphtheriae*. Серологическое исследование парных сывороток крови (в 1-е и на 10–12-е сутки заболевания) с определением нарастания титра антител к стрептолизину-О, стрептокиназе, стрептококковому полисахариду имеет ретроспективное значение.

Таким образом, ангина – диагноз клинический и, казалось бы, не представляющий особой трудности. Однако такая кажущаяся простота диагностики зачастую уводит врача от выявления более редких заболеваний, протекающих с синдромом тонзиллита, но представляющих гораздо большую клиническую и/или эпидемиологическую опасность.

Так, врач любой специальности, встретившись с пациентом с тонзиллитом, прежде всего должен исключить более грозное, но, благодаря иммунизации, в настоящее время редко встречающееся заболевание – дифтерию.

Определенную помощь в распознавании дифтерии оказывает тщательно собранный эпиданамнез (указание на контакт с больными дифтерией или носителями дифтерийной палочки, пребывание в эпидочаге, отсутствие

вакцинации). Кроме того, существует ряд диагностических признаков, которые позволяют дифференцировать дифтерию от стрептококковой ангины.

Начало ее более постепенное, чем стрептококковой ангины, характеризуется менее высокой лихорадкой. При этом проявления интоксикационного синдрома более выражены: больной вял, адинамичен, бледен, отмечается акроцианоз. Боли в горле чаще менее интенсивные, однако могут быть выраженными, исчезают при сохраняющихся налетах. При осмотре ротоглотки отек и цианоз слизистой ротоглотки преобладают над гиперемией (застойная гиперемия). Налет плотный, пленчатый (фибринозный), трудно отделяемый, островчатый или сплошной; при попытке его снять обнажается кровоточащая поверхность, пленка не растирается на стекле, при опускании в стакан с водой оседает на дно. При распространенной форме налеты переходят на небные дужки, язычок, мягкое небо. Болезненность лимфатических узлов умеренная. Ведущим проявлением тяжелой и гипертоксической дифтерии, наряду с характерными налетами, является выраженный отек слизистой оболочки ротоглотки и шеи. Кроме того, можно обнаружить проявления миокардита, моно- или полиневрита.

Изменения в клинических анализах крови и мочи сходны с таковыми при ангине. Для подтверждения диагноза проводят бактериологическое исследование с обнаружением коринебактерий и оценкой их токсигенности. Возможно проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения токсигенных штаммов *C. diphtheriae* в мазке из ротоглотки. Серологические исследования имеют вспомогательный характер. Определяют титр антитоксических антител в парных сыворотках в реакции непрямой гемагглютинации (кровь для первого исследования берут до введения противодифтерийной сыворотки – ПДС). Отсутствие или низкое содержание антител в крови в первые 3–5 дней болезни до введения ПДС свидетельствует в пользу дифтерии, более высокий титр – против. Диагностическое значение имеет нарастание титра антител в 4 и более раз у больного с высевом дифтерийной палочки, перенесшего ангину.

В последние годы значительно возросла заболеваемость населения (преимущественно молодого возраста) герпесвирусными инфекциями и, в частности, инфекционным мононуклеозом [5, 6].

Возможно, такая ситуация объясняется не только действительным ростом заболеваемости, но и большей осведомленностью и осторожностью медицинского персонала, а также усовершенствованием диагностики.

Клиника инфекционного мононуклеоза характеризуется полиморфизмом. Одними из основных симптомов являются тонзиллит и лихорадка с умеренными проявлениями интоксикационного синдрома. Поэтому, как правило, в первые дни заболевания пациенты лечатся по поводу ангины. Однако имеется ряд симптомов, знание которых позволяет заподозрить инфекционный мононуклеоз еще до проведения специфической диагностики.

Так, тонзиллит часто сочетается с проявлениями заднего ринита (отмечаются затруднение носового дыхания при скудных выделениях из носа или их отсутствии, гнусавость голоса, больной дышит открытым ртом, ночью часто храпит). Кроме того, достаточно характерно зачастую выглядит налет при лакунарном тонзиллите: он покрывает всю миндалину, достаточно плотный (чем-то напоминает дифтерийный, но при этом не выходит за пределы миндалин и удаляется шпателем без кровоточивости).

Лихорадка нередко сохраняется в течение продолжительного времени (дольше одной недели). Что касается увеличения лимфатических узлов, для инфекционного мононуклеоза характерен заднешейный лимфаденит в сочетании с полилимфоаденопатией.

При объективном исследовании можно выявить гепатоспленомегалию, нерезко выраженную иктеричность склер, реже – кожи. У части больных отмечается полиморфная сыпь (чаще кореподобная, незудящая). Появление сыпи у больного «ангиной» на фоне приема ампициллина, амоксициллина, аугментина является типичным для инфекционного мононуклеоза.

В диагностике инфекционного мононуклеоза незаменимым остается клинический анализ крови, в котором может наблюдаться лейкопения, нормоцитоз, но чаще лейкоцитоз. Патогномичным для инфекционного мононуклеоза считается лимфоцитоз (количество лимфоцитов, как правило, больше 50 %) с одновременным появлением атипичных мононуклеаров и плазматических клеток. При проведении биохимических исследований в ряде случаев выявляются гипербилирубинемия, умеренно выраженная

гипертрансфераземия, повышение тимоловой пробы [6].

Для этиологической расшифровки используются специфические методы диагностики: иммуноферментный анализ, позволяющий выявлять антитела к вирусу Эпштейна–Барр (EBV), цитомегаловирусу (CMV), вирусу человеческого герпеса 6-го типа (HHV-6) – наиболее частым возбудителям заболевания; ПЦР, при помощи которой обнаруживается генетический материал вирусов – ДНК EBV, CMV, HHV-6.

Еще одно вирусное заболевание, при котором встречается тонзиллит, – аденовирусная инфекция. Клинически также характеризуется полиморфизмом и во многом напоминает инфекционный мононуклеоз (острое начало с развитием интоксикационного синдрома, возможно длительной лихорадкой, тонзиллит катаральный или фолликулярно-лакунарный; регионарный лимфаденит, лимфоузлы малоблезненны, возможна полилимфоаденопатия; нередко спленомегалия, гепатоспленомегалия). Но в отличие от инфекционного мононуклеоза назофарингит характеризуется ринореей, заложенностью носа. Характерен пленчатый конъюнктивит, у детей возможно появление диареи. Заболевание чаще регистрируется во время вспышек в детских коллективах с вовлечением в процесс взрослых.

В клиническом анализе крови – лейкопения или нормоцитоз; лимфоцитоз (однако количество лимфоцитов, как правило, меньше 50 %; атипичные мононуклеары если и встречаются, то менее 3 %).

При герпангине, которая вызывается энтеровирусами, тонзиллит характеризуется умеренной болью в горле; отмечается гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, наличие на небных дужках, язычке, мягком небе, а иногда на миндалинах и языке отдельных папул размером 2–4 мм в диаметре, быстро превращающихся в пузырьки белосерого цвета, а затем эрозии (афты). На миндалинах пузырьков меньше, чем на дужках и задней стенке глотки (патогномичный признак). Отмечаются лихорадка и умеренная интоксикация. Заболевание имеет летне-осеннюю сезонность и, как правило, сочетается с другими формами энтеровирусной инфекции (серозный менингит, экзантема, эпидемическая миалгия и др.).

Кандидоз ротоглотки характеризуется наличием на поверхности миндалин, язычка,

небных дужек, а иногда и задней стенке глотки творожистого налета белого цвета в виде легко снимающихся островков размером 2–3 мм в диаметре. Самочувствие больных при этом удовлетворительное, температура тела нормальная или субфебрильная. В анамнезе – указание на длительное применение антибиотиков, ВИЧ-инфекция, иммунодефициты другой этиологии.

При обострении хронического тонзиллита, в отличие от острого, отмечается вялое и относительно продолжительное течение заболевания с непостоянной субфебрильной температурой тела, а в случае обострения – постепенное начало, отсутствие выраженной интоксикации, умеренные боли или неприятные ощущения в горле при глотании. При осмотре ротоглотки выявляются застойный характер гиперемии, рубцовые изменения и спаянность с небными дужками миндалин, в лакунах которых обнаруживается казеозное содержимое. Увеличенные угло-челюстные лимфатические узлы плотной консистенции и умеренно болезненны. В клиническом анализе крови нормоцитоз или незначительно выраженный нейтрофильный лейкоцитоз.

Язвенно-некротическое поражение миндалин встречается при ангине Симановского – Плаута – Венсана, сифилисе, туберкулезе, заболеваниях крови.

Ангина Симановского – Плаута – Венсана характеризуется постепенным началом. Температура тела нормальная или субфебрильная, интоксикация отсутствует. Боли в горле незначительные. Поражения носят чаще односторонний характер и характеризуются наличием изъязвления на миндалине («-» ткань), покрытого налетом грязно-белого, зеленоватого цвета, который снимается шпателью с обнажением язвенной поверхности. Характерен гнилостный запах изо рта. Возможно распространение некротического процесса на заднюю стенку глотки, десны с развитием более глубоких изменений. Лимфаденит умеренный. Воспалительные изменения крови слабо выражены или отсутствуют. Подтверждается диагноз бактериоскопически – обнаружение *B. fusiformis* и *Sp. buccalis*.

При первичном сифилисе и туберкулезе поражается чаще всего одна миндалина, на которой может формироваться язва или эрозия с четкими плотными краями, покрытая налетом; слизистая ротоглотки розового цвета

или незначительно гиперемирована. Боли в горле при этом незначительные (дискомфорт при глотании) или отсутствуют. Температура тела нормальная или субфебрильная, интоксикация отсутствует. Регионарные лимфатические узлы увеличены, но безболезненны.

Больная Н., 56 лет, поступила в областную клиническую инфекционную больницу на 4-й день болезни с жалобами на дискомфорт в горле при глотании справа, общую слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Объективно: кожные покровы бледные; слизистая ротоглотки бледно-розового цвета, в верхнем полюсе правой миндалины – язва диам. 0,5 см, покрытая белым налетом, который плохо удаляется шпателем, поверхность не кровоточит. В легких – жесткое дыхание, хрипов нет. ЧД – 20/мин. Одышки нет. Тоны сердца приглушены. Тахикардия – 96 уд/мин. Гипертензия – 170/85 мм рт. ст. Остальные данные объективного исследования без особенностей. В анамнезе – железодефицитная анемия, хронический гастрит, гипертоническая болезнь. Туберкулез в прошлом отрицает. Предварительный диагноз – язвенно-некротическая ангина.

На 5-й день болезни к описанной симптоматике присоединился сухой кашель; самочувствие больной удовлетворительное, однако на рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены признаки двусторонней пневмонии (справа верхнедолевой, слева – тотальной); в клиническом анализе крови – анемия (эр – $3,4 \times 10^9$ /л, Hb – 94 г/л), СОЭ – 56 мм/ч. В последующие дни состояние больной прогрессивно ухудшилось. На 6-й день болезни появились выраженная общая слабость, потливость, головная боль, кашель стал продуктивным; изменилась перкуторная и аускультативная картина – в заднебазальных отделах с обеих сторон появилось притупление перкуторного звука, ослабленное дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы. С 9-го дня – одышка при незначительной физической нагрузке. На 10-й день появилось кровохарканье, ухудшилась рентгенологическая картина. Больная с диагнозом диссеминированный туберкулез легких была переведена в противотуберкулезный диспансер [7].

У некоторых больных поражения ротоглотки бывают первыми признаками заболевания системы крови, и своевременное распознавание их имеет важное значение.

Тонзиллит варьирует от катарального до язвенно-некротического. Для лейкозов и агранулоцитоза является типичным сравнительно позднее (на 3-и–6-е сутки болезни) появление некротического тонзиллита с распространением некротических изменений на слизистую оболочку небных дужек, язычка, щек. Характерно наличие гектической лихорадки с ознобами и потами, гепатолиенального и часто геморрагического синдромов (петехиальные высыпания на коже, подкожные кровоизлияния, кровоточивость слизистых, носовые, желудочные кровотечения). Характерны изменения гемограммы (гиперлейкоцитоз или лейкопения, *hiatus leucemicus* при лейкозах и резкое снижение количества нейтрофилов при агранулоцитозе). Отмечаются изменения и со стороны красной крови: прогрессивно снижается число эритроцитов до $1,0\text{--}2,0 \times 10^{12}$ /л и концентрация гемоглобина; также уменьшается количество тромбоцитов.

Больная К., 18 лет, поступила в ОКИБ на 4-й день болезни с диагнозом ангина. Предъявляла жалобы на боли в горле при глотании, повышение температуры тела до 39–40 °С с ознобами, боли в мышцах, суставах, выраженную общую слабость. При объективном исследовании обращала внимание выраженная бледность кожных покровов, петехиальные высыпания на коже туловища и конечностей; при осмотре ротоглотки помимо наличия лакунарного тонзиллита отмечалась выраженная кровоточивость слизистой оболочки полости рта при малейшем прикосновении. В гемограмме наблюдались изменения, характерные для острого лейкоза: эритроциты – $3,58 \times 10^{12}$ /л, Hb – 112 г/л, ЦП – 0,8, тромбоциты – 30×10^9 /л, лейкоциты – 26×10^9 /л, бластные клетки – 66 %, эозинофилы – 3 %, миелоциты – 3 %, юные – 0 %, плазменные – 2 %, с – 11 %, лимфоциты – 13 %, металлоциты – 2 %, СОЭ – 48 мм/ч, пойкилоциты – немного, эритроциты – местами гипохромные, макроциты – часто. Переведена в гематологическое отделение.

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту диагностики и лечения, в ряде случаев больные с тонзиллитом оказываются непростыми пациентами. Необходимо помнить, что не всегда тонзиллит – это хорошо известная всем ангина, а возможно, проявление менее распространенного, но значительно более грозного заболевания, требующего назначения специфического лечения.

Особую значимость в обследовании пациентов с острым тонзиллитом имеет проведение такого рутинного исследования, как клинический анализ крови (позволяет заподозрить инфекционный мононуклеоз, заболевания крови, дифференцировать бактериальное и вирусное поражение миндалин) с проведением реакции микропреципитации для исключения сифилиса. С учетом небла-

гополучной эпидемической ситуации в Украине по заболеваемости туберкулезом обязательным является проведение флюорографии, особенно если исследование не проводилось в течение года и более. Обязательным также является проведение бактериологического (а при подозрении на дифтерию или фузоспирохетоз и бактериоскопического) исследования слизи из ротоглотки.

Литература

1. Соринсон С.Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике: Руководство для врачей / С.Н. Соринсон. – СПб: Гиппократ, 1993. – 320 с.
2. Васильев В.С. Практика инфекциониста / В.С. Васильев, В.И. Комар, В.М. Цыркунов. – Минск: Выш. шк., 1994. – 495 с.
3. Маски инфекционных болезней / Ю.В. Лобзин, Ю.П. Финогеев, Ю.А. Винакмен и др. – СПб: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2002. – 200 с.
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.mkb-10.com>
5. Інфекційні хвороби / за ред. О.А. Голубовської. – К.: Медицина, 2012. – 728 с.
6. Клініко-лабораторні показники у хворих на інфекційний мононуклеоз різної етіології / О.І. Могиленець, В.М. Козько, Н.Ф. Меркулова та ін. // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 1 (71). – С. 17–20.
7. Sore throat (angina) as one of the earliest manifestations of tuberculosis / O.I. Mohylenets, A.V. Bondarenko, A.O. Solomennik et al. // Abstract book «5th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors (April 25th–26th, 2012). – Kharkiv, 2012. – P. 214.

О.І. Могиленець

ГОСТРИЙ ТОНЗИЛІТ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ІНФЕКЦІОНІСТА

Розглянуто питання клініки, діагностики та диференційної діагностики найбільш поширених інфекційних і неінфекційних захворювань, що перебігають із синдромом гострого тонзиліту. Показано значущість останнього в практиці лікаря-інфекціоніста. Наведено клінічні випадки.

Ключові слова: *гострий тонзиліт, діагностика, диференційна діагностика.*

О.І. Mohylenets

ACUTE TONSILLITIS IN INFECTIOUS DISEASE DOCTOR PRACTICE

The questions of clinic, diagnostics and differential diagnostics of the most common infectious and noninfectious diseases with acute tonsillitis syndrome were represented in the article. Significance of the latter in infectious disease doctor practice was shown. Clinical cases were presented.

Key words: *acute tonsillitis, diagnostics, differential diagnostics.*

Поступила 26.08.15

ПЕДІАТРІЯ

616.24-007.21-07-036.1-053.4

*Н.П. Алексеева**Харьковский национальный медицинский университет***ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ГИПОПАЗИИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Описан клинический случай кистозной гипоплазии легких у ребенка 1-го года жизни. Отмечены трудности диагностики врожденных пороков легких у детей раннего возраста, что может быть связано как с неоднородностью врожденной патологии, так и отсутствием типичных дифференциально-диагностических критериев пороков развития легких. Для своевременной диагностики врожденных пороков развития легких рекомендовано использовать высокоинформативный метод – проведение компьютерной томографии высокого разрешения, иногда с дополнением компьютерной ангиографии.

Ключевые слова: пороки развития органов дыхания, гипоплазия легких, дети.

Пороки развития легких – изменения нормальной анатомической структуры легких, возникающие на этапе эмбриональной закладки и развития бронхолегочной системы и вызывающие нарушение ее функций. По данным литературы, диагностируются пороки органов дыхания у детей в 10 – 20 % случаев всей легочной патологии, что связано с отсутствием явных клинических симптомов, характерных для врожденных аномалий легких. Довольно часто (до 30 %) пороки развития легких сочетаются с внелегочными аномалиями. Врожденные аномалии развития легких являются одной из наиболее сложных диагностических проблем современной детской пульмонологии и в большинстве случаев требуют хирургического лечения. Формирование хронических неспецифических заболеваний легких более чем в 60 % случаев также связано с врожденными пороками развития дыхательной системы [1–6]. К наиболее частым порокам, связанным с развитием анатомических, структурных и тканевых элементов легкого, относятся агенезия и аплазия легких, гипоплазия, врожденная долевая эмфизема. По мнению большинства авторов, наиболее распространенным пороком развития легких является гипоплазия легких, частота которой достигает 80 % среди всей врожденной патологии легких [1, 5, 7–9].

Выделяют четыре группы пороков развития легких:

- 1-я – лобарные аномалии (агенезия/ аплазия легкого, добавочное легкое);
- 2-я – аномалии бронхов (бронхиальные кисты – единичные и множественные, кистозное расширение бронхов, трахеобронхо-мегалия, дивертикулы трахеи и бронхов, лобарная эмфизема легких);
- 3-я – аномалии паренхимы легких (агенезия, гипоплазия, аплазия, вне- и внутрилегочная секвестрация);
- 4-я группа – аномалии легочных сосудов – врожденные и приобретенные (аплазия, гипоплазия сосудов, аневризмы, артериовенозные шунты, аберрантные сосуды и др.)

Гипоплазия легкого и его доли – порок развития, связанный с нарушением формирования легкого в период 2–5 месяцев внутриутробного развития. Внутриутробная компрессия легких в результате деформации грудной клетки, диафрагмальной грыжи или общего отека плода нарушает правильное развитие легких и может способствовать формированию гипоплазии легких. Такие заболевания плода, как олигогидрамнион, пороки развития почек, ведут к ограничению стимуляции его роста, уменьшению околоплодных вод, компрессии трахеи, порокам

© Н.П. Алексеева, 2015

развития сосудов, повреждению спинного мозга, гипоплазии легких [3–8, 10–12].

Для гипоплазии характерно недоразвитие всех структурных элементов легкого – сосудов, бронхов, паренхимы. В последнее время гипоплазию разделяют на простую и кистозную. Простая гипоплазия встречается чаще, чем кистозная. При простой гипоплазии имеет место равномерное недоразвитие легкого, отдельных его долей или сегментов. Наблюдаются клинические и рентгенологические симптомы уменьшения легкого: асимметрия грудной клетки, сужение межреберных промежутков, высокое стояние диафрагмы, смещение средостения в большую сторону. Бронхоскопия выявляет уменьшение числа генераций бронхов и их деформацию. При отсутствии воспалительных изменений просвет бронхов может быть нормальным или незначительно расширенным, может отмечаться катаральный эндобронхит. Бронхи непораженных отделов легкого смещены в сторону гипоплазированных сегментов [7, 10, 13].

Кистозная гипоплазия – аномалия легкого или его части, обусловленная антенатальным недоразвитием легочной паренхимы, бронхов и сосудов с формированием кистозных полостей на различных уровнях бронхиального дерева [7, 9, 10, 14]. Аплазия или уменьшение легочной паренхимы, отсутствие хряща в субсегментарных и более мелких бронхах, агенезия респираторного отдела легких, респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол, врожденные бронхоэктазы – наиболее типичные изменения, выявляемые морфологически при кистозной гипоплазии. Кисты легких имеют строение бронхов, однако без хрящевых включений. Хронический воспалительный процесс возникает в различные сроки и протекает с клиническими признаками рецидивирующих пневмоний, бронхоэктазов. На рентгенограмме органов грудной клетки определяется уменьшение размеров пораженных отделов легкого. Процесс чаще локализуется в верхней доле правого легкого и нижней доле левого легкого. Бронхография позволяет выявить деформированные и расширенные бронхи, заканчивающиеся колбовидными и шаровидными полостями. При проведении бронхоскопии отмечается смещение трахеи и бифуркации в большую сторону, гнойный эндобронхит. Лечение обычно хирургическое, если не поражено все легкое. Патоморфологически

выделяют три формы аномалии: 1-я – единичные или множественные кисты диаметром более 2 см с тканевыми элементами, похожими на нормальные альвеолы; 2-я – множественные небольшие кисты менее 1 см в диаметре с бронхиолами и альвеолами; 3-я – обширное поражение обычно некистозного характера со смещением средостения [7, 10]. По данным авторов [7–10, 13], кистозная гипоплазия составляет 50–70 % среди бронхолегочных аномалий, развивающихся из первичной передней кишки. Наиболее часто поражается только одна доля легкого. Специфических клинических симптомов кистозной гипоплазии нет. Наиболее часто заболевание проявляется признаками, характерными для респираторного дистресс-синдрома: одышкой с участием вспомогательной мускулатуры, цианозом, гипоксемией, что затрудняет своевременную диагностику врожденного порока развития легких, особенно у детей раннего возраста.

Приводим клинический случай гипоплазии легких у ребенка 1-го года жизни.

Под нашим наблюдением находилась девочка К., рожденная от 1-й беременности, протекавшей с отягощенным антенатальным анамнезом: гестоз 1-й половины беременности, угроза прерывания беременности, фибриома. Роды в сроке 39 недель, масса при рождении 2800 г. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 8 баллов, на 5-й минуте – 9 баллов. В возрасте двух-трех часов жизни состояние ребенка ухудшилось – развился респираторный дистресс-синдром: появились одышка, цианоз, дыхательная аритмия, судороги. Диагностирована внутриутробная двусторонняя пневмония, подтвержденная данными рентгенографии органов грудной клетки и сопровождавшаяся синдромом утечки воздуха, интерстициальной эмфиземой, пневмомедиастинумом. В связи с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности функция легких протезировалась ИВЛ (FiO_2 80 %), продолжительность ИВЛ – 11 суток. Ребенок получал антибактериальную терапию, в/в введение иммуноглобулинов. На фоне ликвидации воспалительно-инфильтративных изменений в легких у ребенка сохранялись одышка, цианоз, плохая прибавка в массе, зависимость от кислорода в течение 35 дней после рождения. Компьютерная томография органов грудной клетки проведена в возрасте 1 мес 10 дней – очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено,

определяется мозаичность и неравномерность пневматизации легочной паренхимы с наличием нечетко очерченного участка гиперпневматоза в задненаружном отделе правого легкого. Трахея и главные бронхи свободно проходима, не смещены. Медиастинальные лимфоузлы не увеличены. Костно-деструктивные изменения не определяются. На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось: одышка не прогрессировала, хрипы в легких не выслушивались, уменьшилась зависимость от кислорода.

В возрасте двух месяцев у ребенка отмечались срыгивания, периодически рвота фонтаном, плохая прибавка массы тела. Девочка консультирована врачом-эндокринологом, врачом-генетиком. Был установлен диагноз: эпигенетическая болезнь: дефицит фолатного цикла и метилирования (полиморфизм генов MTHFR и MTRR); органическая ацидурия, кетоз с развитием тромбофилии сосудов легких и формированием бронхолегочной дисплазии (эмфизематозное перерождение легких). Осложнение: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; постнатальная гипотрофия III ст. эндогенного генеза. На фоне присоединения ОРЗ у ребенка нарастала одышка с развитием тяжелой ДН, на рентгенограмме ОГК – эмфизематозные легочные поля. Клинически – тахипноэ без выраженных физикальных изменений в легких. Диагностический поиск продолжался в направлении исключения врожденных аномалий внутренних органов, в том числе и легких. Параллельно корректировалась терапия в полном объеме. Проведено УЗИ печени, поджелудочной железы, селезенки, почек – патологии не выявлено. При проведении эхокардиографии выявлено функционирующее овальное окно. Повторно в возрасте 4,5 месяцев проведена компьютерная томография ОГК в спиральном режиме шагом томографа 5 мм: воздушность обоих легких снижена за счет инфильтрации интерстиция, определяются единичные эмфизематозные участки от 10 до 20 мм в диаметре. Просвет трахеи и крупных бронхов не изменен. Лимфоузлы средостения, корней легких не увеличены. Заключение: КТ-признаки двусторонней интерстициальной пневмонии.

Сочетание метаболических нарушений, генетически детерминированных, с прогрессированием инфекционного процесса в легких обусловили развитие двусторонней очагово-сливной пневмонии, осложненной ин-

фекционно-токсическим шоком. По тяжести состояния ребенок в возрасте 5 месяцев был госпитализирован в реанимационное отделение с выраженной ДН, кислородозависимостью. Проводилась ИВЛ с FiO_2 80 – 90 %, и даже при таких параметрах сатурация кислорода оставалась низкой: 84 – 89 %. Отмечались гипорефлексия, мышечная гипотония. Проведена лечебно-диагностическая бронхоскопия, выявлены гнойный эндобронхит, сужение входа в левый главный бронх из-за отека и обтурации гнойной мокротой. По данным эхокардиографии – умеренная дилатация правых отделов сердца с умеренной гипертрофией и гиперкинезией. Несмотря на проводимую массивную антибактериальную терапию в сочетании с иммунотерапией, состояние ребенка оставалось тяжелым, прогрессировала ДН, в возрасте 6 месяцев на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

Патологоанатомический диагноз

Основной: врожденная кистозная дисплазия легких (код МКБ – Q 33.6), гипопластический тип с преимущественным поражением правого легкого. Легочная гипертензия: гипертрофия и дилатация правого желудочка сердца (толщина стенки правого желудочка 0,3–0,4 см), неполное закрытие овального окна. Осложнение: двухсторонняя очаговая гнойная бронхопневмония. Эмфизематозное вздутие легких, левосторонний пневмоторакс. Отек вещества головного мозга (масса 610 г). Очаговое кровоизлияние в твердую мозговую оболочку в левой височной зоне в стадии организации. Парез кишечника. Умеренное полнокровие внутренних органов. Атрофические изменения вилочковой железы. Общее истощение (масса тела 5030 г).

Сопутствующий: дефицит фолатного цикла и метилирования, органическая ацидурия, кетоз (по данным медико-генетического центра г. Харькова). Причина смерти – легочно-сердечная недостаточность.

Таким образом, тяжесть бронхолегочного процесса на фоне врожденного порока развития легких – кистозной гипоплазии обеих легких – в сочетании с метаболическими нарушениями у ребенка раннего возраста привели к неблагоприятному исходу.

На сегодняшний день сохраняются трудности в диагностике врожденных аномалий развития легких у детей, особенно у детей раннего возраста, что может быть связано как с неоднородностью врожденной патологии,

так и отсутствием типичных дифференциально-диагностических критериев пороков развития легких. Рентгенография органов грудной клетки, к сожалению, не дает достаточной объективной информации о пороке развития легких. У детей раннего возраста с тяжелым, рецидивирующим течением пневмоний, с тахипноэ при отсутствии типич-

ных физикальных данных пневмонии, гипотрофией для своевременной диагностики врожденных пороков развития легких необходимо использовать высокоинформативный метод – проведение компьютерной томографии высокого разрешения, иногда с дополнением компьютерной ангиографии.

Литература

1. Гаврисюк И.В. Кистозная гипоплазия легких: клиническое наблюдение / И.В. Гаврисюк, В.М. Рудиченко, М.А. Кушнерова // Укр. пульмонолог. журнал. – 2014. – № 1. – С. 65–68.
2. Гайдашев Э.А. Объективные критерии диагностики врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей / Э.А. Гайдашев, В.Н. Новиков // Пульмонология. — 1994. – № 3. – С. 51–55.
3. Колесников Э.М. Пороки развития легких у детей (патогенез, клиника, диагностика и лечение) / Э.М. Колесников. – Минск: БелМАПО, 2010. – 79 с.
4. Макаров А.В. Врожденные аномалии развития бронхолегочной системы (диагностика, хирургическое лечение) / А.В. Макаров, П.П. Сокур // Укр. пульмонолог. журнал. – 2003. – № 2. – С. 72–74.
5. Lauria M.R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction / M.R. Lauria, B. Gonik, R. Romero // Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 86 (3). – P. 466–475.
6. Severe pulmonary hypoplasia associated with giant cervical teratomas / K.W. Liechty, H.L. Hedrick, A.M. Hubbard, et al. // J. Pediatric Surgery. – 2006. – Vol. 41 (1). – P. 230–233.
7. Ильина Н.А. Возможности компьютерной томографии в диагностике воспалительных заболеваний легких у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Н.А. Ильина. – СПб., 2001. – 20 с.
8. Путов Н.В. Кистозная гипоплазия легких / Н.В. Путов, Ю.Н. Левашов, А.Г. Бобков. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 206 с.
9. Albay S. Unilateral pulmonary hypoplasia / S. Albay, F. Cankal, S. Tunali // Intern. J. Anatomical Variations. – 2008. – Vol. 1. – P. 23–25.
10. Врожденные пороки развития легких и средостения. Диагностика и лечение / С.А. Караваяева, Т.К. Немилова, А.Н. Котин и др. // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – № 1 (11). – С. 49–52.
11. Sunam G. Pulmonary artery agenesis and lung hypoplasia / G. Sunam, S.J. Ceram // Eur. J. Gen. Med. – 2009. – Vol. 6. – P. 265–267.
12. May K. Pulmonary hypoplasia and congenital renal anomalies / K. May, A. Greenough // Arch. Med. Sci. – 2006. – Vol. 2 (1). – P. 6–9.
13. Abrams M.E. Primary Unilateral Pulmonary Hypoplasia: Neonate through Early Childhood – Case Report, Radiographic Diagnosis and Review of the Literature / M.E. Abrams, V.L. Ackerman, W.A. Engle // J. Perinatology. – 2004. – Vol. 24. – P. 667–670.
14. Сазонов А.М. Аномалии развития легких / А.М. Сазонов, В.Г. Цуман, Г.А. Романов. – Москва: Медицина, 1981. – 280 с.

Н.П. Алексеева

ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ І ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПОПЛАЗІЇ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Наведений клінічний випадок кистозної гіпоплазії легень у дитини 1-го року життя. Відзначена важкість діагностики уроджених вад легень у дітей раннього віку, що може бути пов'язано як з неоднорідністю вродженої патології, так і з відсутністю типових диференціально-діагностичних критеріїв пороків розвитку легень. Для своєчасної діагностики вроджених пороків розвитку легень рекомендовано використовувати високоінформативний метод – проведення комп'ютерної томографії високої якості, іноді з доповненням комп'ютерної ангиографії.

Ключові слова: *природжені вади легень, гіпоплазія легень, діти.*

N.P. Alekseeva

**DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS AND COURSE PECULIARITIES OF PULMONARY HYPOPLASIA
IN INFANTS AND TODDLERS**

The clinical case of pulmonary hypoplasia in the infant is described in the article. Difficulties of diagnostics of congenital lungs malformation in children are noted, that can be related both to heterogeneity of innate pathology and by absence of typical differential-diagnostic criteria of teratosiss lights. For timely diagnostics of innate teratosiss lights it is recommended to use a high-informing method is a leadthrough of computer tomography of high-res, sometimes with addition of computer angiography.

Key words: *congenital lungs malformation, pulmonary hypoplasia, children.*

Поступила 03.09.15

УДК 616.24-007.1-073.7-079.4-053.31

*В.В. Шаповалова**Харківська медична академія післядипломної освіти*

ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА ТА ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА КІСТОЗНО-АДЕНОМАТОЗНОЇ МАЛЬФОРМАЦІЇ ЛЕГЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

У статті представлено поняття кістозно-аденоматозної мальформації легень як аномалії, що характеризується розростанням термінальних бронхіол з утворенням кіст різного розміру, що не зачіпають альвеоли. Представлені класифікація захворювання, сучасні відомості про особливості променевої діагностики різних типів кістозно-аденоматозної мальформації у новонароджених. Коротко викладені захворювання, з якими проводять диференційну діагностику кістозно-аденоматозної мальформації.

Ключові слова: кістозно-аденоматозна мальформація, органи грудної клітки, рентгенографія, новонароджені.

Кістозно-аденоматозна мальформація або кістозно-аденоматозний порок розвитку легень – це аномалія, яка характеризується розростанням термінальних бронхіол з утворенням кіст різного розміру, що не зачіпають альвеоли. Кістозно-аденоматозна мальформація легень формується в середині I триместру. В нормі в цей час відбувається утворення повітроносних шляхів з ендодерми (первинна кишка) і дихального компонента з мезенхіми. В результаті затримки об'єднання цих двох ембріональних структур і подальшого розростання термінальних бронхіол виникає кістозно-аденоматозна мальформація [1, 2].

Частота кістозно-аденоматозної мальформації легень до кінця не встановлена у зв'язку з її рідкістю. За даними літератури, цей показник знаходиться в діапазоні від 1:25000 до 1:35000 вагітностей [2–4]. У більшості випадків на тлі вади розвивається за-

пальний процес і поступово формується картина хронічного легеневого запалення або нагноєння.

Кістозно-аденоматозна мальформація легень у дітей вперше була описана в 1949 р. К. Chin і М. Tang. Мікроскопічні характеристики кістозно-аденоматозної мальформації були описані пізніше Kwittken Reiner в 1977 р., і в тому ж році J. Stacker зі співавт. [4] запропонував постнатальну класифікацію кістозно-аденоматозної мальформації, згідно з якою виділяють три її типи (рис. 1).

Тип I характеризується наявністю поодиноких кіст великого розміру (від 10 до 50 мм і більше в діаметрі), які вистелені багат шаровим епітелієм. Цей тип кістозно-аденоматозної мальформації становить 50 % від усіх випадків, діагностованих в постнатальному періоді, і має в основному сприятливий прогноз для життя і здоров'я. При типі II визначається утворення кількох кіст

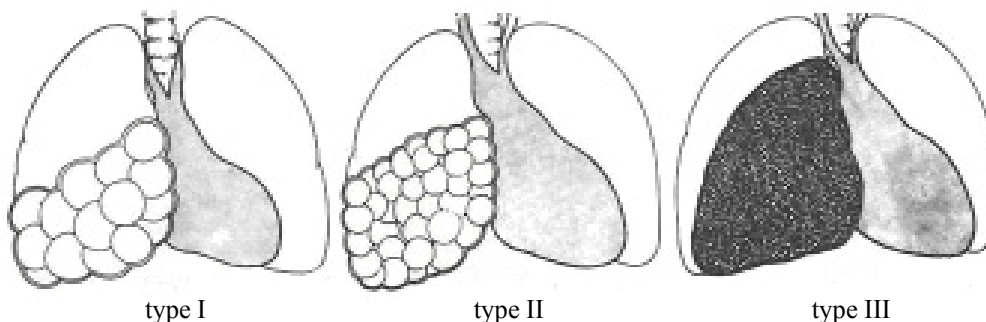


Рис. 1. Типи кістозно-аденоматозної мальформації за J. Stacker зі співавт. [4].

© В.В. Шаповалова, 2015

розміром менше 10 мм, що вистелені циліндричним епітелієм. Цей тип становить 40 % від загальної кількості випадків, виявлених постнатально, і характеризується дещо гіршим прогнозом, що зазвичай пов'язано з великою кількістю поєднаної патології (атрезія стравоходу, агенезія нирки, атрезія тонкої кишки). Тип III становить 10 % від випадків, які діагностовано постнатально, і має, на думку J. Stocker зі співавт. [4], найгірший прогноз. Він характеризується формуванням величезної кількості мікрокіст, які вистелені кубічним епітелієм [4].

Дані променевих методів діагностики вроджених вад розвитку легень, у тому числі й кістозно-аденоматозної мальформації, суперечливі та до кінця не визначені, що пов'язано не тільки з дефіцитом інформації за даним захворюванням, але й труднощами диференційної діагностики і верифікації діагнозу [5, 6].

Мета дослідження – уточнення променевих ознак кістозно-аденоматозної мальформації легень у новонароджених.

Матеріал і методи. Проаналізовані дані оглядових рентгенограм органів грудної клітки (ОГК) 15 новонароджених, із них 8 хлопчиків (53,3 %) і 7 дівчаток (46,7 %). Недоношеними народилися 4 (26,7 %), доношеними – 11 (73,3 %).

Спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) ОГК проводилась 9 новонародженим (60 %) на апаратах SOMATOM EMOTION фірми Siemens та ASTEION (TOSHIBA) з матрицею 512×512 елемента. Стандартне дослідження доповнювалось алгоритмом високої роздільної здатності.

Пренатальне УЗД було виконано 13 вагітним (86,7 %), 2 вагітних не спостерігались в поліклініці.

Результати. Нами були обстежені 5 новонароджених з кістозно-аденоматозною мальформацією (33,3 %), серед них 2 хлопчики, три дівчини. Недоношеними народились 2 (40,0 %), доношеними – 3 (60,0 %). Усі рентгенологічні зміни в легенях у новонароджених з кістозно-аденоматозною мальформацією були розподілені відповідно постнатальній класифікації J. Stocker зі співавт. [4]. В усіх випадках кістозно-аденоматозної мальформації була уражена лише одна частка.

Кістозно-аденоматозна мальформація типу I була діагностована у 3 дітей (60 %). На оглядових рентгенограмах ОГК визначалося нерівномірне підвищення прозорості частки легені за рахунок великої кісти. В 2 випадках (66,7 %) уражалася нижня частка лівої легені, в одному (33,3 %) – нижня частка правої легені. При СКТ цей тип кістозно-аденоматозної мальформації характеризувався наявністю великої повітряної кісти (3–5 см) і декількох дрібніших кіст навкруги великої, які чергувалися з безповітряними ділянками. Контури кіст були нерівні, але чіткі. Великі кісти у 2 немовлят мали перегородки та виглядали як багатокамерні (рис. 2). В одному випадку (20 %) у великій кісті визначався горизонтальний рівень рідини як прояв нагноєння. Прозорість прилеглих ділянок легені знижувалася за рахунок колабування, на цьому рівні визначалося згущення легеневого рисунку. На відміну від кістозної гіпоплазії органи середостіння були зміщені в здорову сторону.

У 2 немовлят (40 %) було діагностовано кістозно-аденоматозну мальформацію типу II. На оглядових рентгенограмах ОГК виявлялося нерівномірне підвищення повітряності частки легені внаслідок множинних дрібних кістоподібних просвітлень. В обох

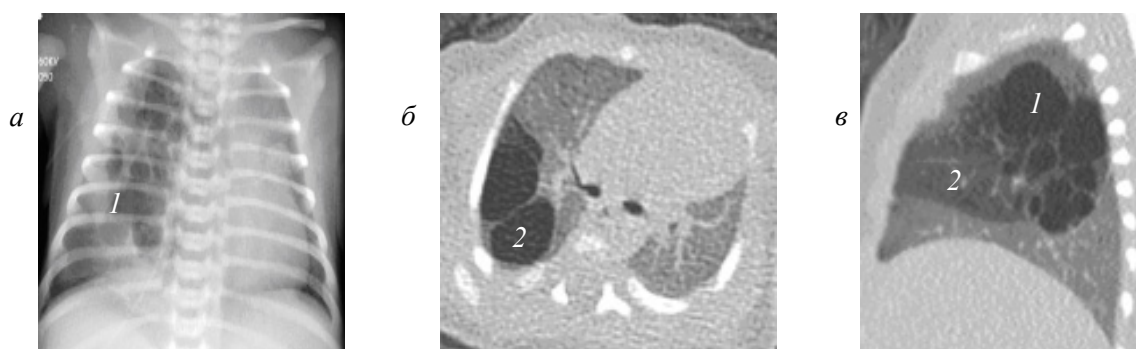


Рис. 2. Оглядові рентгенограми органів грудної клітки у прямій (а) та бічній (б) проекціях, СКТ ОГК (в – аксіальний зріз) – наявність великої багатокамерної повітряної кісти з перегородками (1), дрібніші кісти навкруги, які чергуються з безповітряними ділянками (2)

випадках була уражена нижня частка правої легені. При СКТ цей тип кістозно-аденоматозної мальформації характеризувався наявністю кіст дрібнішого діаметра (0,2–1,5 см) на тлі ділянки підвищеної прозорості. Об'ємний вплив проявлявся меншим зміщенням середостіння у здоровий бік (рис. 3).

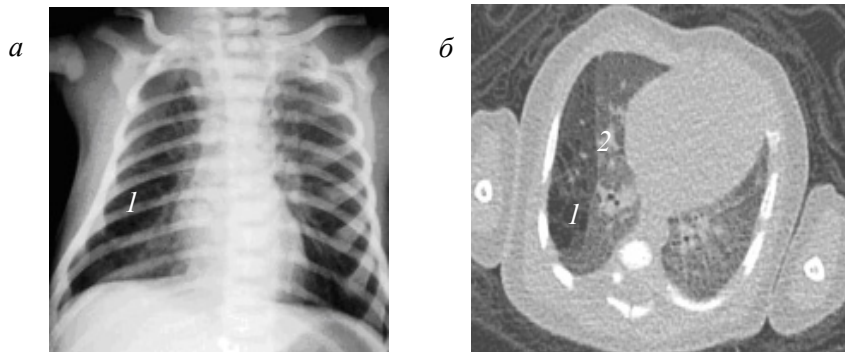


Рис. 3. Оглядова рентгенограма (а) та КТ (б – аксіальний зріз) органів грудної клітки – нерівномірне підвищення повітряності нижньої частки правої легені за рахунок кіст діам. до 1,5 см (1) на тлі ділянки підвищеної прозорості (2)

В нашому дослідженні кістозно-аденоматозної мальформації типу III, описаної J. Stacke зі співавт., не було діагностовано.

Пренатальна УЗД-діагностика кістозно-аденоматозної мальформації легені ґрунтувалася на ехографічному виявленні гіперехогенної частки легені, у структурі якої в більшості випадків визначалися анехогенні вклучення різного діаметра [7].

Диференційний діагноз кістозно-аденоматозної мальформації проводили з уродженою частковою емфіземою, вродженою діафрагмальною грижею, персистуючою інтерстиціальною емфіземою легень.

Вроджену часткову емфізему діагностовано у 3 новонароджених (20 %) – 2 хлопчиків і однієї дівчинки). За даними [3, 5] відомо, що вроджена часткова емфізема виникає внаслідок аномалії розвитку часткового бронха (стеноз, гіпертрофія слизової оболонки, стиснення ззовні), яка призводить до розвитку клапанного механізму.

При рентгенологічному дослідженні та СКТ визначалося збільшення об'єму та підвищення прозорості ураженої частки, на цьому фоні легеневий рисунок був різко збіднений. В 2 випадках (66,7 %) була уражена верхня частка лівої легені, в одному (33,3 %) – середня частка правої легені. При ураженні верхньої частки лівої легені збільшена частка через переднє середостіння переміщувалася в контрлатеральну половину грудної клітки (формування несправжньої медіастинальної киля), рис. 4.

Діафрагма на боці ураження зміщувалася донизу, була сплющеною. Середостіння було зміщене в здоровий бік. Прозорість нормально розвиненої легені порівняно з емфізематозно здутою здавалася зниженою, що в одному випадку помилково було визначено як ділянка інфільтрації. Після проведення СКТ

був підтверджений діагноз уродженої часткової емфіземи середньої частки правої легені з колабуванням верхньої частки (рис. 5).

Вроджену діафрагмальну грижу було діагностовано у 6 новонароджених (3 хлопчиків, 3 дівчаток), у 4 (66,7 %) з них попередній діагноз був встановлений при проведенні пренатального УЗД плоду.

Після народження дитини головним методом діагностики було рентгенологічне дослідження. Обстеження включало оглядову рентгенографію грудної клітки та черевної порожнини. При контрастному рентгенологічному дослідженні шлунково-кишкового тракту (рентгенографія шлунка та дванадцятипалої кишки, іригографія) уточнювали орган, який змістився, локалізацію та розміри грижі.

В 5 (83,3 %) випадках були виявлені несправжні грижі діафрагми, які диференціювали з кістозно-аденоматозною мальформацією. При цьому дефект в діафрагмі розташовувався в реберно-хребетному відділі зліва (Bochdalek hernia). Через відсутність грижового мішка при цих видах діафрагмальних гриж органи черевної порожнини переміщалися в грудну порожнину без обмеження, що призводило до синдрому «грудної напруги» (здавлення легень і серця).

На оглядовій рентгенограмі органів грудної та черевної порожнини в лівому гемотораксі визначалися множинні тонкостінні порожнини різного розміру, які пролабували в контрлатеральну половину грудної клітки

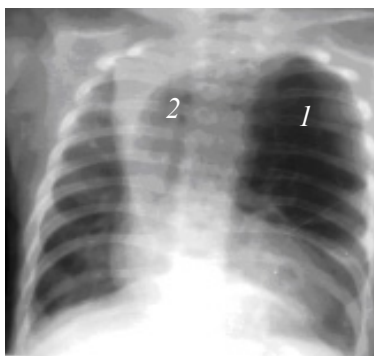


Рис. 4. Рентгенограма органів грудної клітки новонародженої дитини 27 днів життя з вродженою частковою емфіземою верхньої частки лівої легені (1). Формування несправжньої медіастинальної кили (2), здуття лівої половини грудної клітки на рівні вродженої часткової емфіземи

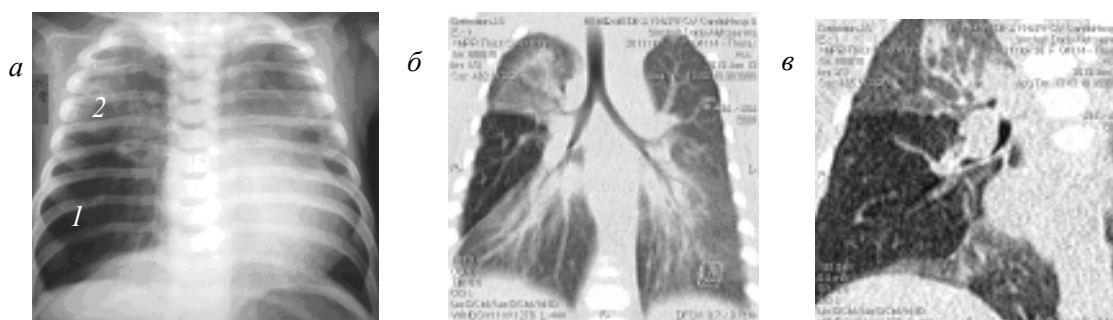


Рис. 5. Рентгенограма (а) і СКТ (б – фронтальний зріз, в – сагітальний зріз) органів грудної клітки новонародженого у віці 25 днів життя з вродженою частковою емфіземою середньої частки правої легені (1), колабування верхньої частки (2)

(формування несправжньої медіастинальної кили). Органи середостіння різко зміщені в здоровий бік, праву легеню колабовано, на боці ураження діафрагма не простежується (рис. 6).

гриж діагностовано у однієї дитини (16,7%). На оглядовій рентгенограмі в прямій проекції в ділянці лівого кардіодіафрагмального кута визначалися порожнини різного розміру, з горизонтальним рівнем рідини. Лівий

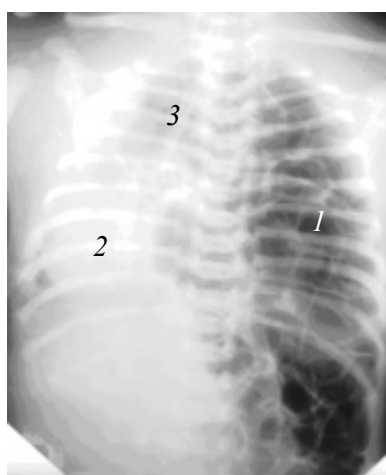


Рис. 6. Оглядова рентгенограма органів грудної клітки та черевної порожнини новонародженої дитини в віці 1 доби з лівобічною діафрагмальною грижею (1), різке зміщення середостіння в протилежний бік (2), формування несправжньої медіастинальної кили (3)

Як відомо, парастернальна грижа Ларрея-Морганї виникає внаслідок випадання черевних органів через груднино-реберний простір [8]. В нашому дослідженні цей вид

купол діафрагми на цьому рівні чітко не визначався, зміщення середостіння праворуч. На рентгенограмі в лівій бічній проекції за грудниною виявлялося пролабування

шлунка і петель кишечника в грудну порожнину (рис. 7).

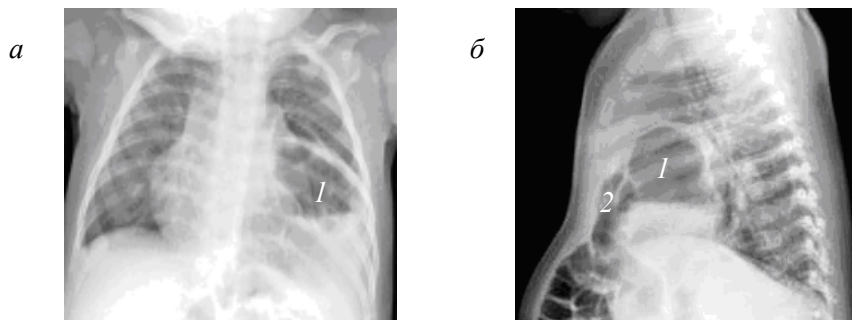


Рис. 7. Оглядові рентгенограми органів грудної клітки в прямій (а) та лівій бічній (б) проєкціях дитини з парастернальною грижею діафрагми: пролабування шлунка (1) і петель кишечника (2) в грудну порожнину

Персистуючу інтерстиціальну емфізему лівої легені було діагностовано у однієї недоношеної дитини, яка знаходилась на штуч-

нальних кил (рис. 8, а). Після проведення КТ ОГК був підтверджений діагноз інтерстиціальної легеневої емфіземи (рис. 8, б).

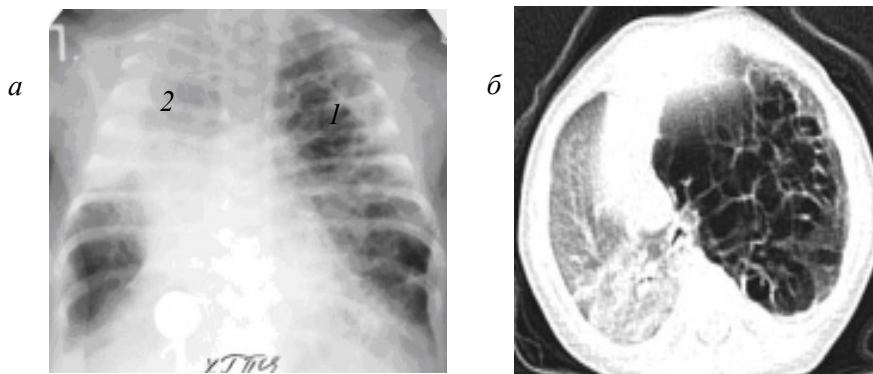


Рис. 8. Рентгенограма (а) у віці 8 днів життя та СКТ органів грудної клітки (б – аксіальний зріз) у віці 19 днів життя недоношеної дитини з лівобічною інтерстиціальною легеневою емфіземою: кістоподібні осередки (пневматоцеле) (1), несправжня медістинальна кила (2)

ній вентиляції легень з приводу респіраторного дистрес-синдрому. Протягом 5 днів прогресувала клінічна та рентгенологічна картина, що потребувало проведення диференційної діагностики з кістозно-аденоматозною мальформацією. На рентгенограмах ОГК визначалось підвищення прозорості лівої легені, перебудова легеневого рисунку за чарунковим типом, поява кістоподібних осередків (пневматоцеле) 1–5 мм в діаметрі, розширення міжреберних проміжків, горизонтальний хід

Висновки

Променева діагностика вроджених вад розвитку легень, у тому числі й кістозно-аденоматозної мальформації, ґрунтується на пренатальному УЗД і рентгенологічних дослідженнях, включаючи традиційну рентгенографію та спіральну комп'ютерну томографію. Променеві ознаки кістозно-аденоматозної мальформації у новонароджених різноманітні і залежать від типу захворювання та його ускладнень.

Література

1. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation / S. Kotecha, A. Barbato, A. Bush, F. Claus // *Paediatr Respir Rev.* – 2012; Sep. – Vol. 13 (3). – P. 162–170.
2. Laberge J.M. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience / J.M. Laberge, H. Flageole, D. Pugash // *Fetal Diagn Ther.* – 2001; May–Jun. – Vol. 16 (3). – P. 178–186.
3. Пороки развития и наследственные заболевания легких / Б.Е. Бородулин, П.А. Гелашвили, Е.А. Бородулина, Н.В. Подсевалова // *Уч. пособие.* – Самара: СамГМУ, 2003. – 113 с.

4. *Stocker J.T.* Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum / J.T. Stocker, J.E. Madewell, R.M. Drake // *Hum. Pathol.* – 1977. – Vol. 8. – P. 155–171.
5. *Путлов Н.В.* Аномалии развития легких // *Болезни органов дыхания* / под ред. акад. РАМН Н.П. Палеева. – М.: Медицина, 2000. – С. 549–559.
6. *Kim W.S.* Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: CT-pathologic correlation / W.S. Kim, K.S. Lee, I.O. Kim // *AJR.* – 1997; Jan. – Vol. 168 (1). – P. 47–53.
7. Ранняя диагностика кистозных аденоматоидных мальформаций легких у новорожденных детей с использованием ультразвукового метода исследования // М.И. Пыков, Е.И. Дорофеева, А.К. Миронова, Е.А. Филиппова // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии.* – 2013. – № 1. – С. 18.
8. Multimodality imaging of the pediatric diaphragm: anatomy and pathologic conditions / G.B. Chavhan, P.S. Babyn, R.A. Cohen, J.C. Langer // *Radiographics.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1797–1817.

В.В. Шаповалова

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КИСТОЗНО-АДЕНОМАТОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

В статье представлено понятие кистозно-аденоматозной мальформации легких как аномалии, которая характеризуется разрастанием терминальных бронхиол с образованием кист различного размера, не затрагивающих альвеолы. Представлены классификация заболевания, современные сведения об особенностях лучевой диагностики различных типов кистозно-аденоматозной мальформации у новорожденных. Кратко изложены заболевания, с которыми проводят дифференциальную диагностику кистозно-аденоматозной мальформации.

Ключевые слова: кистозно-аденоматозная мальформация, органы грудной клетки, рентгенография, новорожденные.

V.V. Shapovalova

RADIAL DIAGNOSTICS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CYSTIC ADENOMATOUS MALFORMATION OF LUNG AT NEWBORN

The article presents the concept of cystic adenomatous malformation as a light anomalies that characterized the growth of terminal bronchioles with the formation of cysts of various sizes without affecting the alveoli. The classification of diseases, current information about the features of various types of radiation diagnosis in newborns cystic adenomatous malformation. Brief presentation of the disease, which is carried out differential diagnosis cystic adenomatous malformation.

Key words: cystic adenomatoid malformation, chest, radiography, newborn.

Поступила 28.09.15

УДК 616.61-036.12-053.2-018.4-008.82:546.41:546.18

Е.К. Яровая

Харьковский национальный медицинский университет

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Представлены современные данные о фосфорно-кальциевом и костном метаболизме, подходах к лечению и торможению прогрессирования хронического заболевания почек у детей в контексте минеральных и костных нарушений. Новые подходы к терапии и арсенал лекарственных средств, способные эффективно снижать уровень сывортоточного паратгормона, открывают дальнейшие перспективы в лечении детей с хроническим заболеванием почек.

Ключевые слова: *хроническое заболевание почек, фосфорно-кальциевый обмен, остеодистрофия, кальцификация сосудов, паратгормон, витамин D, дети.*

Детский и подростковый возраст являются определяющими в формировании здоровых костной и сердечно-сосудистой систем. Нарушения моделирования/ремоделирования кости или состояния сосудов у детей и подростков приводят к последствиям, которые существенно влияют на качество жизни и ее продолжительность. Хроническое заболевание почек (ХЗП), начавшись в детском возрасте, приводит к нарушениям регуляции фосфорно-кальциевого обмена с развитием патологии формирования костной ткани, отставанию в росте и последующей кальцификацией сосудов. Предпосылкой к введению термина «ХЗП и минеральные и костные нарушения» («ХЗП-МКН») явилось появление новых данных о регуляции фосфорно-кальциевого обмена, углубление понимания взаимосвязи ХЗП, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и кардиоваскулярной кальцификации, являющейся ведущей причиной смертности как у детей, так и у взрослых [1]. ХЗП-МКН определяется как системное нарушение фосфорно-кальциевого и костного метаболизма вследствие ХЗП, проявляющееся одним или комбинацией следующих признаков: 1) нарушения метаболизма кальция, фосфора, паратиреоидного гормона или витамина D; 2) патология линейного роста, плотности или гистологии кости; 3) кальцификация сосудов или других мягких тканей. «Ренальная остеодистрофия» – термин, с помощью которого описывают кост-

ную патологию, которая развивается как осложнение ХЗП и является одним из проявлений ХЗП-МКН.

Нарушение функции почек вследствие сигнальных механизмов между костной тканью, почками и паразитовидными железами приводит к изменениям биохимических параметров сывортки крови и прогрессированию скелетных и сосудистых нарушений. На ранних стадиях ХЗП, когда уровни кальция и фосфора сывортки еще находятся в пределах нормы, изменения циркулирующих костных и минеральных гормонов очевидны. При ХЗП II–III стадий отмечается повышение фактора роста фибробластов 23 (FGF23), усиливающего почечную экскрецию фосфатов. Кроме того, FGF23 может также подавлять почечную 1 α -гидроксилазу, приводя к снижению образования 1,25(ОН)₂витамин D (1,25(ОН)₂D) и, соответственно, к повышению уровня паратиреоидного гормона, также снижающего уровень фосфора сывортки. При дальнейшем прогрессировании ХЗП растущий уровень паратиреоидного гормона приводит к высвобождению кальция и фосфора из костной ткани, и, когда компенсаторные механизмы истощаются, существенное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) приводит к задержке фосфатов, которые непосредственно подавляют активность 1 α -гидроксилазы. В терминальной стадии ХЗП гипокальциемия, гиперфосфатемия и низкий уровень циркулирующего

© Е.К. Яровая, 2015

1,25(OH)₂D стимулируют выработку паратиреоидного гормона, действуя как дополнительные факторы в развитии вторичного гиперпаратиреоза [2]. Еще во II стадии ХЗП уровень циркулирующего FGF23 начинает расти у взрослых и детей [3, 4], вероятно, вследствие сочетания таких факторов, как длительное повышение нагрузки фосфатами, снижение ренальной экскреции и повышение продукции FGF23 остеоцитами. Повышение уровня FGF23, начинающееся еще при нормальных показателях сывороточных кальция, фосфора, паратиреоидного гормона и 1,25(OH)₂D, может быть первым признаком нарушения функции остеоцитов при ХЗП у пациентов детского возраста [5, 6]. Уровень сывороточного FGF-23 повышается по мере прогрессирования ХЗП [7]. Эффекты высокого уровня FGF23 на минеральный метаболизм многогранны и включают индукцию экскреции фосфатов с мочой за счет снижения экспрессии почечных натрийзависимых переносчиков (NaPi2a и NaPi2c) и супрессии циркулирующего 1,25(OH)₂D (ингибирование почечной активности 1 α -гидроксилазы [8], стимуляция 24-гидроксилазы, ответственной за метаболизм биологически активной формы витамина D-1,25(OH)₂D [9]). Помимо того, FGF23 может регулировать синтез паратиреоидного гормона, активируя митоген-активированную протеинкиназу в паращитовидных железах и непосредственно подавлять высвобождение паратиреоидного гормона, независимо от действия на метаболизм витамина D [10].

При ХЗП снижение уровня 1,25(OH)₂D (в результате повышения уровня FGF23 и снижения почечной массы) способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза и гиперплазии паращитовидных желез различными путями (снижение кишечной абсорбции Ca, экспрессии и активности рецепторов к витамину D, недостаток супрессии паратиреоидного гормона и снижение чувствительности кальциевых рецепторов (CaSR)). Более того, было выявлено, что 1,25(OH)₂D подавляет транскрипцию гена паратиреоидного гормона как *in vitro*, так и *in vivo*. Таким же образом дефицит 25(OH) витамина D (25(OH)D), который широко распространен у больных с ХЗП, протеинурия и повышенный катаболизм вследствие активации 24-гидроксилазы также вносят свой вклад в развитие вторичного гиперпаратиреоза, прямо и опосредованно снижая уровень субстрата для синтеза 1,25(OH)₂D. Недавние исследования

демонстрируют, что 1 α -гидроксилаза присутствует в паращитовидных железах, поэтому 25(OH)D превращается в 1,25(OH)₂D не только в почках, но и в паращитовидных железах, подавляя паратиреоидный гормон [11]. Назначение 25(OH)D снижает синтез паратиреоидного гормона даже при ингибировании паращитовидных желез 1 α -гидроксилазой. 25(OH)D, независимо от его превращения в 1,25(OH)₂D, может способствовать снижению активности паратиреоидного гормона [11]. Установлено, что назначение эргокальциферола у больных с ХЗП снижает уровень паратиреоидного гормона [12] и тормозит развитие вторичного гиперпаратиреоза. Задержка фосфора и гиперфосфатемия, прямо и опосредованно способствуя секреции паратиреоидного гормона, также являются важными факторами в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза, но только на поздних стадиях ХЗП. Развитие вторичного гиперпаратиреоза у экспериментальных животных с ХЗП предотвращается при ограничении поступления фосфора с пищей в соответствии со степенью снижения СКФ. Уменьшение поступления фосфора с пищей может снижать изначально повышенный уровень паратиреоидного гормона у пациентов с умеренным нарушением функции почек.

Гиперфосфатемия снижает уровень ионизированного кальция, так как ионы кальция связываются с избытком неорганического фосфора. Возникающая гипокальциемия стимулирует высвобождение паратиреоидного гормона. Кроме того, фосфор также увеличивает секрецию FGF23, вследствие чего снижается активность почечной 1 α -гидроксилазы, приводя к нарушению превращения 25(OH)D в 1,25(OH)₂D [13]. Наконец, фосфор может непосредственно усиливать синтез паратиреоидного гормона за счет подавления цитозольной фосфолипазы A₂, приводя к снижению продукции арахидоновой кислоты с последующим повышением секреции паратиреоидного гормона [14].

При вторичном гиперпаратиреозе отмечается снижение экспрессии CaSR и, в свою очередь, гиперплазия паращитовидных желез. Снижение уровня внеклеточного кальция приводит к уменьшению связывания кальция рецепторами, конформационной релаксации и, как результат, повышению секреции паратиреоидного гормона, в то время как повышенная концентрация кальция снижает секрецию паратиреоидного гормона. У больных с ХЗП и гиперплазией паращитовидных

желез, по данным иммуногистохимических исследований, отмечается снижение экспрессии CaSR на 30–70 % [15]. Это снижение экспрессии CaSR делает невозможным изменение уровня кальция с последующей неконтролируемой секрецией паратиреоидного гормона. Известно, что стимуляция CaSR кальцимитетиками тормозит пролиферацию клеток парашитовидных желез. Предполагается, что CaSR является регулятором как клеточной пролиферации, так и секреции паратиреоидного гормона [16].

Оценка гистологического исследования костной ткани используется как для понимания патофизиологии ренальной остеодистрофии, так и в качестве руководства по ее адекватной коррекции. Современные рекомендации National Kidney Foundation предлагают проведение биопсии кости всем пациентам с ХЗП, имеющим патологические переломы, при предполагаемой алюминиевой интоксикации, персистирующей гиперкальциемией. Для оценки статуса костной ткани проводится биопсия переднего гребня подвздошной кости после двойной тетрациклиновой метки. Биопсия кости остается стандартом в определении костной патологии у больных ХЗП [17, 18].

Традиционно ренальная остеодистрофия классифицируется, в первую очередь, в зависимости от степени альтерации костного метаболизма. Первичным повреждением при ренальной остеодистрофии у детей является высокий костный метаболизм, приводящий к повышению уровня циркулирующего паратиреоидного гормона. Паратиреоидный гормон, в свою очередь, активирует PTH/PTHrP рецепторы в остеоцитах и остеобластах, подавляет экспрессию костно-клеточного склеростина и поэтому повышает клеточную активность как остеобластов, так и остеокластов, приводя к усилению резорбции костной ткани на трабекулярной поверхности и в пределах гаверсовых каналов кортикального слоя кости. Скорость формирования костной ткани на ранних стадиях ХЗП (II и III стадии) остается нормальной [5], в то время как скелетная экспрессия склеростина повышается. На поздних стадиях ХЗП экспрессия склеростина снижается, обмен кости повышается, приводя к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Длительное воздействие высокого уровня паратиреоидного гормона вызывает существенное повышение метаболизма кости, которое приводит к перитрабекулярным фиброзным изменениям в костях, называемых

фиброзным остеоитом. Биохимически активированный костный метаболизм тесно связан с повышением уровней паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы, снижением концентрации склеростина. Повышение костного метаболизма выявляется у больных с умеренной и тяжелой стадией ХЗП (усиливаясь при снижении СКФ) и практически у всех детей при начале диализа [19].

Снижение метаболизма кости появляется у детей только в терминальной стадии ХЗП, в отличие от взрослых пациентов, которые имеют адинамическую болезнь кости уже в додиализном периоде. Адинамическая кость обычно ассоциируется с подавлением паратиреоидного гормона в связи с применением высоких доз витамина D и солей Ca, но также описана у детей на диализе в сочетании с повышенным уровнем паратиреоидного гормона и у взрослых на ранних стадиях ХЗП, не получающих витамин D [20]. Гистологически определяются нормальный объем остеоида, отсутствие фиброза, снижение костеобразования. Адинамическая болезнь кости также сопровождается снижением уровня щелочной фосфатазы, гиперкальциемией и кальцификацией сосудов. В дополнение к повышенному риску развития переломов, у детей с адинамической болезнью кости на гемодиализе усугубляется тяжесть нарушения роста [21].

Нарушения минерализации кости превалирует у детей с ХЗП [19]. Разрастание остеоида в сочетании с замедлением скорости минерализации появляется на ранних стадиях ХЗП, когда костный метаболизм еще находится на нормальном уровне. Эти нарушения усугубляются по мере снижения СКФ и становятся очевидными у больных с терминальной стадией ХЗП. Нарушение минерализации, которое связано с повышением обмена костной ткани, называется «смешанной остеодистрофией», если же это нарушение минерализации связано с низким или нормальным обменом кости – «остеомалацией» [1].

Так как паратиреоидный гормон проявляет анаболические свойства на уровне трабекулярной кости, повышение его уровня обычно ассоциируется с увеличением объема кости, трабекулярного объема и толщины [22]. Поэтому гистоморфометрически у детей с ХЗП определяется нормальный или увеличенный объем кости. Явления остеопороза могут быть выявлены у больных, получающих кортикостероиды. Недостаточный прирост костной массы в подростковом возрасте

связан с повышенным риском развития остеопороза, переломов бедра и смертности в зрелом возрасте [23].

Линейный рост, являющийся уникальной особенностью детского возраста, проходит через моделирование новой кости благодаря скелетному разрастанию и линейному вытяжению в зонах роста. Наиболее интенсивные темпы роста отмечаются в первые 2 года жизни [24]. В более старшем возрасте темпы роста снижаются, но остаются стабильными (с ежегодным приростом 5–7 см), обусловленным, в первую очередь, действием гормонов роста и щитовидных желез. В начале пубертатного периода эстрогены и тестостерон стимулируют следующее ускорение темпов роста.

Задержка роста является отличительным признаком ХЗП у детей. Причинами отставания в росте при ХЗП наиболее часто являются белково-энергетическая недостаточность, метаболический ацидоз, снижение чувствительности рецепторов к гормону роста и ренальная остеодистрофия. Недостаточность питания как причина нарушения роста у детей младше двух лет является ведущей, что подтверждается данными International Pediatric Peritoneal Dialysis Network, продемонстрировавшими, что коррекция питания оптимизирует рост детей младше двух лет [25]. В последующем по мере прогрессирования ХЗП темпы роста продолжают замедляться, несмотря на коррекцию нарушений питания, ацидоза, анемии, нормализацию уровня кальция, фосфора, заместительную терапию витамином D. Считается, что вторичный гиперпаратиреоз способствует этому отставанию, хотя целевые значения паратиреоидного гормона у детей на всех стадиях ХЗП являются до сих пор дискуссионными [26, 27]. Нарушения соотношения гормон роста/инсулиноподобный фактор роста (IGF) и их рецепторов также способствуют задержке роста. Несмотря на нормальное или повышенное содержание гормона роста, снижение экспрессии его рецепторов приводит к нечувствительности органов-мишеней и повышению уровня IGF-связывающего протеина, что при нормальном уровне IGF 1 является причиной снижения его биологической активности [28].

Костные деформации типичны для детей с уремией в связи с нарушениями ремоделирования костной ткани. Расширение эпифизов, особенно в области запястий, шиколоток

и костно-хондральных соединений, характерны для детей первого года жизни. В более старшем возрасте при длительном течении ХЗП отмечается уменьшение эпифизов, X-образная деформация нижних конечностей, развитие патологических переломов. Инициальная терапия скелетных деформаций направлена на нормализацию уровней кальция, фосфора, паратиреоидного гормона, после чего (при необходимости) возможна оперативная коррекция.

Этиология сосудистых нарушений при ХЗП многообразна и включает как традиционные факторы риска (гиперлипидемия и воспаление), так и нарушения фосфорно-кальциевого обмена, специфичные для ХЗП. У детей даже при отсутствии факторов риска (сахарный диабет, ожирение, курение) на фоне ХЗП развивается сердечно-сосудистая патология. Сосудистая кальцификация при уремии отмечается преимущественно в меди сосудов. Гиперкальциемия, гиперфосфатемия, повышенный уровень произведения $Ca \times P$, лечение препаратами Ca и витамина D в высоких дозах усугубляют внескелетное отложение Ca [29, 30]. Остеобласты и клетки гладкой мускулатуры сосудов имеют общее мезенхимальное происхождение. Предполагается, что связывающий фактор ядра альфа-1 (Cbfa1) запускает трансформацию мезенхимальных клеток в остеобласты. Повышение экспрессии натрийзависимого переносчика фосфора (PIT-1), вероятно, вносит свой вклад в усиление кальцификации. Более того, предполагается нарушение баланса про-кальцифицирующих факторов (остеопонтин, костный сиалопротеин, остеонектин, щелочная фосфатаза, коллаген 1 типа, морфогенный костный протеин-2) и ингибиторов кальцификации (фетuin A, матриксный gla протеин). Снижение эластичности сосудов у больных ХЗП связано со снижением уровня Klotho (ко-рецептора FGF23, находящегося в сосудах) [31]. Повышение содержания циркулирующего FGF23 также ассоциировано с сердечно-сосудистой кальцификацией как у детей, так и у взрослых [32].

Задачей терапии детей с ХЗП-МКН является нормализация минерального метаболизма с целью улучшения роста, уменьшения костных деформаций и ломкости, минимизации прогрессирования внекостной кальцификации. Для выбора тактики терапии преимущественно используются биохимические маркеры (кальций, фосфор, парати-

реоидный гормон). Современные средства терапии нацелены на поддержание их уровня в соответствии со стадией ХЗП.

В результате ретенции фосфора пациенты с III–IV стадией ХЗП [2] и те, которые получают традиционный диализ, часто нуждаются как в диетических ограничениях фосфора, так и терапии P-связывающими агентами для поддержания уровня фосфора в пределах нормы. Ежедневный гемодиализ нормализует уровень фосфора, улучшает рост и снижает потребность в использовании фосфатных биндеров. Однако гипофосфатемия (единственный потенциальный побочный эффект ежедневного гемодиализа) может иметь тяжелые последствия для растущего скелета [33].

Современные руководства предлагают назначение фосфатных биндеров при повышении уровня фосфора сыворотки крови выше возрастной нормы. Кальцийсодержащие соли рекомендуются как основное средство в терапии ХЗП III–V стадий при гиперфосфатемии. Использование современных фосфатных биндеров играет ключевую роль в поддержании нормофосфатемии у детей, получающих диализ. Севеламер (один из представителей данной группы) в сравнении с кальцийсодержащими препаратами продемонстрировал торможение прогрессирования кальцификации сосудов и снижение смертности у взрослых с ХЗП III–V стадий, а также безопасность и эффективность в лечении детей в диализной стадии ХЗП [34]. Лантанум карбонат также эффективен в снижении уровня фосфора. Однако на фоне терапии и после ее окончания отмечается увеличение уровня лантанума плазмы и костной ткани [35]. Поэтому, несмотря на эффективность данного препарата, он не рекомендуется для применения в педиатрической практике до тех пор, пока не будут выяснены отдаленные последствия накопления лантанума в тканях. Хотя фосфатсвязывающие средства в настоящее время рекомендованы к назначению при развитии гиперфосфатемии, изменяющиеся представления о патогенезе гиперпаратиреоза выдвигают вопрос о том, стоит ли назначать фосфатные биндеры на более ранних стадиях ХЗП, еще до появления гиперфосфатемии. Более того, известно, что у больных со II стадией ХЗП отмечается повышение уровня FGF23, приводящее к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Исследование у взрослых пациентов в преддиализных стадиях ХЗП показало, что раннее назначение некальциевых фосфатных биндеров способно предо-

тратить рост FGF23, тем самым откладывая развитие вторичного гиперпаратиреоза. Связь повышения концентрации FGF23 с развитием гипертрофии левого желудочка, сосудистой кальцификации, прогрессированием ХЗП, ростом смертности также диктует необходимость проведения исследований, подтверждающих необходимость назначения фосфатных биндеров до развития гиперфосфатемии для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. У детей FGF23 связан также с уровнем IGF1, нутритивным статусом и ростом, поэтому исследования, подтверждающие безопасность и эффективность терапевтических стратегий, нацелены на предотвращение роста FGF23 у детей.

У детей с ХЗП выявляется дефицит 25(OH) витамина D, и его коррекция тормозит начало развития вторичного гиперпаратиреоза [36]. Назначение витамина D показано детям со II–IV стадией ХЗП при повышенном уровне паратиреоидного гормона. Наиболее часто используемые в педиатрической практике две формы метаболически активного витамина D – кальцитриол и альфакальцидол – демонстрируют эффективность в супрессии паратиреоидного гормона и улучшении роста детей с ХЗП, назначаются ежедневно или через день [37]. Однако их назначение, особенно в сочетании с кальцийсодержащими фосфатными биндерами, вызывает развитие гиперкальциемии. Новые аналоги витамина D (22-оxacalcitriol, paricalcitol, doxercalciferol) предложены для использования у больных с ХЗП. Paricalcitol и doxercalciferol разрешены к использованию у взрослых при ХЗП III–V стадий. Показано, что эти препараты эффективно снижают уровень паратиреоидного гормона [38], doxercalciferol демонстрирует такое же контролирующее действие на развитие ВГПТ, как и кальцитриол, но более выраженный супрессивный эффект на остеокластогенез у детей, получающих диализ [39]. К сожалению, назначение всех форм активных метаболитов витамина D связано с прогрессивным повышением концентрации циркулирующего FGF23. Вопрос о том, ассоциировано ли это повышение уровня с отсроченными неблагоприятными исходами, требует уточнения.

Кальцимитетики (аллостерические регуляторы CaSR) также рекомендуются для лечения вторичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов, получающих диализ. Повышая чувствительность CaSR, эти препараты способны снижать уровень паратиреоидного

гормона, произведения $\text{Ca} \times \text{P}$ и могут быть средством, останавливающим прогрессирование гиперплазии паращитовидных желез. Показано, что цинакальцет является эффективным в контроле вторичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов на гемодиализе и в тяжелых случаях персистирующего вторичного гиперпаратиреоза и гиперкальциемии после успешной почечной трансплантации [40]. Однако они не рекомендованы к применению у детей ввиду наличия в зонах роста CaSR . Необходимы исследования для подтверждения их безопасности и эффективности в детском возрасте.

Для уменьшения нарушений роста у детей с ХЗП рекомендуется проведение ежедневного диализа в сочетании с нормализацией метаболизма P. Рекомбинантный гормон роста может также быть назначен детям, чей рост находится ниже 5-го перцентиля для данного возраста при открытых зонах роста с контролем паратиреоидного гормона до начала терапии и последующим мониторингом ввиду возможного усугубления вторичного гиперпаратиреоза [17]. Кроме того, использование рекомбинантного гормона роста связано с повышением циркулирующего уровня FGF23 [41]. Клинический ответ на лечение гормоном роста зависит от стадии ХЗП (уменьшается при прогрессировании ХЗП). Таким образом, до начала терапии гормоном роста следует учитывать такие факторы, как потенциал роста, стадию ХЗП, назначение оптимального режима диализа.

В связи с тем, что сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смерти как у детей, так и у взрослых с ХЗП, предупреждение ее прогрессии является основным в лечении ХЗП-МКН. К сожалению, оценка сосудистых нарушений у детей является сложной задачей. Показано, что эхо-

кардиография остается эффективным методом прогнозирования сердечно-сосудистых поражений при ХЗП, поэтому должна использоваться регулярно.

Статины, эффективно снижая смертность от сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов на преддиализных стадиях и у больных после трансплантации почки, не имеют преимуществ у тех, кто получает диализ, и у детей с ХЗП. Нормализация минерального метаболизма фосфатными биндерами и недопущение гиперкальциемии ассоциировано с улучшением сердечных показателей у детей, получающих диализ [42]. Для предотвращения прогрессирования сосудистых нарушений общее поступление кальция должно быть снижено вдвое по сравнению с возрастными нормами, показано назначение фосфатных биндеров и витамина D, необходим регулярный мониторинг биохимических показателей. Несмотря на то, что FGF23 является потенциальным медиатором сердечно-сосудистых нарушений, необходимо проведение рандомизированных исследований для уточнения вопроса, улучшает ли прогноз ХЗП снижение уровня FGF23 у детей и взрослых.

Патология костной и сердечно-сосудистой системы у детей с ХЗП ассоциирована с нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Эти нарушения появляются на ранних стадиях ХЗП, прогрессируют на фоне ухудшения функции почек. Современные рекомендации нацелены на поддержание показателей фосфорно-кальциевого обмена в пределах возрастных норм в соответствии со стадией ХЗП. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований для решения вопроса об обосновании терапии, направленной на контроль уровня FGF23 как определяющего фактора в регуляции метаболизма фосфора, витамина D и патогенеза ХЗП-МКН.

Литература

1. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76 (Suppl 113). – S. 1–130.
2. Levin A. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease / A. Levin, G.L. Bakris, M. Molitch, et al. // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 31–38.
3. The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease / J. Bacchetta, L. Dubourg, J.J. Harambat, et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 1741–1748.
4. Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease / M. van Husen, A.K. Fischer, A. Lehnhardt, et al. // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78. – P. 200–206.
5. Early skeletal and biochemical alterations in pediatric chronic kidney disease / K. Wesseling-Perry, R.C. Pereira, C.H. Tseng, et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 146–152.

6. Relationship between plasma FGF-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis / K. Wesseling-Perry, R.C. Pereira, H. Wang, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. – Vol. 94. – P. 511–517.
7. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers / T. Larsson, U. Nisbeth, O. Ljunggren, et al. // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64. – P. 2272–2279.
8. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis/ T. Shimada, H. Hasegawa, Y. Yamazaki, et al // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – Vol. 19. – P. 429–435.
9. Dysregulation of renal vitamin D metabolism in the uremic rat / C.F. Helvig, D. Cuerrier, C.M. Hosfield, et al. // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78. – P. 463–472.
10. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells / T. Krajcnik, P. Bjorklund, R. Marsell, et al // *J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 195. – P. 125–131.
11. R25-Hydroxyvitamin D (3) suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells / C.S. Ritter, H.J. Armbrecht, E. Slatopolsky, A.J. Brown // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 654–659.
12. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study / P. Chandra, J.N. Binongo, T.R. Ziegler, et al. // *Endocr. Pract.* – 2008. – Vol. 14. – P. 10–17.
13. *Antonucci D.M.* Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men / D.M. Antonucci, T. Yamashita, A.A. Portale // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 3144–3149.
14. Regulation of arachidonic acid production by intracellular calcium in parathyroid cells: effect of extracellular phosphate / Y. Almaden, A. Canalejo, E. Ballesteros, et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 693–698.
15. Decreased expression of calcium receptor in parathyroid tissue in patients with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure / M. Martin-Salvago, J.L. Villar-Rodriguez, A. Palma-Alvarez, et al. // *Endocr. Pathol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 61–70.
16. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor / M. ada, Y. Furuya, J. Sakiyama, et al. // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 2977–2983.
17. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – S. 1–121.
18. Technical approach to iliac crest biopsy / J.D. Hernandez, K. Wesseling, R. Pereira, et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3 (Suppl 3). – S. 164–169.
19. Early skeletal and biochemical alterations in pediatric chronic kidney disease / K. Wesseling-Perry, R.C. Pereira, C.H. Tseng, et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 146–152.
20. High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: bone histomorphometric analysis / R. Lobao, A.B. Carvalho, L. Cuppari, et al. // *Clin. Nephrol.* – 2004. – Vol. 62. – P.432–439.
21. *Kuizon B.D.* Intermittent calcitriol therapy and growth in children with chronic renal failure / B.D. Kuizon, I.B. Salusky // *Miner. Electrolyte Metab.* – 1998. – Vol. 24. – P. 290–295.
22. Similar predictive value of bone turnover using first- and second-generation immunometric PTH assays in pediatric patients treated with peritoneal dialysis / I.B. Salusky, W.G. Goodman, B.D. Kuizon, et al. // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P.1801–1808.
23. *Ho A.Y.* Determinants of peak bone mineral density and bone area in young women / A.Y. Ho, A.W. Kung // *J. Bone Miner. Metab.* – 2005. – Vol. 23. – P. 470–475.
24. *Mahesh S.* Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* / S. Mahesh, F. Kaskel // 2008. – Vol. 23. – P. 41–48.
25. Growth in very young children undergoing chronic peritoneal dialysis / L. Rees, M. Azocar, D. Borzych, et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 2303–2312.
26. Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure / S.C. Waller, D. Ridout, T. Cantor, L. Rees // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 2338–2345.
27. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis / D. Borzych, L. Rees, I.S. Ha et al. // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78. – P. 1295–1304.
28. The insulin-like growth factor axis and growth in children with chronic renal failure: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group / D.R. Powell, S.K. Durham, F. Liu et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 1654–1661.

29. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure / J. Oh, R. Wunsch, M. Turzer, et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 100–105.
30. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification / R.C. Shroff, R. McNair, J.N. Skepper, et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 103–112.
31. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease / M.C. Hu, M. Shi, J. Zhang, et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 124–136.
32. Elevated FGF 23 and phosphorus are associated with coronary calcification in hemodialysis patients / P.R. Srivaths, S.L. Goldstein, D.M. Silverstein, et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 945–951.
33. Calcium and phosphate balance in adolescents on home nocturnal haemodialysis / D.K. Hothi, E. Harvey, E. Piva, et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 835–841.
34. Sevelamer hydrochloride: an effective phosphate binder in dialyzed children / H. Mahdavi, B.D. Kuizon, B. Gales, et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1260–1264.
35. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up / G.B. Spasovski, A. Sikole, S. Gelev, et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 2217–2224.
36. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial / R. Shroff, M. Wan, A. Gullett, et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 216–223.
37. Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure / S. Waller, S. Ledermann, R. Trompeter, et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1236–1241.
38. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4 / J.W. Coburn, H.M. Maung, L. Elangovan, et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 43. – P. 877–890.
39. Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism / K. Wesseling-Perry, R.C. Pereira, S. Sahney, et al. // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 112–119.
40. First- and second-generation immunometric PTH assays during treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet HCl / K.J. Martin, H. Juppner, D.J. Sherrard, et al. // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68. – P. 1236–1243.
41. Changes in plasma FGF23 in growth hormone deficient children during rhGH therapy / J. Gardner, A. Ashraf, Z. You, K. McCormick // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 24. – P. 645–650.
42. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism / M.M. Mitsniefes, T.R. Kimball, J. Kartal, et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 2796–2803.

К.К. Ярова

ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ ОБМІН І КІСТКОВІ ПОРУШЕННЯ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Наведено сучасні дані про фосфорно-кальцієвий та кістковий метаболізм, підходи до лікування та гальмування прогресування хронічного захворювання нирок у дітей в контексті мінеральних і кісткових порушень. Нові підходи до терапії та арсенал лікарських засобів, що здатні ефективно знижувати рівень паратгормону сироватки крові, відкривають подальші перспективи в лікуванні дітей з хронічним захворюванням нирок.

Ключові слова: хронічне захворювання нирок, фосфорно-кальцієвий обмін, остеодистрофія, кальцифікація судин, паратгормон, вітамін D, діти.

К.К. Iarova

PHOSPHORIC AND CALCIUM METABOLISM AND BONES DISORDERS IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (LITERATURE REVIEW)

The literature review on current data of bones, calcium and phosphorus metabolism approaches to the treatment and inhibition of chronic kidney disease progression concerning mineral and bones disorders in children are presented. New treatment paradigms and therapeutic agents may effectively suppress serum parathyroid hormone levels and provide further therapeutic alternatives for children with chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, calcium and phosphorus metabolism, osteodystrophy, vascular calcification, parathyroid hormone, vitamin D, children.

Поступила 03.09.15

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.12-002-031.5:618.1-053.6-036.838

*И.В.Старкова**Харьковский национальный медицинский университет***РЕАБИЛИТАЦИЯ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ДВУСТОРОННИЙ САЛЬПИНГООФОРИТ**

Разработан комплекс профилактических мероприятий для девушек-подростков, перенесших острый неспецифический сальпингоофорит, включающий применение комплексного гомеопатического препарата, направленного на восстановление менструального цикла, и вагинальных таблеток, содержащих аскорбиновую кислоту. Показана эффективность предложенных мероприятий на основе их воздействия на отдельные части репродуктивной системы девушек-подростков.

Ключевые слова: девушки-подростки, двусторонний сальпингоофорит, комплексный гомеопатический препарат.

Здоровье женщины выступает одним из важнейших факторов ее биологического существования, значение которого возрастает по мере развития общества. Однако состояние здоровья женщин Украины в современных условиях характеризуется неблагоприятными условиями медико-биологических процессов. Следствием этого является низкий репродуктивный потенциал женщин как результат высокой общей и гинекологической заболеваемости [1–3].

Основы репродуктивного здоровья женщины закладываются в раннем возрасте и зависят от многих факторов, прежде всего от гинекологической заболеваемости в подростковый период, когда любой неблагоприятный фактор может оказать существенное воздействие на становление и функциональное развитие половой системы.

Биологическое взросление подростков происходит раньше, чем было у предыдущих поколений. С этим связано резкое увеличение числа сексуально-активных подростков во всем мире. Последнее влечет за собой увеличение гинекологической заболеваемости девушек-подростков с существенным преобладанием воспалительных процессов женских половых органов [4–6]. Однократно перенесенный воспалительный процесс при-

датков матки приводит к бесплодию в 25–30 % случаев, что обусловлено появлением непроходимости маточных труб и нарушением функции яичников [7].

Целью настоящей работы была разработка реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление влагалищной микрофлоры и профилактику нарушений функции яичников у девушек-подростков, перенесших двустороннее воспаление придатков матки.

Материал и методы. Под наблюдением находились 30 сексуально активных девушек-подростков, перенесших острый двусторонний сальпингоофорит с последующим проведением разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий (1-я группа). В качестве контроля выделена группа из 20 подростков, которые после терапии воспалительного процесса гениталий находились под амбулаторным наблюдением врача акушера-гинеколога (2-я группа). Возраст девушек варьировал от 16 до 18 лет.

С целью идентификации девушек обеих групп тщательно собирался анамнез с акцентированием внимания на частоту экстрагенитальных инфекционных заболеваний, отсутствие хронических очагов инфекции в мочевыделительной системе, а также на

© И.В. Старкова, 2015

наличие удовлетворительных бытовых условий. Половой дебют у обследованных девушек состоялся в возрасте 16–17 лет, число половых партнеров, от одного до трех. Воспалительные процессы гениталий развились после 6–12 месяцев сексуальных отношений. Провоцирующим фактором при этом у всех наблюдаемых больных явилось переохлаждение.

Группы наблюдения были составлены таким образом, что причинным фактором сальпингоофоритов явилась неспецифическая бактериальная флора. Результаты бакпосевов материала, полученного из влагалища и канала шейки матки, выполненных накануне проведения лечебных мероприятий, показали, что заболеваемость подростков в 100 % случаев обусловлена возбудителями в виде микробных ассоциаций: стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, энтерококков. При этом у всех девушек проведено обследование методом ПЦР на наличие группы инфекций, передаваемых половым путем: *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*. Указанные возбудители в обеих группах не были обнаружены.

Клиническим проявлением воспалительных процессов гениталий у обследованных пациенток обеих групп явилось наличие болевого синдрома, температурной реакции, выделений из половых путей, нерегулярность менструального цикла и альгодисменорея.

Лечение девушек проводилось согласно протоколу, утвержденному Приказом Минздрава Украины от 15.12.03 № 582. Во всех случаях была достигнута ремиссия процесса с нормализацией общего и локального статуса.

В 1-й группе применен комплекс реабилитационных мероприятий, включающий интравагинальное использование в течение шести дней препарата в виде таблеток, содержащих 250 мг аскорбиновой кислоты и вспомогательных веществ – лактозы моногидрата, полиметилсилоксана, магния теарата, гидроксипропилметилцеллюлозы. Внутрь назначался гомеопатический препарат, включающий *Agnus castus*, *Pulsatill*, *Rosmarinus officinalis*, *Apis mellifica* и вспомогательные вещества – лактозу, магния стеарат, крахмал пшеничный. Препарат применялся по одной таблетке 3 раза в сутки за 30 минут до еды в течение трех месяцев.

Результаты проведенного лечения оценивали при контрольном осмотре пациенток обеих групп через четыре месяца после эпизода сальпингоофорита.

Установлено, что рецидив воспалительного процесса придатков матки у пациенток обеих групп не наблюдался, что связано с проведенным лечением, направленным на устранение симптомов воспалительного процесса придатков матки.

Менструальный цикл восстановился у всех девушек 1-й группы и 10 пациенток 2-й.

Контрольный анализ влагалищных выделений подростков 1-й группы показал, что у 24 пациенток (80 %) вторая степень чистоты влагалищного содержимого, а 2-й группы – третья степень чистоты у 12 (60 %) девушек-подростков.

Обсуждение результатов. Под воздействием составляющих комплексного гомеопатического препарата нормализовалась регулярность менструального цикла, исчезла альгодисменорея. Поэтому его использование имеет огромное клиническое значение у подростков при соответствующей симптоматике, возникшей вследствие воспалительного процесса придатков матки. Нарушения менструального цикла наблюдались у 10 подростков (50 %), не принимавших препарат. Это говорит о том, что эпизод воспалительного процесса в подростковый период негативно сказался на функциональном состоянии яичников. В 1-й группе подростков после применения комплексного гомеопатического препарата не выявлено ни одного случая нарушений менструального цикла: регулярность прихода менструаций восстановилась, болевой синдром не наблюдался.

Основная цель применения вагинальных таблеток, содержащих аскорбиновую кислоту, повышение устойчивости влагалища к воздействию патогенных микроорганизмов за счет создания и поддержания кислой среды во влагалище. При развитии воспалительных процессов у обследованных подростков и проведении терапии существенно изменялась влагалищная микрофлора, что в последующем могло привести к возникновению рецидивов сальпингоофорита. Однако местное применение препарата привело к восстановлению влагалищной микрофлоры у большинства (80 %) подростков 1-й группы. Тем самым восстановился один из самых важных барьеров на пути проникновения инфекции.

Выводы

Сексуально-активные подростки, перенесшие острый двусторонний сальпингоофорит, нуждаются в проведении реабилитационной терапии, направленной на профилактику рецидивов, восстановление менструального цикла и влагалищной микрофлоры.

Перспективность исследований.

Представленная работа показала широту проблемы воспалительных процессов придатков матки в аспекте тактики проведения реабилитационных мероприятий с целью сохранения репродуктивного потенциала в Украине. Требуется дальнейший поиск более эффективных методов воздействия на женщин, перенесших сальпингоофорит.

Література

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова. – М.: Медицина, 2000. – 360 с.
2. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков / Ю.А. Гуркин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 574 с.
3. Долженко И.С. Репродуктивное здоровье девушек до 18 лет: автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.С. Долженко. – М., 2004. – 45 с.
4. Митин М.Ю. Распространенность и структура гинекологической заболеваемости в подростковом возрасте: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Митин. – М., 2005. – 12 с.
5. Паращук Ю.С. Репродуктивне здоров'я дітей-підлітків: навчальний посібник / Ю.С. Паращук. – К.: Здоров'я, 2002. – 112 с.
6. Тучкина И.А. Некоторые патогенетические особенности течения пубертата у девочек-подростков с воспалением гениталий на фоне экстрагенитальной патологии / И.А. Тучкина, Г.М. Тысячка // Научные ведомости Белгородск. гос. ун-та. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 25, № 4 (175). – С. 79–82.
7. Некоторые современные аспекты клинической картины и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки / С.Л. Синчихин, О.Б. Мамиев, Е.В. Лахилова, А.В. Буров // Гинекология : Журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 10–14.

І.В.Старкова**РЕАБІЛІТАЦІЯ ФУНКЦІЙ ОРГАНІВ РЕПРОДУКЦІЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ДВОСТОРОННІЙ САЛЬПІНГООФОРИТ**

Розроблено комплекс профілактичних заходів для дівчат-підлітків, які перенесли гострий неспецифічний сальпінгоофорит, який включав використання комплексного гомеопатичного препарату, спрямованого на відновлення менструального циклу, та вагінальних таблеток, які містять аскорбінову кислоту. Показано ефективність запропонованих заходів на основі їх впливу на окремі частини репродуктивної системи дівчат-підлітків.

Ключові слова: дівчини-підлітки, двосторонній сальпінгоофорит, комплексний гомеопатичний препарат.

I. V. Starkova**REHABILITATION OF FUNCTION OF REPRODUCTIVE ORGANS IN THE GIRLS-TEENAGERS WHO SUFFERED OF BILATERAL SALPINGO-OOPHORITIS**

The complex of preventive measures has been developed for the girls-teenagers who suffered from an acute nonspecific salpingo-oophoritis, including application of the complex homeopathic remedies guided on functional recovery of a menstrual cycle and vaginal tablets, containing ascorbic acid. Effectiveness of the offered measures on the basis of their effect on separate parts of girls-teenagers' reproductive system has been shown in this work.

Key words: girls-teenagers, bilateral salpingo-oophoritis, complex homeopathic.

Поступла 02.09.15

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.85-008.64-07

Н.О. Марута, Т.В. Панько, В.Ю. Федченко, М.М. Денисенко, Г.Ю. Каленська
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,
м. Харків

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТРИВОГИ
ПРИ НЕВРОТИЧНИХ РОЗЛАДАХ**

З метою вивчення клініко-патофизиологічних особливостей тривоги в структурі невротичних розладів, розробки діагностичних критеріїв тривоги та встановлення мішеней психотерапевтичного впливу було обстежено 89 хворих на невротичні розлади. Використано клініко-психопатологічний метод, який включав аналіз скарг, анамнез хвороби, анамнез життя, аналіз психотравмуючих чинників, оцінку психічного стану хворих. Клініко-психопатологічний метод був доповнений методикою «Опитувальник виразності психопатологічної симптоматики» (Symptom Check List-90-Revised-SCL-90-R) та шкалою самооцінки тривожності Цунга. Показано, що алгоритм діагностики невротичних розладів з симптомами тривоги представляє собою поєднання клінічних і психопатологічних аспектів: синдромального поліморфізму (декількох синдромів в залежності від невротичного розладу), певної структури тривоги та провідних психопатологічних симптомів.

Ключові слова: тривога, невротичні розлади, клініко-психопатологічні характеристики, діагностика.

Збільшення поширеності психічних, у першу чергу непсихотичних, розладів обумовлено високим рівнем напруги в усіх сферах життя людини, змінами соціально-політичної структури суспільства, зростанням темпу життя, інформаційними перевантаженнями, конфліктами політичного, виробничого та сімейного характеру, воєнними діями. Все це створює основу для стрімкого зростання захворюваності пограничними нервово-психічними розладами і, перш за все, тривожного спектра [1–5]. За даними ВООЗ, тривожні розлади відносяться до перших десяти найбільш значущих за соціально-економічними наслідками форм патології [2]. Серед усього населення поширеність тривожних розладів у цілому становить близько 20–30 % [3, 6]. Окремі симптоми тривоги або субсиндромальні тривожні прояви реєструються у 76 % населення [7].

Тривога є нормальною реакцією людини, якщо вона виникає у відповідь на різноманітні негативні стресові ситуації (такі як хвороба або смерть близької людини, невдачі в осо-

бистому житті, втрата роботи, погіршення власного стану здоров'я тощо) і носить короткостроковий характер. Короткочасна тривога дозволяє людині адаптуватися до різних ситуацій і є захисним механізмом для організму.

Тривала патологічна тривога – один із найчастіших і найпоширеніших розладів психіки, що істотно порушує якість життя людини, трудову і професійну діяльність, а часом і інвалідизує її.

Актуальність проблеми тривожних розладів визначається також їх клінічною гетерогенністю, тенденцією до затяжного перебігу і формуванням коморбідних станів з депресивними й соматоформними розладами. Вплив тривоги на організм людини протягом довгого часу може призводити до розвитку багатьох як психічних, так і соматоневрологічних захворювань. У зв'язку з цим діагностика і адекватна терапія станів з тривожним афектом набуває особливого значення.

Метою даного дослідження було вивчення клініко-патофизиологічних особливостей три-

© Н.О. Марута, Т.В. Панько, В.Ю. Федченко та ін., 2015

воги в структурі невротичних розладів, розробка діагностичних критеріїв тривоги та встановлення мішеней психотерапевтичного впливу.

Було обстежено 89 хворих на невротичні розлади з симптомами тривоги, які проходили стаціонарний курс лікування у відділенні неврозів і пограничних станів Інституту неврології, психіатрії та наркології: 27 хворих на тривожно-фобічний розлад (F 40.0), 22 хворих на соматоформну вегетативну дисфункцію серцево-судинної системи (F 45.3), 17 хворих на неврастенію (F 48.0) та 23 хворих на дисоціативні розлади (F 44.7).

Використано клініко-психопатологічний метод, який включав аналіз скарг, анамнез хвороби, анамнез життя, аналіз психотравмуючих чинників, оцінку психічного стану хворих. Клініко-психопатологічний метод був доповнений методикою «Опитувальник виразності психопатологічної симптоматики» (Symptom Check List-90-Revised-SCL-90R) [8] і шкалою самооцінки тривожності Цунга [9].

На підставі вивчення клініко-психопатологічних особливостей невротичних розладів була встановлена структура тривоги, що відображена в таблиці.

Як свідчать отримані результати, прояви тривоги в структурі невротичних розладів характеризуються сполученням емоційних, вегетосоматичних, когнітивних, рухових, сенсорних та поведінкових проявів.

Клініка емоційних проявів, незалежно від невротичного розладу, характеризується наявністю хвилювання, відчуття внутрішнього неспокою, напруги, тривожної екзальтації, постійних тривожних думок відносно якоїсь конкретної події, тривожного очікування та побоювання, нав'язливих тривожних обмірковувань минулих подій.

Структура вегетосоматичних проявів тривоги характеризується наявністю перманентних симпатикотонічних станів, проявів вегетативного дисбалансу, пароксизмальних вегетосудинних порушень.

Сенсорні прояви тривоги спостерігались у вибірковості сприйняття.

Рухова складова тривожних проявів характеризується наявністю неспокою у жестах, неспокою у миміці, непосидючістю, потребою постійно рухатись для зниження тривоги, неможливістю розслабитись, постійними поскикуваннями ногами, зміною темпу мови та загальним тривожним збудженням.

Структура когнітивних порушень складалась із порушень уваги, прискорення або нерівномірності темпу мислення, надцінного малоструктурованого іпохондричного мислення, ідей малоцінності, неоформлених і непослідовних суїцидальних ідей та висловлювань.

Структура поведінкових розладів складається з вольових, пов'язаних із спонуканням, проявів дезорганізації, непослідовності дій та звуження кола зацікавленості.

Оцінка тривоги в структурі тривожно-фобічних розладів свідчить, що емоційна складова характеризується переважанням постійних тривожних думок відносно якоїсь конкретної події (85,18 %) та нав'язливими тривожними обмірковуваннями минулих подій (77,77 %); вегетосоматична складова – переважанням пароксизмальних вегетосудинних порушень (85,18 %); рухова складова – достовірним переважанням неспокою у жестах (85,18 %), непосидючістю (62,96 %), неможливістю розслабитись (70,37 %); когнітивні прояви тривоги характеризуються домінуванням ідей малоцінності (62,96 %); поведінкова складова – переважанням вольових, пов'язаних зі спонуканням (92,59 %), та звуження кола зацікавленості (70,37 %).

При соматоформній вегетативній дисфункції серцево-судинної системи в структурі емоційної складової переважають хвилювання (81,81 %) і відчуття внутрішнього неспокою (77,27 %). Вегетосоматичні прояви тривоги проявляються достовірно частіше у вигляді перманентних симпатикотонічних станів (77,27 %). Прояви рухової, сенсорної та когнітивної складової достовірно не виражені. Поведінкові прояви характеризуються переважанням звуження кола зацікавленості (77,27 %).

При неврастенії емоційні порушення тривоги характеризуються переважанням хвилювання (82,35 %) і напруги (76,47 %). Вегетосоматична складова характеризується переважанням вегетативного дисбалансу (82,35 %). Рухова складова тривоги при неврастенії характеризується достовірним переважанням неможливості розслабитись (64,70 %). Достовірно частіше в структурі когнітивної складової спостерігалось порушення уваги (64,70 %), порушення пам'яті (52,94 %) та ідей малоцінності (64,70 %). У структурі поведінкової складової при неврастенії достовірно значущих порушень не виявлено.

Структура психопатологічних проявів тривоги при невротичних розладах

Оцінювальний показник	Хворі на тривожно-фобічний розлад (n=27)	Хворі на соматоформну вегетативну дисфункцію серцево-судинної системи (n=22)	Хворі на неврастенію (n=17)	Хворі на дисоціативні розлади (n=23)
<i>Емоційні прояви тривоги</i>				
Хвилювання	88,88±11,39	81,81±16,61	82,35±21,62	78,26±16,58
Відчуття внутрішнього неспокою	55,55±14,24	77,27±17,54*	41,17±19,95	47,82±15,70
Напруга	50,85±13,71	59,09±17,99	76,46±23,18*	47,82±15,70
Тривожна екзальтація	11,11±4,02	40,90±14,97	17,64±10,01	86,95±14,27*
Постійні тривожні думки відносно якоїсь конкретної події	85,18±12,60*	36,36±13,81	64,70±24,02	56,52±16,94
Тривожне очікування й побоювання	50,85±13,71	40,90±14,97	52,94±22,69	82,60±15,65*
Нав'язливі тривожні обмірковування минулих подій	77,77±14,01	31,81±12,51	41,17±19,95	26,08±10,19
<i>Вегетосоматичні прояви тривоги</i>				
Перманентні симпатико- тонічні стани	29,62±9,55	77,27±17,54*	41,17±19,95	47,82±15,70
Прояви вегетативного дисбалансу	33,33±10,46	40,90±14,97	82,35±21,62	91,30±12,34
Пароксизмальні вегето- судинні порушення	85,18±12,60	59,09±17,99	41,17±19,95	47,82±15,70
<i>Сенсорні прояви тривоги</i>				
Вибірковість сприйняття	22,22±7,53	9,09±4,12	11,76±6,90	60,86±17,30*
<i>Рухові прояви тривоги</i>				
Неспокій у жестах	85,18±12,60*	31,81±12,51	35,29±17,74	56,52±16,94
Неспокій у миміці	29,62±9,55	40,90±14,97	29,41±15,44	65,21±17,48
Непосидючість	62,96±14,73*	9,09±4,12	41,17±19,95	47,82±15,70
Потреба постійно руха- тися для зниження тривоги	25,92±8,58	31,81±12,51	29,41±15,44	26,08±10,19
Неможливість розсла- битися	70,37±14,73*	45,45±9,69	64,70±24,02*	39,14±13,87
Постійне посмикування ногами	11,11±4,02	13,63±6,03	11,76±6,90	13,04±5,52
Зміна темпу мови	25,92±8,58	13,63±6,03	11,76±6,90	21,73±8,74
Загальне тривожне збуд- ження	33,33±10,46	31,81±12,51	29,41±15,44	39,14±13,87
<i>Когнітивні прояви тривоги</i>				
Порушення пам'яті	25,92±8,58	31,81±12,51	52,94±22,69	39,14±13,87
Порушення уваги	33,33±10,46	45,45±9,69	64,70±24,02*	47,82±15,70
Прискорення та нерівно- мірність темпу мислення	37,03±11,30	40,90±14,97	29,41±15,44	69,56±17,44*
Надцінне малоструктуроване іпохондричне мислення	18,51±6,42	36,36±13,81	23,52±12,86	78,26±16,58*
Ідеї малоцінності	62,96±14,73*	22,72±9,51	64,70±24,02*	8,68±3,77
Неоформлені і непослі- довні суїцидальні ідеї та висловлювання	14,81±5,25	4,55±2,11	11,76±6,90	13,04±5,52

Продовження таблиці

	<i>Поведінкові прояви тривоги</i>			
Вольові, пов'язані зі спонуканням	92,59±9,69*	59,09±17,99	52,94±22,69	56,52±16,94
Прояви дезорганізації	59,25±14,54	45,45±9,69	47,05±21,49	82,60±15,65*
Непоследовність дій	48,10±13,33	31,81±12,51	23,52±12,86	73,91±17,16*
Звуження кола зацікавленості	70,37±14,73*	77,27±17,54*	29,41±15,44	34,78±12,76

В структурі емоційної складової тривоги при дисоціативних розладах переважають прояви тривожної екстазії (86,95 %) і тривожне очікування та побоювання (82,60 %). Вегетосоматична складова характеризується достовірним переважанням проявів вегетативного дисбалансу (91,30 %). При дисоціативних розладах достовірно частіше спостерігались прояви мімічного неспокою (65,21 %). Рухова складова при соматоформній вегетативній дисфункції серцево-судинної системи не має специфічних проявів. У структурі когнітивної складової достовірно частіше переважає надцінне малоструктуроване іпохондричне мислення і прискорення та нерівномірність темпу мислення (78,26 та 69,56 % відповідно). Саме для цих хворих характерною є наявність сенсорної складової з достовірним переважанням вибірковості сприйняття (60,86 %). Рухова складова характеризується домінуванням неспокою у міміці (65,56 %). Когнітивна складова характеризується достовірним переважанням прискорення і нерівномірністю темпу мислення (69,56 %) та надцінного мало-

структурованого іпохондричного мислення (78,26 %). Поведінкова складова тривоги при цих розладах характеризується проявами дезорганізації (82,60 %) і непоследовністю дій (73,91 %).

Оцінка клінічної картини невротичних розладів з проявами тривоги у хворих дозволила виявити синдромальну структуру кожного невротичного розладу (рис. 1).

Для всіх обстежених хворих було характерно поєднання тривожного, фобічного та соматовегетативного синдромів. У хворих на тривожно-фобічний розлад спостерігалось поєднання названих синдромів з депресивним синдромом. У хворих на соматоформну вегетативну дисфункцію серцево-судинної системи мало місце сполучення тільки зазначених синдромів. При неврастенії тривожний, фобічний та соматовегетативний синдроми сполучалися з астеничним синдромом. При дисоціативному розладі до тривожного, фобічного та соматовегетативного синдромів приєднувався іпохондричний синдром. Проведений аналіз клінічної картини невротичних розладів характеризується наявністю

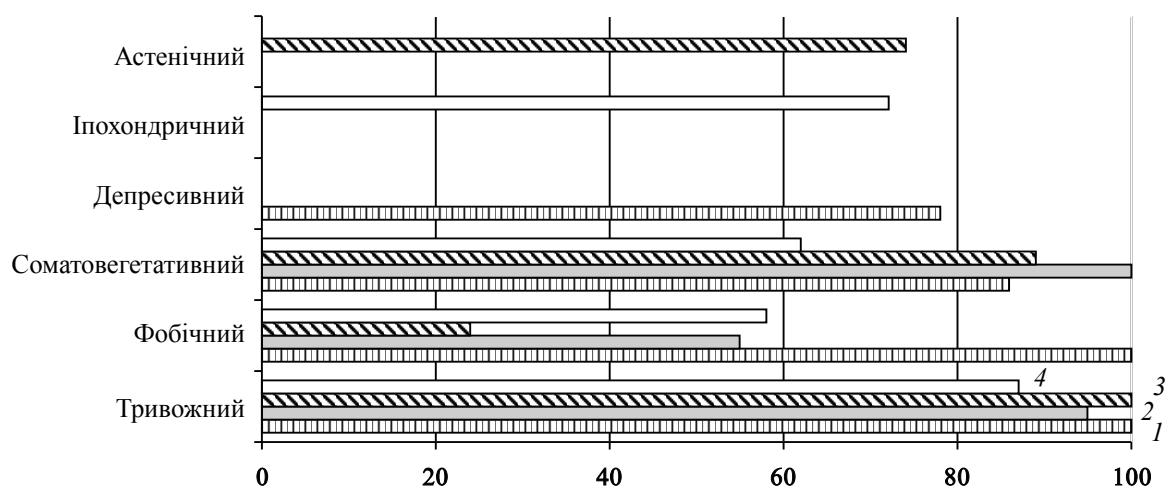


Рис. 1. Провідні синдроми в структурі невротичних розладів з симптомами тривоги:
 1 – хворі на тривожно-фобічний розлад; 2 – хворі на соматоформну вегетативну дисфункцію серцево-судинної системи; 3 – хворі на неврастенію;
 4 – хворі на дисоціативні розлади

симптомів тривоги, які суттєво ускладнюють безпосередньо клінічну картину і перебіг розладу.

Використання «Опитувальника виразності психопатологічної симптоматики» (Symptom Check List-90-Revised-SCL-90-R) дозволило визначити виразність основних клініко-психопатологічних симптомів (рис. 2).

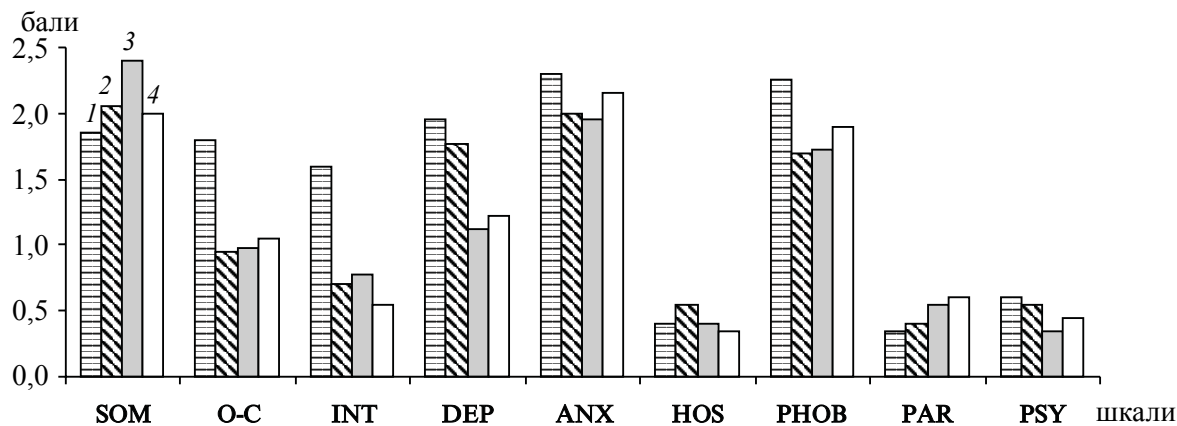


Рис. 2. Виразність психопатологічної симптоматики у хворих на невротичні розлади з симптомами тривоги:

1 – тривожно-фобічні розлади; 2 – неврастенія; 3 – соматоформна вегетативна дисфункція; 4 – дисоціативні розлади. SOM – соматизація; O-C – obsesивно-компульсивні синдроми; INT – міжособистісна сенситивність; DEP – депресія; ANX – тривога; HOS – ворожість; PHOB – фобічна тривожність; PAR – паранойальність; PSY – психотизм

Так, було встановлено, що у хворих на тривожно-фобічні розлади були високими показники тривоги (2,32 бала), фобічної та obsesивно-компульсивної симптоматики (2,27 та 1,88 бала відповідно), депресії (1,98 бала) та соматичних проявів. У хворих на неврастенію була виражена тривожна і фобічна симптоматика (2,02 та 1,78 бала відповідно), а також були виражені соматичні й астеничні симптоми (2,03 бала). У хворих на соматоформну вегетативну дисфункцію визначалися високі показники соматизації (2,45 бала), тривоги (1,98 бала) та фобічної симптоматики (1,8 бала). У хворих на дисоціативні розлади визначалися високі показники тривоги (2,12 бала), фобічної та соматичної симптоматики (1,92 та 2,01 бала відповідно).

Для оцінки тривоги як клінічного симптому використовувалась шкала самооцінки тривоги Цунга (рис. 3). Аналіз отриманих даних показав, що у хворих з невротичними розладами з симптомами тривоги загальний рівень тривоги становив 53,57 %. При цьому у хворих даної категорії переважав афек-

тивний компонент тривоги, який становив 65,85 %, а також був виражений й соматичний компонент тривоги, який становив 52,40 %. Отримані дані об'єктивізують скарги хворих і підтверджують наявність і виразність афективного й соматичного компонентів тривоги.

Аналіз результатів дослідження показав, що алгоритм діагностики невротичних роз-

ладів з симптомами тривоги представляє собою поєднання клінічних і психопатологічних аспектів: синдромального поліморфізму

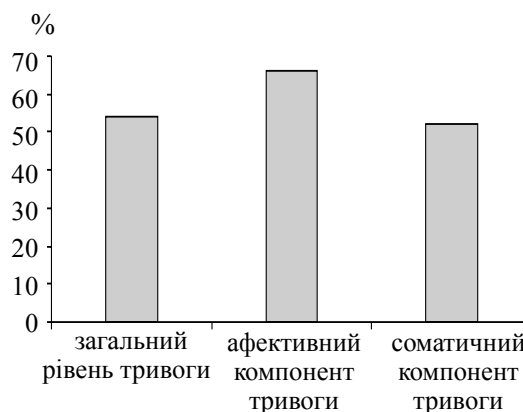


Рис. 3. Виразність тривоги у хворих на невротичні розлади (за Цунгом)

(декількох синдромів в залежності від невротичного розладу), структури тривоги та провідних психопатологічних симптомів.

Виявлені особливості слід враховувати при проведенні терапевтичного втручання з персоналізованим підходом.

Література

1. Janu L. Anxiety disorders, comorbidity and imaging techniques / L. Janu, S. Rackova // Book of Abstracts of XIV World Congress of Psychiatry. – Prague, 2008. – P. 528.

2. Revised prevalence estimates of mental disorders in United States / W.E. Narrow, D.S. Rae, L.N. Robins et al. // *Ach. Gen. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 2. – P. 115–123.
3. *Drevets W.C.* Brain structural abnormalities in mood disorders / W.C. Drevets, Ch.F. Zoruwsky, E.H. Rubin // *Psychopathology in the genome and Neuroscience Era*. – Washington – London: Am. Psychiatric Publishing, 2005. – P. 49.
4. Охрана психического здоровья: проблемы и пути их решения: Отчет о Европейской конференции ВОЗ на уровне министров. – 2006. – 199 с.
5. *Spinney L.* European Brain Policy Forum 2009: Depression and the European Society / L. Spinney // *Eur. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 24 (8). – P. 550–551.
6. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 4th ed. Text Revision. – Washington: Amer. Psychiatric Association, 2000.
7. Prevalence, correlates, comorbidity and comparative disability of DSM-IV in the USA: results from the National Comorbidity Survey / B.F. Grant, D.S. Hasin, F.S. Stinson et al. // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol. 35 (12). – P. 747–759.
8. Практикум по психотравматическому стрессу / под ред. Н.В. Тарабриной. – СПб.: Питер, 2001. – С. 29–32.
9. *Zung W.W.* How Normal is Anxiety (Current Concepts) / W.W. Zung. – Upjohn Company, 1980. – 25 p.

Н.А. Марута, Т.В. Панько, В.Ю. Федченко, М.М. Денисенко, Г.Ю. Каленская
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТРЕВОГИ ПРИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

С целью изучения клинико-психопатологических особенностей тревоги в структуре невротических расстройств, разработки диагностических критериев тревоги и установки мишенной психотерапевтического воздействия было обследовано 89 больных с невротическими расстройствами. Использован клинико-психопатологический метод, который включал анализ жалоб, анамнез болезни, анамнез жизни, анализ психотравмирующих факторов, оценку психического состояния больных. Клинико-психопатологический метод был дополнен методикой «Опросник выраженности психопатологической симптоматики» (Symptom Check List-90-Revised-SCL-90-R) и шкалой самооценки тревожности Цунга. Показано, что алгоритм диагностики невротических расстройств с симптомами тревоги представляет собой сочетание клинических и психопатологических аспектов: синдромального полиморфизма (нескольких синдромов в зависимости от невротического расстройства), определенной структуры тревоги и ведущих психопатологических симптомов.

Ключевые слова: тревога, невротические расстройства, клинико-психопатологические характеристики, диагностика.

Н.О. Maruta, T.V. Panko, V.Ju. Fedchenko, M.M. Denysenko, G.Ju. Kalenskaja
SPECIAL ASPECTS OF ANXIETY DIAGNOSTICS IN NEUROTIC DISORDERS

In order to explore the clinical and psychopathological characteristics of anxiety in the structure of neurotic disorders, to develop the diagnostic criteria for anxiety and set the targets for psychotherapeutic treatment there were examined 89 patients with neurotic disorders. We have used clinico-psychopathological method which involved the analysis of complaints, medical history, personal history, the analysis of stressful factors, and the assessment of patient's mental status. The clinical and psychopathological method was updated with the methodic of «Symptom Check List-90-Revised-SCL-90-R» and Zung Self-Rating Anxiety Scale. It was showed that algorithm of neurotic disorders with symptoms of anxiety is a combination of clinical and psychopathological aspects: the syndrome polymorphism (a combination of several syndromes, depending on the type of neurotic disorder), the certain structure of anxiety and the leading psychopathological symptoms.

Key words: anxiety, neurotic disorders, abnormal clinic-psychology descriptions, diagnostics.

Поступила 21.08.15

УДК 616.832-004. 2-073.97

В.В. Сухоруков

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Представлены результаты клинико-неврологического и электроэнцефалографического исследования 38 больных рассеянным склерозом. Получены объективные данные, свидетельствующие о нарушении регуляции функционального состояния мозга, характер и степень выраженности которой зависели от уровня преимущественного поражения мозга и характера патологического процесса. Сопоставлены данные визуального, спектрального и когерентного анализов ЭЭГ. У больных рассеянным склерозом выявлено наличие изменений в функционировании неспецифических регуляторных систем, обеспечивающих адекватное соотношение работы десинхронизирующих и синхронизирующих механизмов мозга. Выявлены достоверные изменения в организации и реализации меж- и внутрислоушарных взаимодействий биопотенциалов мозга, что, по нашему мнению, является следствием нарушения нормального функционирования стволовых, дизэнцефальных и корковых неспецифических систем мозга у больных рассеянным склерозом.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, рассеянный склероз, биоэлектрическая активность головного мозга, архитектура ночного сна.

Нарушения сна являются одним из наиболее частых проявлений многих неврологических, соматических заболеваний и, в частности, относящихся к демиелинизирующей группе, таких как рассеянный склероз [1, 2]. В настоящее время наиболее информативным методом, позволяющим оценить функциональное состояние головного мозга, сохранность его интегративных функций, а также состояние неспецифических систем, является электроэнцефалография (ЭЭГ) [3].

Основные ритмы, составляющие ЭЭГ, генерируются за счет корково-корковых взаимосвязей с учетом стимулирующего влияния подкорковых структур. Применение визуального, а также спектрального и когерентного анализа ЭЭГ позволяет оценить деятельность данных нейронных связей [4].

Нарушения биоэлектрической активности мозга наблюдаются более чем у 30 % больных рассеянным склерозом [5], сопровождаются они сложной реорганизацией отдельных показателей ЭЭГ не только в условиях эксацербаций, но и при субклиническом течении, в ремиссиях [6].

В исследовании [4] указывается на замедление тета-активности при визуальном и спектральном анализе ЭЭГ пациентов, страдающих рассеянным склерозом, в 20–79 % случаев. При спектральном анализе ЭЭГ некоторые авторы обнаруживали снижение согласованности тета- и альфа-ритмов у больных рассеянным склерозом [7]. Однако данные, наоборот, свидетельствовали об увеличении тета-, альфа- и бета-согласованности у таких больных [8].

Анализ указанных данных свидетельствует о наличии объективных изменений ЭЭГ у больных рассеянным склерозом, которые имели свои отличия в тех или иных исследованиях. Поэтому объективное исследование изменений структуры ЭЭГ, ее глубокий визуальный, спектральный, когерентный анализ поможет глубже изучить роль неспецифических систем мозга в патогенезе рассеянного склероза, что поможет в дальнейшем разработать новые подходы к лечению этих больных.

Целью данного исследования было изучение особенностей церебрального электрогенеза у больных рассеянным склерозом на основе клинических и ЭЭГ-исследований.

© В.В. Сухоруков, 2015

Материал и методы. Исследование проведено на 38 больных рассеянным склерозом, из них 12 мужчин и 26 женщин, средний возраст которых составлял (37,4±10,6) года. Контрольную группу составили 10 практически здоровых испытуемых, из них 6 мужчин и 4 женщины, средний возраст которых (32,1±6,6) года.

Регистрация ЭЭГ проводилась с помощью компьютерного комплекса «Нейрон-спектр+» (Украина) с использованием 20 стандартных монополярных отведений по Международной системе «10-20» с двумя ипсилатеральными ушными электродами: Fp1A1, Fp2A2, F3A1, F4A2, FzA1, C3A1, C4A2, CzA2, P3A1, P4A2, PzA1, F7A1, F8A2, T3A1, T4A2, T5A1, T6A2, O1A1, O2A2, OzA2. Проводился визуальный, спектральный и когерентный анализ фоновой ЭЭГ. Были выбраны четыре безартефактные эпохи (5,12 с каждая) с дальнейшим вычислением с помощью программного обеспечения «Нейрон-спектр+» показателей спектрального и когерентного анализа для пяти частотных диапазонов, которые соответствуют дельта-(0,5–3,9Гц), тэта-(4,0–7,9Гц), альфа-(8,0–12,9Гц), бета1-(13,0–19,9) и бета2-(20,0–35,0) ритмам. Когерентный анализ ЭЭГ проводился с вычислением средних коэффициентов меж- и внутриполушарной когерентности для всех частотных диапазонов ЭЭГ. Средние коэффициенты межполушарной когерентности рассчитывались для 8 пар электродов: Fp1Fp2, F3F4, C3C4, P3P4, O1O2, F7F8, T3T4, T5T6; внутриполушарной когерентности – для 12 пар электродов: Fp1F3, F3C3, C3P3, P3O1, F7T3, T3T5 (левое полушарие мозга) и Fp2F4, F4C4, C4P4, P4O2, F8T4, T4T6 (правое полушарие мозга). Параллельно с регистрацией ЭЭГ осуществлялась запись ЭКГ с последующим расчетом значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вариабельности сердечного ритма (ВСР). Межгрупповые различия оценивались с помощью непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни при уровне достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты. Особенности клинических проявлений у больных с рассеянным склерозом является грубый, полисистемный характер неврологических нарушений. Как показали результаты клинических исследований, у всех 38 больных с рассеянным склерозом наблюдались определенные субъективные проявления:

Субъективные проявления	РС, %
Общая слабость, утомляемость	71,2
Мышечная слабость	71,2
Мышечные спазмы	15,4
Нарушение акта ходьбы	55,3
Скованность движений	22,2
Шаткость при ходьбе	66,2
Дрожание конечностей	11,4
Неловкость движений	23,3
Ухудшение зрения	25,7
Наличие темного пятна в поле зрения	11,7
Болезненность при движении глазных яблок	12,4
Двоение в глазах	5,4
Головокружение	32,5
Нарушение речи	3,5
Онемение конечностей	34,8
Судороги конечностей	13,7
Парестезии	16,6
Недержание, задержка мочи	16,5
Императивные позывы	11,2
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	5,3
Недержание кала, запоры	11,4

В клинической картине общими, наиболее частыми были жалобы на общую слабость, утомляемость, мышечную слабость, нарушение акта ходьбы, неловкость и скованность движений. Наименее выраженными были такие симптомы, как нарушение речи, двоение в глазах.

Все обследованные больные жаловались на наличие пароксизмально возникающих мышечных спазмов, судороги конечностей, болезненность при движении глазных яблок, двоение в глазах, онемение конечностей, парестезии. Парестезии характеризовались ощущением «жжения», «покалывания» в конечностях, преимущественно в ночное время суток. Также отмечались жалобы на ухудшение зрения, наличие темного пятна в поле зрения. Кроме того, больных довольно часто беспокоили головокружения, в основном системные, центрального характера. В этих случаях у них возникало ощущение вращения окружающих предметов. Головокружения сопровождалась шаткостью при ходьбе. У всех больных отмечались симптомы сфинктерных нарушений. Среди них наиболее часто встречались жалобы на задержку мочеиспускания, недержание мочи. Также отмечались императивные позывы на мочеиспускание, чувство

неполного опорожнения мочевого пузыря, недержание кала, запоры.

Контрольную группу составили испытуемые, у которых в состоянии пассивного бодрствования на ЭЭГ доминировал регулярный веретенообразный альфа-ритм с четким зональным градиентом. В лобно-центральных отведениях был представлен бета1-ритм, наблюдались единичные низкочастотные тета- и дельта-волны, не превышающие по амплитуде фоновую активность, регулярный бета2-ритм не отмечался. При проведении пробы «открыть – закрыть глаза» регистрировалась хорошо выраженная реакция активации с депрессией альфа-ритма при открывании глаз и его полным восстановлением при закрывании глаз. После проведения 2-минутной гипервентиляции существенных изменений на ЭЭГ выявлено не было.

Визуальный анализ ЭЭГ выявил у 76,3 % (29 чел.) больных дезорганизацию электрической активности мозга, которая проявлялась в наличии нерегулярного немодулированного альфа-ритма без четких зональных различий. В лобно-центральных отведениях регистрировалась низкоамплитудная низкочастотная активность тета- и дельта-диапазонов. На ЭЭГ присутствовали мозаично либо диффузно ко-

выражено отчетливой при второй – третьей пробах. После проведения 2-минутной гипервентиляции у 44,7 % (17 чел.) больных повышалась амплитуда доминирующего альфа-ритма, отмечалась диффузная либо локальная пароксизмальная альфа-активность; у 26,3 % (10 чел.) больных наряду с повышением амплитуды альфа-ритма отмечалось усиление представленности тета-ритма в виде повышения амплитуды тета-колебаний, диффузных тета-пароксизмов, а также наличие пароксизмов в виде сложных комплексов с включением медленных волн; у 5,3 % (2 чел.) больных после гипервентиляции усиливалась представленность быстрых бета1- и бета2-ритмов с повышением амплитуды бета-колебаний и формированием коротких бета-пароксизмов (рис. 1).

У 13,2 % (5 чел.) больных рассеянным склерозом на ЭЭГ доминировала низкоамплитудная полиморфная активность преимущественно тета- и дельта-диапазонов, отмечалось также наличие коротких бета-веретен. В затылочных отведениях был представлен низкоамплитудный нерегулярный альфа-ритм. Ориентировочная реакция либо выражена слабо, либо совсем отсутствовала, ее угасание (в случае наличия реакции) наблюдалось уже при проведении первой пробы.

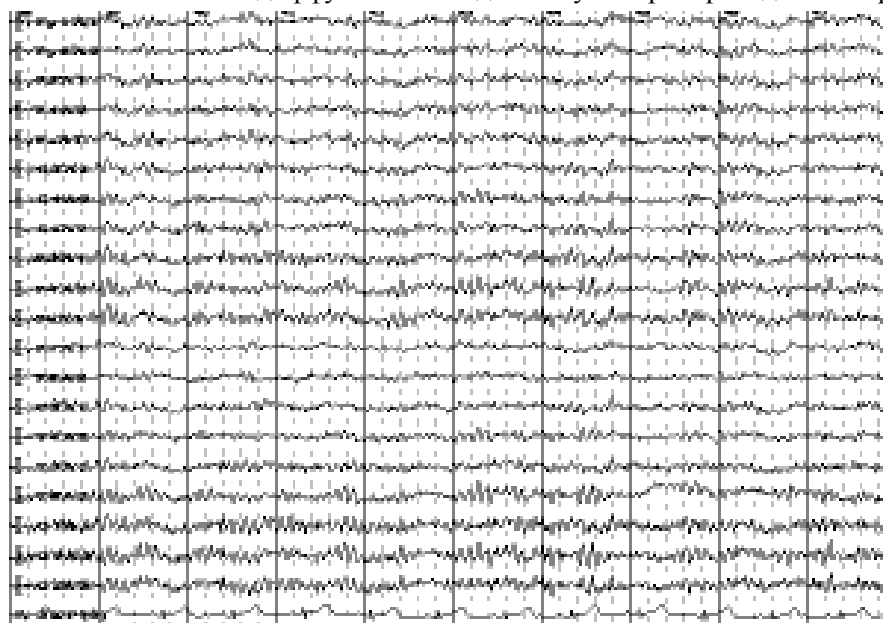


Рис. 1. Фрагмент фоновой ЭЭГ больной М., 25 лет

роткие веретена в диапазонах бета1-, бета2-ритмов. Ориентировочная реакция при проведении пробы «открыть – закрыть глаза» была неотчетливо выраженной, в виде неполной депрессии альфа-ритма или вовсе отсутствовала. Угасание ориентировочной реакции в тех случаях, когда она наблюдалась, быстрое и

После гипервентиляции амплитуда фоновой активности повышалась, на ЭЭГ регистрировались диффузные вспышки альфа-активности с амплитудой, превышающей фоновый уровень (рис. 2).

У 10,5 % (4 чел.) больных рассеянным склерозом выявлена дезорганизация элек-



Рис. 2. Фрагмент фоновой ЭЭГ больного С., 26 лет

трической активности мозга с доминированием низкоамплитудной низкочастотной активности тета- и дельта-диапазонов. Колебания в альфа- и бета-диапазонах не имели регулярного характера. Ориентировочная реакция чаще отсутствовала либо была слабо выраженной и угасала уже при первой пробе. После гипервентиляции на ЭЭГ регистрировалась пароксизмальная активность в виде диффузных альфа- и тета-выпешек (рис. 3).

характер и степень выраженности которой зависели от уровня преимущественного поражения мозга и характера патологического процесса.

Спектральный анализ ЭЭГ показал, что у больных рассеянным склерозом отмечалась тенденция к повышению спектральной мощности биопотенциалов мозга в диапазоне низких частот (дельта- и тета-ритмы) по сравнению с контрольной группой, однако до-



Рис. 3. Фрагмент фоновой ЭЭГ больного В., 32 лет

Таким образом, результаты визуального анализа ЭЭГ показали, что у всех больных рассеянным склерозом отмечалась дисрегуляция функционального состояния мозга,

стойверные различия определялись только в височных отведениях ЭЭГ (Т3А1,Т5А1). У больных выявлено также снижение спектральной мощности биопотенциалов мозга в

альфа-диапазоне с достоверной разницей в затылочных отведениях ЭЭГ (O1A1, O2A2, OzA2). В отношении изменений у больных спектральной мощности в бета1- и бета2-диапазонах наблюдалось достоверное увеличение показателей практически во всех отведениях ЭЭГ (табл. 1).

Результаты спектрального анализа дополнили проведенный качественный (ви-

зуальный) анализ ЭЭГ и количественно подтвердили наличие изменений в функционировании неспецифических регуляторных систем, обеспечивающих адекватное соотношение работы десинхронизирующих и синхронизирующих механизмов мозга у больных рассеянным склерозом.

Для более детального изучения особенностей взаимодействия в частотных диа-

Таблица 1. Спектральная мощность биопотенциалов мозга у испытуемых контрольной группы и больных рассеянным склерозом

Отведения ЭЭГ	Спектральная мощность, (M±m) S мкВ ² /с ²				
	дельта-ритм	тета-ритм	альфа-ритм	бета1-ритм	бета2-ритм
Fp1A1	6,55±1,75	1,29±0,17	2,27±0,20	0,25±0,03	0,13±0,03
	8,69±1,14	1,85±0,22	1,99±0,24	0,55±0,06*	0,26±0,03*
Fp2A2	4,78±0,51	1,39±0,33	2,32±0,21	0,24±0,02	0,10±0,01
	9,50±1,82	1,93±0,26	2,12±0,30	0,52±0,06*	0,25±0,03*
F3A1	3,32±0,29	1,60±0,29	2,85±0,27	0,31±0,04	0,12±0,01
	5,56±1,10	2,21±0,30	2,55±0,31	0,65±0,06*	0,25±0,03*
F4A2	3,26±0,29	1,60±0,33	2,96±0,29	0,29±0,03	0,11±0,01
	5,40±1,28	2,06±0,30	2,59±0,34	0,63±0,07*	0,25±0,04*
FzA1	4,03±0,48	1,84±0,30	3,74±0,41	0,36±0,04	0,13±0,02
	5,76±0,64	2,61±0,36	3,09±0,38	0,73±0,07*	0,25±0,02*
C3A1	3,47±0,35	1,44±0,20	3,95±0,43	0,34±0,04	0,13±0,02
	4,62±0,60	2,14±0,33	3,47±0,47	0,73±0,08*	0,25±0,02*
C4A2	3,88±0,59	1,65±0,44	4,14±0,62	0,32±0,04	0,12±0,01
	4,88±0,71	1,99±0,29	3,81±0,59	0,68±0,08*	0,22±0,02*
CzA2	4,24±0,57	1,77±0,21	5,29±0,64	0,40±0,05	0,14±0,02
	4,88±0,49	2,56±0,37	4,18±0,59	0,80±0,10*	0,23±0,02*
P3A1	3,40±0,46	1,29±0,14	7,25±1,11	0,41±0,05	0,15±0,02
	4,82±0,73	1,91±0,28	4,84±0,71	0,75±0,08*	0,24±0,02*
P4A2	3,47±0,45	1,39±0,18	8,68±1,92	0,39±0,05	0,14±0,02
	5,68±1,18	1,99±0,31	6,67±1,23	0,80±0,11*	0,23±0,02*
PzA1	4,05±0,38	1,69±0,24	9,23±1,60	0,45±0,06	0,16±0,02
	5,21±0,70	2,29±0,32	5,95±0,86*	0,84±0,09*	0,25±0,02*
F7A1	2,89±0,52	0,77±0,12	1,24±0,11	0,18±0,02	0,09±0,01
	6,03±1,72	1,07±0,14	1,32±0,16	0,51±0,07*	0,33±0,08*
F8A2	1,90±0,26	0,72±0,26	1,26±0,14	0,15±0,01	0,09±0,02
	4,15±1,30	1,01±0,15	1,34±0,19	0,43±0,05*	0,25±0,04*
T3A1	1,65±0,17	0,62±0,13	1,43±0,19	0,17±0,02	0,08±0,01
	4,36±1,36*	0,99±0,14	1,39±0,19	0,44±0,05*	0,23±0,04*
T4A2	2,04±0,16	0,83±0,18	2,28±0,54	0,20±0,02	0,09±0,02
	3,15±0,56	1,05±0,17	2,25±0,44	0,48±0,06*	0,21±0,04*
T5A1	1,68±0,30	0,66±0,13	2,44±0,52	0,22±0,03	0,09±0,01
	3,63±0,64*	1,00±0,15	1,78±0,25	0,40±0,03*	0,22±0,03*
T6A2	2,64±0,37	1,12±0,28	6,48±2,10	0,32±0,06	0,12±0,02
	4,91±1,37	1,49±0,30	4,04±0,64	0,53±0,05*	0,21±0,02*
O1A1	3,22±0,43	1,23±0,11	11,38±2,94	0,52±0,06	0,21±0,04
	6,10±1,71	1,70±0,29	5,70±0,76*	0,74±0,08	0,29±0,03
O2A2	3,23±0,35	1,35±0,14	11,79±2,01	0,46±0,06	0,20±0,05
	6,21±1,49	2,13±0,35	6,69±0,97*	0,79±0,08*	0,29±0,03
OzA2	3,37±0,33	1,34±0,12	2,27±0,20	0,47±0,05	0,20±0,04
	6,26±1,63	2,19±0,38	5,20±0,68*	0,76±0,07*	0,25±0,02

Примечание. 1. В числителе – у испытуемых контрольной группы, в знаменателе – у больных рассеянным склерозом.

2. * p<0,05.

пазонах, независимо от их мощностей, был проведен когерентный анализ ЭЭГ. При исследовании средних уровней когерентности, отражающих межполушарные связи, были выявлены достоверные изменения в диапазонах альфа- и бета1-ритмов.

В диапазоне альфа-ритма межполушарная когерентность снижалась во всех исследуемых зонах мозга с достоверной разницей в лобных, теменных и височных отведениях (Fp1Fp2, F3F4, C3C4, P3P4, F7F8, T3T4), рис. 4. В диапазоне бета1-ритма межполу-

левого полушарий мозга (P3O1, P4O2), В диапазонах бета1- и бета2-ритмов внутриполушарная когерентность достоверно увеличивалась в центрально-теменных и теменно-затылочных отведениях правого и левого полушарий мозга (C3P3, P3O1, C4P4, P4O2).

Таким образом, при исследовании средних уровней когерентности в различных частотных диапазонах ЭЭГ были выявлены достоверные изменения в организации и реализации меж- и внутриполушарных взаимодействий биопотенциалов мозга, что, по

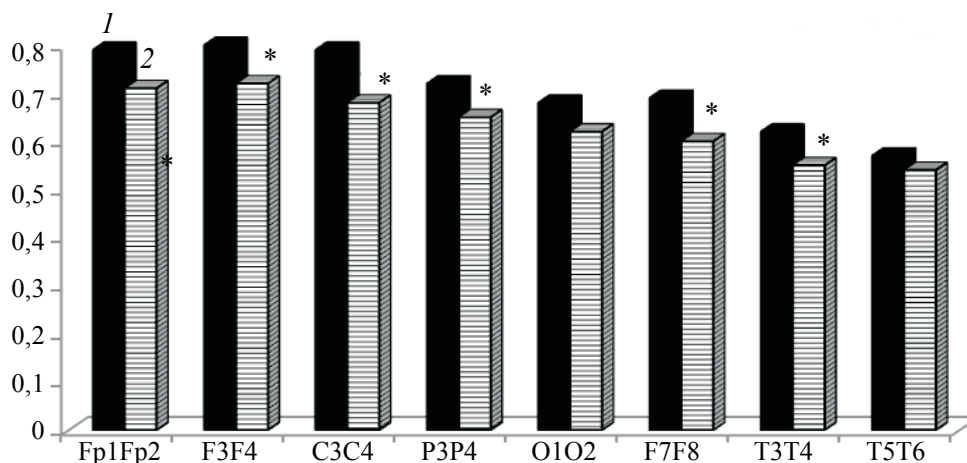


Рис. 4. Изменение межполушарной когерентности в диапазоне альфа-ритма в контрольной группе (1) и у больных рассеянным склерозом (2), * $p \leq 0,05$

шарная когерентность достоверно уменьшалась в префронтальных отведениях ЭЭГ – связь Fp1Fp2 (рис. 5).

нашему мнению, является следствием нарушения нормального функционирования стволовых, диэнцефальных и корковых неспе-

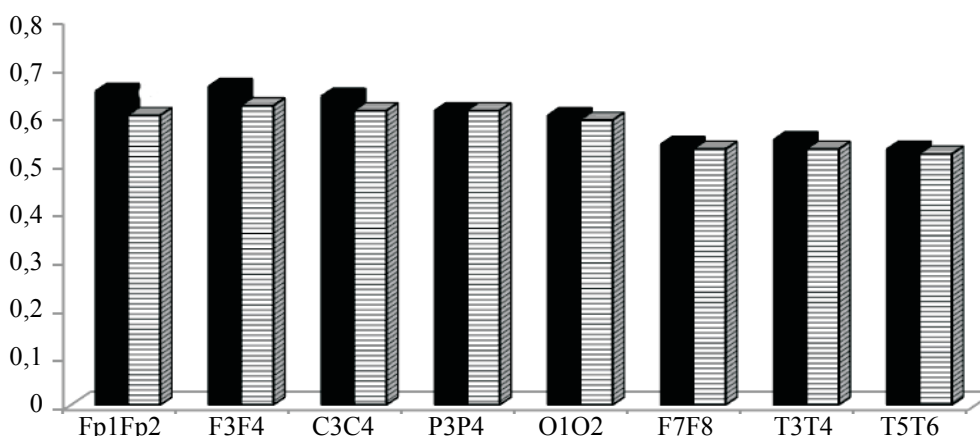


Рис. 5. Изменение межполушарной когерентности в диапазоне бета1-ритма в контрольной группе (1) и у больных рассеянным склерозом (2), * $p \leq 0,05$

Анализ внутриполушарных связей позволил выявить достоверные изменения средних уровней когерентности в тета-, бета1- и бета2-диапазонах. В диапазоне тета-ритма достоверное повышение коэффициента внутриполушарной когерентности выявлено в теменно-затылочных отведениях правого и

цифических систем мозга у больных рассеянным склерозом.

Нами были проанализированы также показатели ЧСС и ВСР у больных рассеянным склерозом в состоянии пассивного бодрствования. Как видно из табл. 2, максимальные значения ЧСС и ВСР у больных рассеян-

Таблиця 2. Параметри ЧСС у испытуемых контрольной группы и больных рассеянным склерозом (РС) ($M \pm t$)

Параметры ЧСС	Контроль	РС
Среднее значение	75,80±2,74	78,00±2,24
Минимальное	54,50±4,46	46,70±2,74
Максимальное	103,20±4,07	125,38±4,53*
ВСР	48,70±5,21	78,68±5,92*

Примечание. * $p \leq 0,05$

ным склерозом были достоверно выше, что свидетельствует о нарушении вегетативной регуляции у этой категории больных.

Таким образом, в результате комплексной оценки, включающей проведение клинико-неврологического обследования, оценки ЭЭГ (визуального, спектрального и когерентного анализа), а также вегетативного обеспечения состояния пассивного бодрствования у боль-

ных рассеянным склерозом, были выявлены изменения, свидетельствующие о дезинтеграции неспецифических механизмов регуляции функционального состояния мозга вследствие диффузного многоуровневого поражения мозга с вовлечением коры больших полушарий и, прежде всего, ее лобных отделов, выполняющих организующую и контролирующую функцию.

Литература

1. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М., 2010. – С. 13–20.
2. Михайлов Б.В. Нарушения сна: клиника, диагностика, принципы терапии / Б.В. Михайлов // Здоров'я України. – 2007. – № 11/1. – С. 33–37.
3. Отражение разных уровней регуляции мозговой деятельности человека в спектрально-когерентных параметрах ЭЭГ / Г.Н. Болдырева, Е.В. Шарова, Л.А. Жаворонкова, Т.А. Доброхотова / Журнал высшей нервной деятельности. – 1992. – Т. 42, вып. 3. – С. 439–449.
4. EEG correlates of cognitive impairment in MS / L. Leocani, G. Magnani, T. Locatelli et al. // Ital. J. Neurological Sciences. – 1998. – Vol. 19, Issue 6 Supplement. – S413–S417.
5. Vithoulkas G. Information about multiple sclerosis causes, symptoms, diagnosis, and cure with homeopathy medicine or homeopathic treatment of multiple sclerosis / G. Vithoulkas. M. Bhatia // Online J. – Nopathy Ezine, 2009; August.
6. Негреба Т.В. Особенности клинических, иммунологических и электрофизиологических изменений при рецидивирующем течении рассеянного склероза / Т.В. Негреба, О.И. Грищенко, В.Ф. Яблонская // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вып. 1. – С. 102–103.
7. Limited clinical significance of traditional and quantitative EEG in multiple sclerosis / D. Facchetti, R. Mai, A. Colombo et al. // Acta Neurol. Belg. – 1994. – Vol. 245. – P. 250.
8. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: Correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings / L. Leocani, T. Locatelli, V. Martinelli et al. // J. Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2000. – Vol. 69 (2). – P. 192–198.

В.В. Сухоруков

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЕЛЕКТРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Наведені результати клініко-неврологічного й електроенцефалографічного дослідження 38 хворих на розсіяний склероз. Отримано об'єктивні дані, що свідчать про порушення регуляції функціонального стану мозку, характер і ступінь вираженості якої залежали від рівня переважного ураження мозку і характеру патологічного процесу. Зіставлено результати візуального, спектрального й когерентного аналізів ЕЕГ. У хворих на розсіяний склероз виявлено наявність змін у функціонуванні неспецифічних регуляторних систем, що забезпечують адекватне співвідношення роботи десинхронізуючих і синхронізуючих механізмів мозку. Виявлено достовірні зміни в організації та реалізації між- і внутрішньопівкульних взаємодій біопотенціалів мозку, що, на нашу думку, є наслідком порушення нормального функціонування стовбурових, діенцефальних і коркових неспецифічних систем мозку у хворих на розсіяний склероз.

Ключові слова: електроенцефалограма, розсіяний склероз, біоелектрична активність головного мозку, архітектоніка нічного сну.

V.V. Sukhorukov

CEREBRAL ELECTROGENESIS FEATURES IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

This study results in the polygraph overnight sleep monitoring in 38 patients with multiple sclerosis. It was obtained the objective evidence of violation regulation of the functional state of brain, the nature and extent of which depended on the level of pre-emptive destruction of brain and the nature of the pathological process. It was obtained a comparison of visual, spectral, coherent EEG analysis. In patients with multiple sclerosis revealed the presence of non-specific changes in the functioning of regulatory systems to ensure an adequate ratio of working desynchronizing and clock mechanisms of the brain. Significant changes was obtained in the organization and implementation of hemispheric and intrahemispheric interactions of brain potentials that, in our opinion, is a result of disruption normal functioning of the stem, diencephalic and cortical nonspecific brain systems in MS patients.

Key words: *EEG, multiple sclerosis, bioelectric activity of brain, architectonics of sleep.*

Поступила 24.06.15

УДК 616.895.8-037-06-008.447-008.441.44 «4»

С.А. Ярославцев

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ШИЗОФРЕНИИ, КОМОРБИДНОЙ С ПСИХИЧЕСКИМИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ (КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, СУИЦИДАЛЬНЫЙ РИСК, КОМПЛАЙЕНС)

На основании обследования 160 больных шизофренией с коморбидными депрессивными, тревожно-компульсивными расстройствами, расстройствами личности, химическими и нехимическими зависимостями, а также 35 больных шизофренией без коморбидной психической и поведенческой патологии изучены особенности субъективного восприятия качества жизни, актуальные индивидуальные и клинические факторы риска суицида, а также количественные и качественные характеристики приверженности терапии больных выделенных групп. Установлено, что больные с коморбидными психическими и поведенческими расстройствами характеризуются более негативным прогнозом за счет низкого уровня субъективного восприятия качества жизни, повышения суицидального риска при конкретных вариантах психопатологии, низкого уровня и неконструктивных типов комплайенса. Выделены специфические особенности изученных факторов прогноза для конкретных вариантов коморбидной шизофрении психической и поведенческой патологии.

Ключевые слова: шизофрения, коморбидная психопатология, качество жизни, суицидальный риск, комплайенс.

Высокая частота коморбидной психической патологии при шизофрении, сложности ее диагностики, терапии и профилактики обуславливают актуальность исследований в данном направлении [1–4].

В литературе подчеркивается, что присоединившаяся к основному заболеванию коморбидная патология способствует снижению повседневной активности пациента, ухудшает профессиональную активность, коммуникации и социальное функционирование, снижает когнитивные функции и приверженность терапии, что приводит к повышению показателей инвалидности [5–7]. Однако данных относительно факторов прогноза и функционирования больных шизофренией с конкретными формами коморбидной психопатологии не имеется, что и обусловило необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования – изучить особенности качества жизни, суицидального риска и приверженности терапии у больных шизофренией с коморбидными психическими и поведенческими расстройствами.

Объект и методы. Обследовано 195 больных с верифицированным диагнозом шизо-

френия (F20.0–F20.3). Из них основную группу исследования составили 160 больных шизофренией с коморбидными психическими и поведенческими расстройствами: 36 – с депрессивными расстройствами (F32 – F33); 70 – с различного рода зависимостями (36 – с химическими зависимостями (F10.20; F12.21; F17.21), 34 – с нехимическими зависимостями (F63.0; F50.9)); 33 больных шизофренией с тревожно-обсессивными расстройствами (F40, F41, F42) и 21 больной шизофренией с расстройствами личности (F60). В контрольную группу исследования вошли 35 больных шизофренией без коморбидной психической и поведенческой патологии.

В ходе исследования использовали опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения, специальный модуль для больных эндогенными психозами (ВОЗКЖ-СМ) [8], шкалу суицидального риска (Лос-Анджелесского суицидологического центра) [9], методику исследования уровня и типа комплайенса [10].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что наиболее низкий уровень общего качества жизни отмечался у больных шизофренией с коморбидными депрессивными

© С.А. Ярославцев, 2015

расстройствами – $(2,28 \pm 0,67)$ балла, по сравнению с больными контрольной группы – $(3,46 \pm 0,78)$ балла, рис. 1.

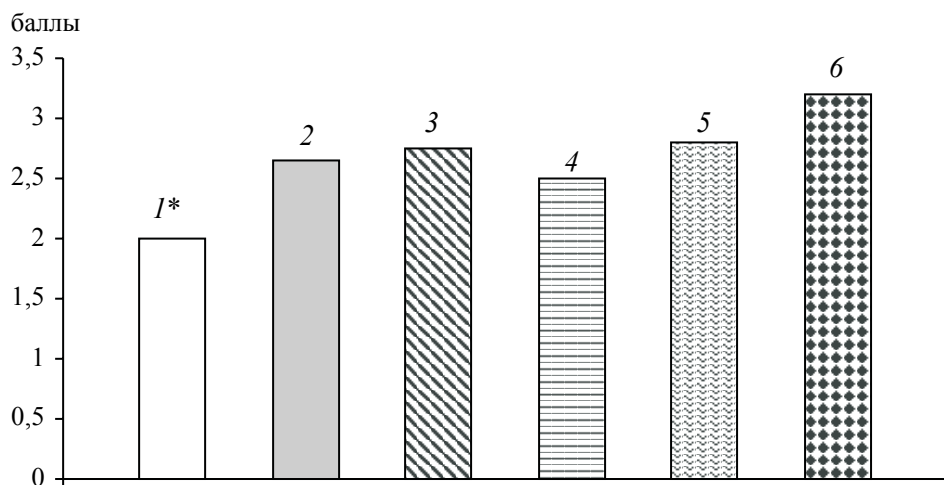


Рис. 1. Общий уровень качества жизни в связи с психическим здоровьем у обследованных больных:

1 – F20 с ДР; 2 – F20 с ТФР-ОКР; 3 – F20 с РЛ;
4 – F20 с хим. АДД; 5 – F20 с нехим. АДД; 6 – контроль

Анализ данных по конкретным субсферам качества жизни обследованных больных показал, что больные шизофренией с коморбидными депрессивными расстройствами характеризовались более низкими показателями качества жизни в сфере чувств и эмоций, как положительных, так и отрицательных, по сравнению с контрольной группой, где показатели качества жизни по данным субсферам составили $(3,05 \pm 1,1)$ и $(3,7 \pm 1,18)$ баллов соответственно, $p \leq 0,05$ (табл. 1). Кроме того, у больных шизофренией с коморбидными депрессиями отмечались более низкие показатели качества жизни в сферах способности к работе, способности выполнять повседневные дела и в сфере собственных познавательных функций по сравнению с контрольной группой при $p \leq 0,05$. Также данные больные низко оценивали уровень собственных возможностей для отдыха и развлечений, свою эмоциональную адекватность и возможность самоконтроля, способность отвлекаться от неприятных переживаний по сравнению с контрольной группой при $p \leq 0,05$. То есть больные шизофренией с коморбидной депрессией наиболее низко оценивали свое качество жизни в сферах эмоционального реагирования, что характеризовалось отсутствием позитивных чувств и преобладанием негативных эмоций, неспособностью контролировать свои переживания и отвлекаться от них, а также в сферах собственного функциониро-

вания, что выражалось в низкой оценке познавательных возможностей и способностей к выполнению работы и повседневных дел,

а также собственных возможностей для отдыха и развлечений.

Больные шизофренией с тревожно-компульсивными расстройствами низко оценивали качество своей жизни в сферах положительных и отрицательных эмоций, а также в сфере самоконтроля собственных эмоциональных переживаний по сравнению с контрольной группой при $p \leq 0,05$. То есть больные с коморбидными тревожно-компульсивными расстройствами характеризовались низким уровнем качества жизни в сфере прежде всего своей эмоциональности (невозможностью испытывать позитивные эмоции и явным преобладанием негативных эмоций в виде тревоги, паники, страха, уныния, безнадежности) и возможности ее контролировать.

Больные шизофренией с коморбидными расстройствами личности негативно оценивали свое качество жизни в сфере личных отношений и социальной поддержки, для сравнения в группе контроля эти показатели составили $(3,8 \pm 0,86)$ и $(3,6 \pm 1,39)$ баллов соответственно, $p \leq 0,05$. То есть данные больные характеризовались низким восприятием своего качества жизни преимущественно в сфере социального взаимодействия.

У больных шизофренией с коморбидными химическими зависимостями фиксировались низкие показатели качества жизни в сферах положительных и отрицательных эмоций,

Таблиця 1. Оцінка якості життя обстежених хворих по сферах життя, зв'язаним з психическим здоров'ям, ($M \pm t$) баллов

Сфери якості життя	Основна група					Контр. група (n=35)
	ДР (n=36)	ТФР-ОКР (n=33)	РЛ (n=21)	АДД		
				хим. (n=36)	нехим. (n=34)	
Положительные эмоции	1,60±0,76*	2,30±0,49*	2,60±1,15	1,90±0,67*	3,20±1,04	3,05±1,10
Познавательные функции	2,10±0,47*	3,40±1,03	3,70±1,15	2,70±1,05	3,40±0,95	3,30±0,96
Отрицательные эмоции	1,50±0,64*	2,20±0,69*	2,60±1,03	1,90±0,56*	3,30±1,02	3,70±1,18
Способность выполнять повседневные дела	2,30±0,69*	3,10±1,05	3,70±1,02	3,60±1,23	3,50±1,27	3,60±1,15
Способность к работе	1,90±0,78*	2,50±0,99	3,20±0,98	2,90±1,12	3,10±0,95	3,40±0,98
Личные отношения	2,70±1,10	3,50±0,94	2,30±0,54*	2,40±0,43*	2,10±0,54*	3,80±0,86
Практическая социальная поддержка	3,10±0,85	2,90±1,07	2,20±0,47*	2,30±0,62*	2,90±0,99	3,60±1,39
Возможности для отдыха и развлечений	2,30±0,81*	3,10±0,53	3,40±0,99	3,30±1,20	3,00±1,1	3,50±1,31
Эмоциональная адекватность	1,80±1,16*	3,40±0,99	3,60±1,22	3,50±0,98	3,60±1,12	3,50±1,02
Ориентировка в себе и окружающей действительности	3,20±1,33	3,00±1,29	3,80±1,00	3,40±0,84	3,70±0,96	3,60±0,98
Переживания, связанные с общением	3,10±0,86	3,60±0,56	2,70±1,10	2,90±1,45	2,40±0,49*	3,60±1,19
Самоконтроль / отвлечение от неприятных переживаний	1,90±0,73*	2,10±0,64*	2,60±0,89	3,00±1,24	3,30±1,20	3,50±1,07
Самопомощь / психопрофилактика	2,20±0,90	2,30±1,12	3,20±1,05	2,20±0,96	2,20±0,96	2,80±0,89

Примечания: 1. ДР – депрессивные расстройства; АДДхим. – зависимости химические; АДДнехим. – зависимости нехимические; ТФР-ОКР – тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства; РЛ – расстройства личности.

2. * $p \leq 0,05$; различия между основной и контрольной группами статистически значимы. Здесь и в табл. 2 и 3.

а также в сферах личных отношений и социальной поддержки по сравнению с контрольной группой при $p \leq 0,05$. Таким образом, больные с коморбидными химическими аддикциями характеризовались низким восприятием качества жизни в сферах своей эмоциональности и социального взаимодействия, что, с одной стороны, позволяет провести параллель с результатами больных шизофренией с коморбидной аффективной патологией (депрессивные и тревожно-компульсивные расстройства) в свете низких значений качества жизни в эмоциональной сфере, с другой – с больными с личностными расстройствами в свете низких показателей качества жизни в сфере социального взаимодействия.

Больным шизофренией с коморбидными нехимическими вариантами аддикций были свойственны низкие показатели качества жизни в сфере личных отношений и в ком-

муникативной сфере, то есть в сферах межличностного взаимодействия. У больных контрольной группы данные показатели составили (3,80±0,86) и (3,60±1,19) баллов при $p \leq 0,05$.

Относительно уровня суицидального риска было установлено, что наиболее высокие его показатели отмечались у больных с коморбидными депрессивными и химическими аддиктивными расстройствами, различия с контрольной группой значимы при $p \leq 0,05$ (рис. 2).

Анализ данных по каждому из отдельных блоков шкалы суицидального риска (табл. 2) показал, что у больных шизофренией с коморбидной депрессией уровень суицидального риска возрастает за счет выраженных клинических симптомов депрессии (8,40±0,73) баллов, различия с контрольной группой статистически значимы при $p \leq 0,05$. У больных шизофренией с коморбидными химическими аддиктивными расстройствами

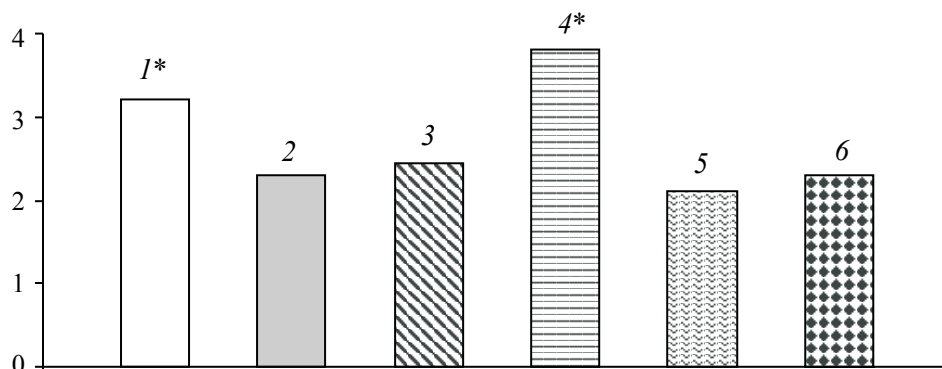


Рис. 2. Уровень суицидального риска у обследованных больных:
1 – F20 с ДР; 2 – F20 с ТФР-ОКР; 3 – F20 с РЛ;
4 – F20 с хим. АДД; 5 – F20 с нехим. АДД; 6 – контроль

Таблица 2. Уровень суицидального риска у обследованных больных, ($M \pm t$) баллов

Категории	Основная группа					Контр. группа (n=35)
	ДР (n=36)	ТФР-ОКР (n=33)	РЛ (n=21)	АДД		
				хим. (n=36)	нехим. (n=34)	
Демографические характеристики (возраст и пол)	3,30±1,56	2,70±0,65	3,40±0,88	3,80±1,34	2,80±1,12	3,20±1,56
Профиль симптоматического риска	8,40±0,73*	5,40±1,21	4,60±1,12	7,30±0,67*	4,30±0,74	4,50±0,64
Степень стресса	1,70±1,23	2,50±0,97	2,30±0,76	3,30±0,92	1,60±1,69	2,10±1,38
Суицидальный анамнез и текущие планы	2,10±0,89	1,00±0,78	1,50±1,45	2,20±1,65	1,00±1,74	1,50±1,46
Ресурсные возможности (коммуникационные аспекты, возможности и реакции со стороны значимых других)	2,90±1,45	2,60±1,17	3,20±1,56	4,80±0,92*	3,60±0,79	2,50±0,56

уровень суицидального риска увеличивался за счет высокого уровня симптоматического риска: (7,30±0,67) балла, который включал подавленное настроение, апатию, ощущение безнадежности, прием химических веществ, раздражительность, слабый контроль и т.д, а также за счет низких ресурсных возможностей (4,8±0,92) баллов данных больных: отсутствия эмоциональных связей и поддержки. Данные показатели статистически достоверно отличаются от таковых в контрольной группе: (4,5±0,64) и (2,76±0,52) баллов соответственно) при $p \leq 0,05$.

Больные же остальных групп характеризовались низкими показателями выраженности суицидального риска.

Изучение характеристик комплайенса у обследованных больных показало, что достоверно чаще низкий уровень комплайенса фиксировался у больных с коморбидными химическими аддиктивными расстройствами (44,4 % случаев), расстройствами личности (33,3 %), депрессивными (30,5 %) и тревожно-фобическими (30,3 %) расстройствами по

сравнению с контрольной группой (11,4 %) при $p \leq 0,05$ (рис. 3).

Кроме того, у больных с химическими аддикциями, расстройствами личности и депрессивными расстройствами с достоверно наименьшей частотой отмечалось наличие полного комплайенса (в 8,3; 9,5 и 13,9 % случаев) по сравнению с контрольной группой, где полный комплайенс фиксировался в 34,3 % случаев, $p \leq 0,05$. По уровню комплайенса больных с нехимическими аддикциями статистически значимых различий по сравнению с данными контрольной группы обнаружено не было.

Среди типов комплайенса у больных шизофренией с коморбидными депрессивными расстройствами преобладал пассивный (33,3 % случаев) тип, различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (11,4 %) при $p \leq 0,05$ (табл. 3), что отражало наличие низкой мотивации на лечение, инертности, тенденций к обесцениванию результатов лечения, пассивного подчинения лечебным процедурам.

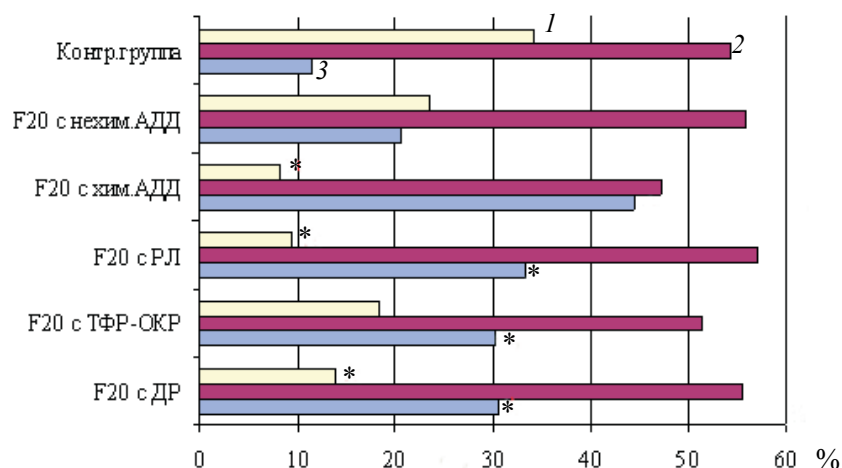


Рис. 3. Соотношение уровней комплайенса у обследованных больных:
1 – низкий комплайенс; 2 – частичный; 3 – полный

Таблица 3. Типы комплайенса у обследованных больных, абс. ч./%

Тип комплайенса	Основная группа					Контр. группа (n=35)
	ДР (n=36)	ТФР-ОКР (n=33)	РЛ (n=21)	АДД		
				хим. (n=36)	нехим. (n=34)	
Конструктивный	7/19,4*	7/21,2	2/9,5*	6/16,7*	8/23,5	14/40,0
Формальный	5/13,9	5/15,2	4/19,0	6/16,7	11/32,4*	5/14,3
Пассивный	12/33,3*	6/18,2	2/9,5	5/13,9	2/5,9	4/11,4
Симбиотический	4/11,1	11/33,3*	1/4,8	3/8,3	1/2,9	4/11,4
Нестабильный	3/8,3	3/9,1	5/23,8	4/11,1	4/11,8	4/11,4
Негативистический	3/8,3	1/3,0	5/23,8*	7/19,4*	6/17,6*	1/2,9
Дефицитарный	2/5,6	–	2/9,5	5/13,9	2/5,9	3/8,6

Преобладающим типом комплайенса у больных шизофренией с коморбидными тревожно-обсессивными расстройствами был симбиотический тип (33,3%), что свидетельствовало о неуверенности данных больных в оценке болезни и лечения, стремлении избежать ответственности, тревожности, зависимости от врача. У больных контрольной группы симбиотический тип комплайенса отмечался значительно реже, в 11,4% случаев, различия значимы при $p \leq 0,05$.

При коморбидных шизофренических расстройствах личности, химических и нехимических аддиктивных расстройствах значительно чаще отмечалось наличие негативистического типа комплайенса (23,8; 19,4 и 17,6% соответственно), который выражался в отрицании болезни, отсутствии эмпатии и сопротивлении терапии. В контрольной группе данный тип комплайенса отмечался значительно реже, в 2,9% случаев, при $p \leq 0,05$. Кроме того, у больных шизофренией с нехимическими вариантами аддиктивных расстройств значительно чаще фиксировался формальный комплайенс (32,4%) по сравне-

нию с контрольной группой, где данный вариант комплайенса отмечался в 14,3% случаев при $p \leq 0,05$. Формальный комплайенс характеризовался наличием лишь частичного осознания болезни и частичной установки на получение помощи, избирательностью в отношении методов лечения и формальным отношением к терапевтическим назначениям.

При этом конструктивный тип комплайенса у больных шизофренией с коморбидными депрессивными расстройствами, расстройствами личности и химическими аддикциями встречался значительно реже (в 19,4; 9,5 и 16,7% случаев соответственно) по сравнению с контрольной группой (40,0%) при $p \leq 0,05$.

В целом, результаты проведенного исследования позволяют зафиксировать наличие специфических особенностей комплайенса, качества жизни и суицидального риска больных шизофренией с коморбидными психическими и поведенческими расстройствами, которые выступают факторами социального прогноза в отношении данных больных.

Так, больные шизофренией с коморбидными депрессивными расстройствами характеризуются низким общим уровнем восприятия качества жизни за счет особо низкой оценки своей эмоциональности и собственной активности, как познавательной, так и физической, высоким уровнем суицидального риска за счет выраженных клинических симптомов депрессии, а также низким уровнем и пассивным типом коплайенса.

Больным с коморбидными тревожно-компульсивными расстройствами свойственен низкий уровень субъективного восприятия качества жизни в сфере своей эмоциональности (доминирование негативных эмоций и недостаток позитивных, невозможность контроля своей эмоциональности), а также низкий уровень и симбиотический тип коплайенса.

Больным с коморбидными расстройствами личности свойственно низкое качество жизни в сфере преимущественно социального взаимодействия: личных отношений и социальной поддержки, наличие низкого уровня и негативистического типа коплайенса.

Для больных шизофренией с химическими аддикциями характерен низкий уровень

качества жизни в эмоциональной сфере (недостаток позитивных эмоций и преобладание негативных) и в сферах социального взаимодействия (личных отношений и социальной поддержки), высокий уровень суицидального риска за счет выраженного симптоматического риска и низких ресурсных возможностей, а также низкий уровень и негативистический тип коплайенса.

У больных шизофренией с нехимическими зависимостями отмечается низкий уровень качества жизни в сфере личных отношений и коммуникативной сфере, а также фиксируется преобладание формального и негативистического типов коплайенса.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что наиболее негативным социальным прогнозом характеризуются больные шизофренией с коморбидными депрессивными и химическими зависимостями. Полученные результаты целесообразно учитывать при разработке диагностических, терапевтических и профилактических мероприятий для данного контингента больных.

Литература

1. *Барденштейн Л.М.* Коморбидные формы психических заболеваний / Л.М. Барденштейн, Б.Н. Пивень. – М.: Стройматериалы, 2008. – 120 с.
2. *Мосолов С.Н.* Актуальные дискуссионные вопросы диагностики, классификации, нейропатологии, патогенеза и терапии шизофрении. Биологические методы терапии психических расстройств / С.Н. Мосолов; под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 61–101.
3. *Castle J.D.* Schizophrenia / J.D. Castle, P.F. Buckley. – Oxford University Press, 2012. – 132 p.
4. *Sartorius N.* Comorbidity of mental and physical disorders / N. Sartorius, R.I.G. Holt, M. Maj // Key Issues in Mental Health. – 2015. – Vol. 179. – 188 p.
5. *Марута Н.А.* Проблема коморбидности в современной психиатрии. Теоретический, клинический, терапевтический и организационные аспекты / Н.А. Марута // Здоров'я України. – 2013. – № 4. – С. 38–39.
6. *Шмуклер А.Б.* Проблема шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы / А.Б. Шмуклер. – М., 2011. – 84 с.
7. Interrelationships of psychiatric symptom severity, medical comorbidity, and functioning in schizophrenia / L.A. Chwastiak, R.A. Rosenheck, J.P. McEvoy, et al. // Psychiatric Services. – 2006. – № 57 (8). – P. 102–109.
8. Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике: Пособие для врачей и психологов / Г.В. Бурковский, А.П. Коцюбинский, Е.В. Левченко и др. – СПб.: НИИПИ им. В.М. Бехтерева, 1998. – 57 с.
9. *Старшенбаум Г.В.* Суицидология и кризисная психотерапия / Г.В. Старшенбаум. – М.: Когито-Центр, 2005. – С. 68–69.
10. *Шестопалова Л.Ф.* Уровни и типы коплайенса больных с алкогольной зависимостью / Л.Ф. Шестопалова, Н.Н. Лесная // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2010. – № 1–2 (24–25). – С. 68–74.

С.А. Ярославцев

ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ ШИЗОФРЕНІЇ З КОМОРБІДНИМИ ПСИХІЧНИМИ ТА ПОВЕДІНКОВИМИ РОЗЛАДАМИ (ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, СУЇЦИДАЛЬНИЙ РИЗИК, КОМПЛАЙЕНС)

На підставі обстеження 160 хворих на шизофренію з коморбідними депресивними, тривожно-компульсивними розладами, розладами особистості, хімічними та нехімічними залежностями, а також 35 хворих на шизофренію без коморбідної психічної і поведінкової патології вивчено особливості суб'єктивного сприйняття якості життя, актуальні індивідуальні та клінічні фактори ризику суїциду, а також кількісні та якісні характеристики прихильності терапії хворих виділених груп. Встановлено, що хворі з коморбідними психічними та поведінковими розладами характеризуються більш негативним прогнозом внаслідок низького рівня суб'єктивного сприйняття якості життя, підвищення суїцидального ризику при конкретних варіантах психопатології, низького рівня і неконструктивних типів комплайенса. Виділено специфічні особливості вивчених факторів прогнозу для конкретних варіантів коморбідної шизофренії психічної та поведінкової патології.

Ключові слова: шизофренія, коморбідні психічні та поведінкові розлади, якість життя, суїцидальний ризик, комплайенс.

S.A. Yaroslavtsev

FACTORS OF PROGNOSIS SCHIZOPHRENIA WITH COMORBID MENTAL AND BEHAVIORAL DISORDERS (QUALITY OF LIFE, SUICIDAL RISK, COMPLIANCE)

On the base of an examination of 160 patients with schizophrenia and comorbid depressive, anxious-compulsive disorders, substance and non-substance dependencies as well as 35 patients with schizophrenia without comorbid mental and behavioral pathology peculiarities of a subjective perception of quality of life, actual individual and clinical factors of a suicidal risk, and also quantitative and qualitative characteristics of adherence to treatment were studied in patients of abovementioned groups. It was found out that patients with comorbid mental and behavioral disorders had a poorer prognosis due to a low level of a subjective perception of their quality of life, an increased suicidal risk in specific variants of pathology, a low level and a non-constructive type of their compliance. Specific features of investigated prognostic factors for specific variants of comorbid mental and behavioral pathology in schizophrenia were defined.

Key words: schizophrenia, comorbid mental and behavioral disorders, quality of life, suicidal risk, compliance.

Поступила 24.06.15

НЕЙРОХІРУРГІЯ

УДК 616.831-006-033.2-089.168.1-08

*М.А. Аль-Травнех**Харьковский национальный медицинский университет***НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ
МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Охарактеризованы достижения и нерешенные вопросы нейрохирургического лечения метастатических опухолей головного мозга. Комбинированный подход (с применением лучевой и химиотерапии) позволяет улучшить результаты лечения, достичь длительной ремиссии с обеспечением сравнительно высокого качества жизни больных. Как перспективное направление предложено проведение собственного исследования эффективности лечения пациентов с метастатическими опухолями головного мозга на основе применения лучевой и химиотерапии в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: *головной мозг, опухоль, метастаз, нейрохирургия.*

На сегодняшний день в структуре онкологических заболеваний человека опухоли центральной нервной системы составляют 2–5 % [1], среди них метастатические опухоли головного мозга наблюдаются в подавляющем числе наблюдений – 14–16 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Совершенствование методов диагностики и лечения способствует более частому и раннему выявлению метастатических опухолей головного мозга [1, 2, 4]. При данной патологии выживаемость крайне низка, в среднем редко превышает 4 месяца после начала лечения [2, 5, 6]. В социальном аспекте проблема состоит в том, что указанные опухоли чаще наблюдаются в трудоспособном возрасте – при достижении наивысшей профессиональной квалификации – 40 лет и старше [5, 7, 8].

В этиологическом аспекте до половины случаев метастатических опухолей головного мозга имеют легочное происхождение – из аденокарциномы или мелкоклеточного рака легких, реже – исходят из рака молочной железы (10–15 %), рака нефрогенного происхождения (7 %), злокачественных новообразований пищеварительной системы (6 %), меланомы кожи (3–15 %); доля других источников не превышает 15 % случаев; наконец, до 15 % наблюдений остаются с невыясненным происхождением опухоли [5, 9].

У 20–40 % пациентов метастатическое поражение головного мозга является первым проявлением онкологического заболевания, что особенно характерно для рака легких и органов пищеварительного тракта, поскольку им свойственно раннее гематогенное метастазирование, а также иногда опухолей молочной железы. Клинически проявляющиеся метастатические опухоли головного мозга (с местными симптомами, «на отдалении», общемозговыми) при жизни выявляют у 15–35 % пациентов, у 33 % наблюдают асимптомные метастазы [9]. Патологические основы возникновения клинических симптомов связывают, главным образом, с локализацией и размерами собственно опухолевого образования, а также отеком окружающих тканей, гистологической структурой и так называемым биологическим поведением (скоростью роста, инфильтрацией и разрушением окружающих тканей, перитуморозным отеком, метастазированием и рецидивированием) [5, 10].

Локализация метастатических опухолей головного мозга возможна любая, но известны определенные тенденции при различной гистоструктуре и различном происхождении. В паренхиме головного мозга более часты метастазы карциномы и саркомы [5, 11].

© М.А. Аль-Травнех, 2015

В аспекте количественной оценки метастатических опухолей головного мозга известны следующие тенденции. Множественные узлы определяют у 51–65 % пациентов с указанными опухолями, преимущественно исходящими из меланомы и рака легких; метастазы опухолей толстой кишки, молочной железы и почек часто единичные [9].

Структурой головного мозга, наиболее часто принимающей метастазы, является белое вещество больших полушарий; значительно реже диссеминация происходит в ствол мозга [5]. Распределение метастатических опухолей головного мозга связано с интенсивностью кровоснабжения; так, в 80–85 % опухоли локализируются в полушариях большого мозга, в 10–15 % – в мозжечке, в 3–5 % – в стволе мозга [9].

В зависимости от локализации пораженного метастатической опухолью участка головного мозга отмечаются особенности симптоматики [12]. Патологическое влияние опухолей, развивающихся в условиях замкнутого внутричерепного пространства, в значительной мере связано с повышением внутричерепного давления. Широкая гамма клинических проявлений нейроонкологической патологии, в том числе вторичной (метастатической), обусловила необходимость стандартизировать, объективизировать и классифицировать оценку общей тяжести состояния пациентов [13, 14]. Из подобных оценочных интегральных показателей, применимых к метастатическим опухолям головного мозга, в настоящее время наиболее часто используются шкала Карновского (D.A. Karnofsky, 1949) и шкала ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 1960) [13].

Для принятия решения о нейрохирургической тактике задачей диагностического этапа является уточнение источника и распространенности неопластического процесса. Большое значение в диагностике метастатических опухолей головного мозга имеют аксиальная компьютерная (КТ) томография и магнитно-резонансная (МРТ), однофотонная эмиссионная КТ, которые в сочетании с планарной скintiграфией и радиоизотопной ангиографией значительно повышают диагностическую информативность методов в аспекте структурной организации метастатических опухолей головного мозга и степени ее васкуляризации [1]. Стандартом диагностики метастатических опухолей головного мозга *de facto* является МРТ с контрасти-

рованием [5, 15, 16]; при необходимости оценки костных изменений проводятся спондилография и КТ. Комплекс современных инструментальных и лабораторных методов, как правило, позволяет осуществлять раннюю диагностику даже мелких метастазов и успешно проводить диффдиагностику метастатических опухолей головного мозга и первичной онкологической патологии, а также состояний, характеризующихся сходной семиотикой [17]. В диагностически сложных случаях возможно проведение биопсии – как правило, стереотаксической, в исключительных случаях открытой [5].

У 80 % пациентов метастатические опухоли головного мозга метастатические, их выявляют после диагностики первичной опухоли [9]; в сравнительно более редких случаях – синхронные, они образуются и их выявляют одновременно с первичной опухолью, или же они являются единственным проявлением онкологического заболевания, не имея верифицированного источника [9].

Поскольку метастатические опухоли головного мозга всегда вторичны, лечение их системное, охватывающее в том числе первичный очаг. В зависимости от клинической ситуации могут быть выбраны различные подходы к лечению (хирургический, радиотерапевтический, химиотерапевтический, а также сопутствующая, ситуационная и поддерживающая терапия) и их комбинации.

Нейрохирургический метод, наряду с лучевой терапией, является ведущим в лечении метастатических опухолей головного мозга вообще и методом выбора при их радиорезистентности; сопутствующее множественное поражение различных органов, мелкие метастатические опухоли головного мозга не являются противопоказанием к нему [5].

При определении показаний к нейрохирургическому лечению в каждом конкретном случае необходимо провести оценку общего состояния пациента, установить техническую выполнимость оперативного удаления метастатических образований с учетом риска инвалидизации пациента, а также согласовать реалии и перспективы комплексного лечения, направленного на первичный источник опухоли и ее диссеминированные очаги в различных участках организма. Основной целью нейрохирургической операции при метастатических опухолях головного мозга является их удаление, настолько максимальное, насколько это возможно при

минимальном риске развития стойкой инвалидизации пациента. В случаях неблагоприятного для хирургической операции расположения новообразования предпринимается циторедукция, при которой производят удаление в пределах допустимой для нейрохирургического вмешательства части опухоли, тем самым снижая интенсивность вторичных факторов воздействия метастаза на структуры головного мозга и повышая эффективность сопутствующей (прежде всего лучевой) терапии [5, 18]. В исключительных случаях неоперабельного расположения метастатической опухоли по показаниям может применяться хирургическая паллиативная тактика с целью декомпрессии, а при развитии внутричерепной гипертензии осуществляют операции шунтирования на ликворной системе. В противном случае нейрохирургический подход может ограничиваться проведением биопсии с целью уточнения цитогистологической характеристики новообразования [5, 19]. Непосредственная тактика и техника удаления метастатических опухолей головного мозга в основном аналогична таковой при прочих опухолях соответствующей локализации.

Чаще всего удаление метастатического новообразования производится путем его фрагментирования. При отграниченных метастатических опухолях головного мозга цель операции – полное их удаление. Известны положительные результаты супрамаргинального удаления таких опухолей в речевых зонах в объеме самого опухолевого узла и дополнительно около 3 мм окружающей ткани [18, 20].

Затруднения в определении объема вмешательства при диффузном росте опухоли и перитуморозном отеке ткани головного мозга могут быть преодолены следующими путями: проведением функциональной МРТ, интраоперационным определением физиологических зон, в том числе с непрерывной стимуляцией подкорковых моторных образований [21], применением методов нейронавигации [1], трактографии [22], использованием флюоресцентного красителя [23].

Если удаление метастатических опухолей головного мозга прогноз не улучшает или приводит к тяжелой инвалидизации пациента (чаще всего при инфильтративном поражении метастазом функционально важных структур головного мозга), нейрохирургический подход способствует выбору тактики комп-

лексного лечения путем стереотаксической биопсии ткани метастаза с определением его цитогистологической характеристики. При использовании современных технологий стереотаксической биопсии по реперным точкам риск осложнений не превышает 1 % [5].

По сей день дискуссионен вопрос о роли нейрохирургического лечения при множественных метастатических опухолях головного мозга. Результаты комбинированного лечения 28 пациентов с единичными и 18 с множественными метастатическими опухолями головного мозга показали, что медиана выживания составила 12 и 5 месяцев соответственно [9]. У больных с множественными метастатическими опухолями головного мозга при условии удаления всех узлов результаты лечения сопоставимы с таковыми у больных, у которых удалены солитарные метастазы.

Несмотря на использование при метастатических опухолях головного мозга даже самых современных хирургических методов лечения, в том числе в сочетании с консервативными подходами, течение заболевания может осложниться локальными и регионарными рецидивами, что требует проведения повторного лечения. Рецидивы метастатических опухолей головного мозга после хирургического лечения развиваются у 30–50 % пациентов [9]. По данным анализа 1218 случаев метастатических опухолей головного мозга из немелкоклеточного рака легкого, первый рецидив развился в 7,14 % случаев на протяжении медианы наблюдения 43,6 месяца [24].

При анализе N. Sundaresan et al. (1988) результатов повторной операции у 21 пациента с метастатическими опухолями головного мозга улучшение неврологического статуса установлено у 66 % пациентов, медиана выживания после повторной краниотомии составила 9 месяцев [9]. Несколько лучшие результаты получены R.K. Bindal et al. (1995), в исследовании которых улучшение неврологического статуса достигнуто в 75 % случаев, медиана межрецидивного периода составила 6,7 месяца, медиана выживания после повторной операции – 11,5 месяца [9]. С целью разработки критериев прогнозирования результатов повторного оперативного вмешательства теми же авторами проведен мультивариантный анализ данных, по результатам которого установлено, что негативный эффект на выживаемость оказывают

наличие системного опухолевого процесса, индекс Карновского менее 70 баллов, сроки появления рецидива менее 4 месяцев, наличие меланомы кожи или рака молочной железы, возраст старше 40 лет; по данным других авторов, другими прогностически значимыми показателями являются локализация рецидива и радиочувствительность опухоли [9], количество метастазов и проведение локального лечения [25]. Определенное значение имеет цитогистологическая характеристика метастатических опухолей головного мозга – порядка двух лет живут не более 2 % пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого, 24 % больных раком яичников при средней выживаемости около 8 % [2]. Выживаемость при метастатических опухолях головного мозга из-за рака молочной железы составляет 11–18 месяцев [26].

Длительность ремиссии метастатических опухолей головного мозга зависит от следующих основных факторов: степени анаплазии опухоли; возраста больных; радикальности хирургического удаления опухоли; локализации опухоли в проекции лобных, затылочных, височных долей без распространения до подкорково-медианных отделов и функционально важных участков мозга; размеров опухоли; анамнеза заболевания; отсутствия выраженного пред- и послеоперационного неврологического дефицита (состояние по шкале Карновского 70 баллов и выше); возможности проведения многокомпонентной комбинированной терапии в полном объеме [1, 27]. Особенно подчеркивается, что прогноз заболевания в первую очередь связан с гистоструктурой опухоли [1, 28]. У пациентов с метастатическими опухолями головного мозга после резекции немелкоклеточной легочной карциномы независимыми положительными прогностическими факторами являются гистологическая структура опухоли, продолжительность ремиссии, проведение системной химиотерапии по поводу метастатической опухоли головного мозга, нейрохирургическая операция и/или стереотаксическое радиохрургическое вмешательство на головном мозге [29–31].

Развитие осложнений нейрохирургических вмешательств по поводу метастатических опухолей головного мозга зависит от различных факторов: характера и локализации опухоли, тяжести общего состояния на момент операции, нейрохирургической так-

тики и др. Известны результаты исследования связи послеоперационных осложнений при единичных опухолях с объемом оперативного вмешательства, проведенного по данным 1033 операций [32]. Общая частота осложнений, частота тяжелых общих и неврологических осложнений при единовременном удалении сразу всей метастатической опухоли головного мозга достоверно ниже, чем при удалении по частям. Частота тяжелых неврологических осложнений и 1-месячная послеоперационная смертность не отличались.

При резекции метастатических опухолей головного мозга существует риск развития послеоперационных парезов [12]. Возможны послеоперационные ишемические нарушения, часто лежащие в основе неврологического дефицита [33], причем их риск выше, если перед операцией проводилась лучевая терапия [34].

Итак, к настоящему времени накоплен значительный, но неоднозначный мировой опыт проведения нейрохирургических операций по поводу метастатических опухолей головного мозга. Медицинские и социальные результаты оперативных вмешательств при данной патологии в значительной мере определяются эффективностью послеоперационного комбинированного лечения [35–40].

Все изложенное свидетельствует о ряде нерешенных вопросов касательно этой проблемы и подчеркивает ее актуальность. Лечение пациентов с метастатическими опухолями головного мозга остается одной из наиболее сложных проблем нейроонкологии. Подобные очаги провоцируют психические и физические нарушения, приводят к быстрой инвалидизации и социальной дезадаптации.

Комбинированный подход к терапии опухолей позволяет значительно улучшить результаты лечения, достичь весьма длительной ремиссии с обеспечением сравнительно высокого качества жизни больных.

Перспективным направлением следует признать оценку эффективности лечения пациентов с метастатическими опухолями головного мозга на основе применения лучевой и химиотерапии в послеоперационном периоде. В частности, важно изучение особенностей течения послеоперационного периода, качества жизни пациентов с метастатическими опухолями головного мозга при применении радио- или химиотерапии, а также их сочетания.

Література

1. Применение мультимодальной нейронавигации в предоперационном планировании и интраоперационном сопровождении при хирургическом лечении опухолей головного мозга / В.Д. Розуменко, А.В. Розуменко, А.А. Яворский, И.С. Бобрик // Український нейрохірургічний журнал. – 2014. – № 4. – С. 23–31.
2. Свиначенко А.В. Современные методы лечения метастазов в головной мозг / А.В. Свиначенко // Техногенна безпека. – 2012. – Т. 203, № 191. – С. 99–103.
3. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis / A.J. Patel, D. Suki, M.A. Natiboglu, et al. // J. Neurosurg. – 2015. – Vol. 122, № 5. – P. 1132–1143.
4. Педаченко Є.Г. Концепція розвитку нейрохірургічної служби України / Є.Г. Педаченко, А.П. Гук // Український нейрохірургічний журнал. – 2014. – № 2. – С. 4–7.
5. Неврология : национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1040 с.
6. Гусев Е.И. Неврология и нейрохирургия. Т. 2. Нейрохирургия / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова / под ред. А.Н. Коновалова, А.В. Козлова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 408 с.
7. Нейрохирургия / под ред. О.Н. Древалю. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Т. 1. – 616 с.
8. Неврология и нейрохирургия. Клинические рекомендации / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 424 с.
9. Зорін М.О. Лікування метастатичних пухлин головного мозку та прогнозування його результатів / М.О. Зорін, А.Г. Сірко // Український нейрохірургічний журнал. – 2004. – № 2. – С. 10–18.
10. Breast cancer subtypes predispose distant metastases / A. Soni, Z. Ren, O. Hameed, et al. // Am. J. Clin. Pathol. – 2015. – Vol. 143, № 4. – P. 471–487.
11. Analysis of frequency of deep white matter metastasis on cerebral MRI / C. Seidel, P. Hamsch, K. Hering, et al. // J. Neurooncol. – 2015. – Vol. 123, № 1. – P. 135–139.
12. Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases / T. Obermueller, M. Schaeffner, J. Gerhardt, et al. // BMC Cancer. – 2014. – № 14. – P. 21.
13. Timmermann C. Just give me the best quality of life questionnaire: the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials / C. Timmermann // Chronic Illn. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 179–190.
14. Галайчук І.Й. TNM-класифікація злоякісних пухлин: історія, принципи, практичне застосування / І.Й. Галайчук // Онкологія. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 270–275.
15. Робак К.О. Метод магніторезонансної трактографії: сучасні можливості візуалізації та використання в нейрохірургічній практиці / К. О. Робак, О. Ю. Чувашова // Український нейрохірургічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 72–78.
16. Distinct MR imaging features of triple-negative breast cancer with brain metastasis / R.H. Yeh, J.C. Yu, C.H. Chu, et al. // J. Neuroimaging. – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 474–481.
17. Recent advances in the patient safety and quality initiatives movement: implications for neurosurgery / I. Yang, N. Ung, D.T. Nagasawa, et al. // Neurosurg. Clin. N. Am. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 301–315.
18. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas / M.A. Kamp, M. Dibue, L. Niemann, et al. // Acta Neurochir (Wien). – 2012. – Vol. 154, № 11. – P. 1981–1986.
19. Джинджихадзе Р.С. Декомпрессионная краниэктомия при внутричерепной гипертензии / Р.С. Джинджихадзе, О.Н. Древаль, В.А. Лазарев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 112 с.
20. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases / M.A. Kamp, M. Rapp, P.J. Sloty, et al. // Acta Neurochir (Wien). – 2015. – Vol. 157, № 6. – P. 905–911.
21. Continuous subcortical motor evoked potential stimulation using the tip of an ultrasonic aspirator for the resection of motor eloquent lesions / E. Shiban, S. M. Krieg, T. Obermueller, et al. // J. Neurosurg. – 2015. – № 15. – P. 1–6.
22. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography / J. M. Gonzalez-Darder, P. Gonzalez-Lopez, F. Talamantes, et al. // Neurosurg. Focus. – 2010. – Vol. 28, № 2. – E5.

23. Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastasis-experience with the first 30 patients / K. M. Schebesch, J. Hoehne, C. Hohenberger, et al. // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2015. – Vol. 157, № 6. – P. 899–904.
24. A nomogram to predict brain metastasis as the first relapse in curatively resected non-small cell lung cancer patients / Y.W. Won, J. Joo, T. Yun, et al. // *Lung Cancer*. – 2015. – Vol. 88, № 2. – P. 201–207.
25. Malignant melanoma brain metastasis: Treatment results and prognostic factors – a single-center retrospective study / C. Ostheimer, C. Bormann, E. Fiedler, et al. // *Int. J. Oncol.* – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 2439–2448.
26. Breast cancer with brain metastasis: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis / Q. Shen, A.A. Sahin, K.R. Hess, et al. // *Oncologist*. – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 466–473.
27. Risk factors related to late metastasis in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years / S. Osella-Abate, S. Ribero, M. Sanlorenzo, et al. // *Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136, № 10. – P. 2453–2457.
28. Local control of brain metastasis: treatment outcome of focal brain treatments in relation to subtypes / J.U. Chong, S.G. Ahn, H.M. Lee, et al. // *J. Breast Cancer*. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 29–35.
29. Педаченко Е.Г. Радиохірургічне лікування метастазів головного мозку більших розмірів / Е.Г. Педаченко, А.Б. Грязов // *Наука і практика*. – 2014. – № 1 (2). – С. 87–93.
30. Early gamma knife stereotactic radiosurgery to the tumor bed of resected brain metastasis for improved local control / C. Iorio-Morin, L. Masson-Cote, Y. Ezahr, et al. // *J. Neurosurg.* – 2014. – Vol. 121, Suppl. – P. 69–74.
31. Prognostic factors for cases with no extracranial metastasis in whom brain metastasis detected after resection of non-small cell lung cancer / M.K. Bae, W.S. Yu, G.E. Byun, et al. // *Lung Cancer*. – 2012. – Vol. 88, № 2. – P. 195–200.
32. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis / A.J. Patel, D. Suki, M.A. Hatiboglu, et al. // *J. Neurosurg.* – 2015. – Vol. 122, № 5. – P. 1132–1143.
33. Цымбалюк В.И. Ишемия как пусковой механизм микро- и ультраструктурных изменений в цепи нейронит–капилляр–глия / В. И. Цымбалюк, В. В. Колесник, И. И. Торяник // *Український нейрохірургічний журнал*. – 2010. – № 3. – С. 65.
34. Postoperative ischemic changes following brain metastasis resection as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging / J. Gempt, J. Gerhardt, V. Toth, et al. // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 119, № 6. – P. 1395–1400.
35. Phase I/II study of resection and intraoperative cesium-131 radioisotope brachytherapy in patients with brain metastasis / A.G. Wernicke, M.Z. Yondorf, L. Peng, et al. // *J. Neurosurg.* – 2014. – Vol. 121, № 2. – P. 338–348.
36. Цимбалюк В.І. Перспективи використання нанотехнологій в нейрохірургії / В.І. Цимбалюк, І.С. Чекман, К.Г. Кремець // *Український нейрохірургічний журнал*. – 2011. – № 2. – С. 4–8.
37. Stereotactic body radiation radiotherapy for oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): A case report / C. Leduc, D. Antoni, E. Quoix, G. Noel // *Cancer Radiother.* – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 192–197.
38. Pinkham M.B. New developments in intracranial stereotactic radiotherapy for metastasis / M.B. Pinkham, G.A. Whitfield, M. Brada // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol)*. – 2015. – Vol. 27, № 5. – P. 316–323.
39. Makond B. Probabilistic modeling of short survivability in patients with brain metastasis from lung cancer / B. Makond, K.J. Wang, K.M. Wang // *Comput. Methods Programs Biomed.* – 2015. – Vol. 119, № 3. – P. 142–162.
40. Prognostic factors for patients with newly diagnosed brain metastasis from breast cancer / C.A. Castaneda, R. Flores, K.Y. Rojas, et al. // *CNS Oncol.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 137–145.

М.А. Аль-Травнех

НЕЙРОХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ МЕТАСТАТИЧНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Охарактеризовано досягнення і нерозв'язані питання нейрохірургічного лікування метастатичних пухлин головного мозку. Комбінований підхід дозволяє поліпшити результати лікування, досягти тривалої ремісії із забезпеченням більш-менш високої якості життя пацієнтів. Як перспективний

напрямок запропоновано проведення власного дослідження ефективності лікування пацієнтів з метастазами у головний мозок на основі застосування променевої та хіміотерапії в післяопераційний період.

Ключові слова: *головний мозок, пухлина, метастаз, нейрохірургія.*

M.A. Al-Trawneh

NEUROSURGICAL ISSUES OF METASTATIC BRAIN TUMORS

Achievements and unsolved questions of brain metastases neurosurgical treatment are discussed in the review. Combined approach allows to improve treatment results, attain prolonged remission with support of patients relatively high quality of life. Conduction of an own study of brain metastases treatment efficacy including radio- and chemotherapy in post-operation period is proposed as a perspective direction of further research.

Key words: *brain, tumor, metastasis, neurosurgery.*

Поступила 25.06.15

ХІРУРГІЯ

УДК [616.36-008.8+616-07]

*Н.Н. Велигоцкий, Н.Н. Скалий, А.В. Горбулич, С.Э. Арутюнов**Харьковская медицинская академия последипломного образования***МЕТОДЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ
ПРОХОДИМОСТИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ
ПРИ МИНИИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ**

Изучены результаты лечения 1655 пациентов с желчекаменной болезнью, которым проводили оперативное лечение с применением малоинвазивных технологий. В группу сравнения вошли 685 пациентов, которым выполняли предоперационное обследование по традиционной схеме. В основную группу были включены 970 пациентов, которым выполняли предоперационное обследование и проводили лечение по принятой в клинике схеме для выявления обструкции холедоха и выполнения эндоскопических вмешательств, направленных на восстановление проходимости. Предложенная методика интраоперационной холангиографии с мониторингом давления позволила выделить категорию пациентов, которым показано дообследование с целью выявить причины обструкции желчевыводящих протоков и установить необходимость выполнения миниинвазивных эндоскопических методов лечения.

Ключевые слова: *обструкция холедоха, методы периоперационного контроля, восстановление проходимости.*

Современную хирургию желчекаменной болезни уже невозможно представить без миниинвазивных технологий. Они доказали свою эффективность, безопасность и низкую травматичность [1]. Однако нельзя забывать, что выполнение лапароскопических вмешательств должно основываться на тщательном предоперационном обследовании больных и полной уверенности в отсутствии нарушения проходимости терминального отдела холедоха [2]. Несоблюдение этого постулата может приводить к развитию механической желтухи, длительному подтеканию желчи, служить причиной осложнений неблагоприятных результатов лечения как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [3]. Однако применение любых, даже самых современных методов предоперационного обследования пациентов полностью не страхует от диагностических ошибок [4]. Зачастую только данные интраоперационной ревизии позволяют выявить нарушения проходимости терминального отдела холедоха [5]. Поэтому поиск методик, которые позво-

лили бы выявлять нарушения проходимости терминального отдела холедоха во время операции и контролировать их проходимость в послеоперационном периоде, считается актуальной задачей.

Материал и методы. Клиническим материалом исследования являются результаты обследования и лечения 1655 пациентов с желчекаменной болезнью, которым на клинических базах кафедры торакоабдоминальной хирургии ХМАПО проводились лапароскопические холецистэктомии с 2006 по 2015 г. Больные были разделены на две группы. В 1-ю группу (сравнения) были включены 685 пациентов, проходивших лечение с 2006 по 2010 г. Им выполняли предоперационное обследование по традиционной схеме (УЗИ, биохимические анализы, состояние свертывающей системы, диагностика сопутствующей патологии). При выявлении на УЗИ обструкции холедоха или холедохолитиаза выполняли эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и эндоскопическую папиллосфинктеротомию

© Н.Н. Велигоцкий, Н.Н. Скалий, А.В. Горбулич, С.Э. Арутюнов, 2015

по показаниям. Во 2-ю группу (основную) были включены 970 пациентов, лечившихся с 2011 по 2015 г., которым выполняли предоперационное обследование и лечили по принятой в клинике схеме (рис. 1).

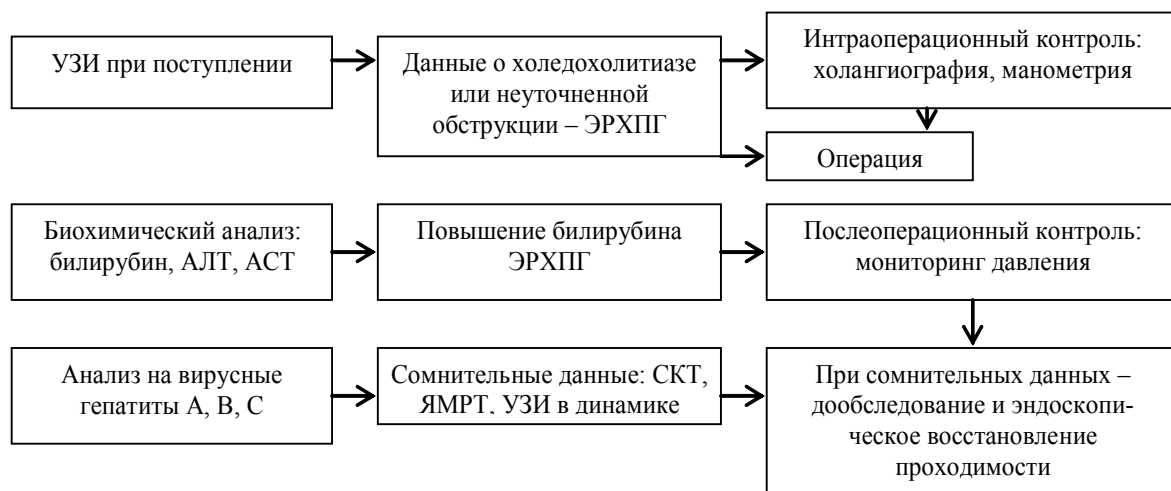


Рис. 1. Лечебно-диагностический алгоритм в основной группе больных

Сравнение данных обследования этих групп позволило выработать подходы, примененные у 34 больных, которым дооперационное обследование дополняли разработанными в клинике методами интраоперационной холангиографии и дебитоманометрии, а также послеоперационной диагностикой.

Результаты. Диагностика в основной группе включала использование современного аппарата УЗИ (UltimaРАExpert) и использование для принятия клинических решений заключений специалистов с опытом работы не менее 10 лет. В случае неточной диагностической информации подозрения на обструктивный процесс терминального отдела холедоха выполняли дообследование в виде спиральной компьютерной томографии (СКТ), рис. 2, и магнитно-резонансной томографии (МРТ), рис. 3, в протоковом и жидкостном режимах.

Как видно из рис. 2, томография высокого разрешения дает более четкие данные о наличии обструктивного процесса в дистальном отделе холедоха. Как видно из рис. 3, применение специальных режимов улучшает визу-

ализацию рентгенконтрастных конкрементов. Распределение больных в обеих группах по видам выполненных оперативных вмешательств представлено в таблице.

Как видно из данных таблицы, применение современных методов предоперационной диагностики позволило достоверно увеличить число выполняемых предоперационных обследований желчевыводящих протоков, поскольку с их помощью были выявлены нарушения проходимости. Так же достоверно увеличилось число эндоскопических оперативных вмешательств на желчных протоках после операции при наличии признаков обструкции (подтекание желчи, желтуха в послеоперационном периоде, расширение протоковой системы по данным УЗИ).

Применение диагностических и лечебных подходов позволило достоверно сократить время госпитализации с $(11,32 \pm 4,64)$ до $(9,81 \pm 4,49)$ суток в группе с одноэтапной тактикой

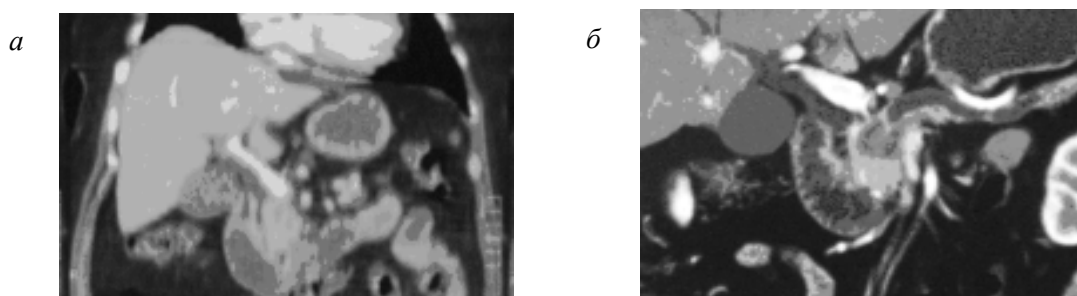


Рис. 2. Диагностическая ценность предоперационной КТ гепатопанкреодуоденальной зоны: а – 4-срезовая СКТ; б – 64-срезовая мультidetекторная

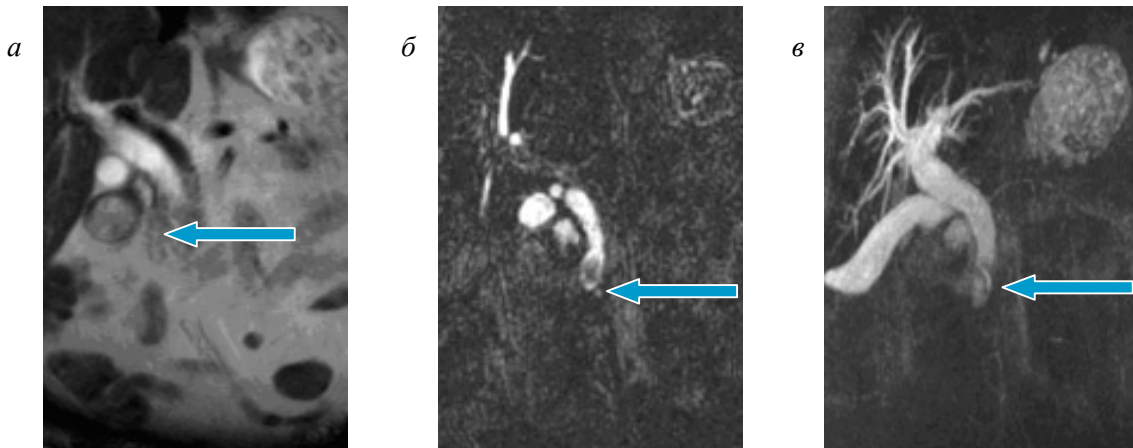


Рис. 3. МРТ. Крупный конкремент терминального отдела холедоха:
а – общий режим; *б* – протоковый режим; *в* – жидкостный режим.
 Стрелками показан конкремент

Результаты лечения пациентов обеих групп

Тактика	Этапы лечения		1-я группа		2-я группа	
	I	II	n	%	n	%
Миниинвазивные	ЛХЭ		466	68,0	635	65,5
	ЛХЭ	ЭРХПГ+ЭПСТ	7	1,0	30	3,1
	ЭРХПГ+ЭПСТ	ЛХЭ	13	1,9	51	5,3*
Миниинвазивные +традиционные	ЛТ ХЭ		182	26,6	205	21,1*
	ЭРХПР+ЭПСТ	ЛТ ХЭ, ХЛТ, ДХ	5	0,7	28	2,9*
	ЛТ ХЭ, ХЛТ, ХДА		3	0,4	9	0,9
Традиционная	ЛТ ХЭ	ЭРХПГ+ЭПСТ	2	0,3	3	0,3
	ЛТ ХЭ, ХЛТ, ДХ		5	0,7	6	0,6
	ЛТ ХЭ, ХЛТ, ХДА		2	0,3	3	0,3
	Всего		685	100	970	100

Примечания: 1. ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; ЛТ ХЭ – лапаротомная холецистэктомия; ХЛТ – холедохолитотомия; ДХ – дренаж холедоха; ХДА – холедоходуоденоанастомоз.

2. Достоверность числа операций в группах оценивалась по критерию χ^2 , * $p < 0,01$.

($p < 0,05$). Причем у пациентов, которым выполнялась лапароскопическая холецистэктомия, в группе сравнения количество койкодней составило $11,32 \pm 4,64$, в основной – $9,81 \pm 4,49$ ($p < 0,05$). У пациентов с открытой холецистэктомией количество койкодней составило $14,76 \pm 6,0$ и $12,44 \pm 6,6$ соответственно в группе сравнения и основной группе ($p < 0,05$). У пациентов с многоэтапной тактикой в группах с выполнением только миниинвазивных вмешательств количество койкодней составило $15,42 \pm 6,97$ в 1-й группе и $11,62 \pm 3,61$ во 2-й ($p < 0,05$). А там, где выполняли миниинвазивную эндоскопическую операцию, а затем открытую, количество койкодней достоверно не отличалось в обеих группах и составило $14,75 \pm 3,80$.

В группе сравнения отмечено шесть случаев постхолецистэктомического синдрома и

шесть случаев холедохолитиаза, в основной группе – 3 и 4 человека соответственно (различия недостоверны).

С 2015 г. разработаны и используются методики интраоперационной холангиографии с дебитоманометрией. Этот метод исследования проводили у пациентов с недоказанной причиной обструкции: при повышении уровня АЛТ и АСТ, при отсутствии клинических маркеров вирусного гепатита, повышении уровня билирубина до 35 мкмоль/л , хотя бы однократных УЗИ-данных о расширении холедоха, наличии болей в правом подреберье без клиники острого холецистита (подозрение на дисфункцию сфинктера Одди), желтухи в анамнезе, не подтвержденных данными предоперационного обследования.

Методика проведения интраоперационной холангиографии представлена на рис. 4.

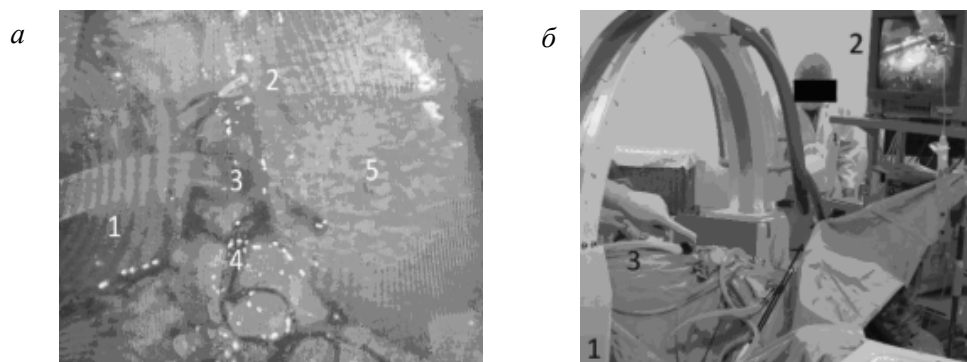


Рис. 4. Интраоперационная холангиография:

а – интраоперационно установлен дренаж холедоха; *б* – передвижная рентгенустановка

При сомнительных данных интраоперационной холангиографии проводили интраоперационную манометрию. При сомнительных данных оставляли дренаж холедоха (оставлен у 11 больных – 32,3 %).

У больных, которым устанавливали дренаж холедоха в послеоперационном периоде, проводили периодическое мониторинговое измерение давления в желчевыводящих протоках (рис. 5).

Для уточнения данных манометрии, особенно при сомнительных результатах, проводили нагрузочные пробы – регистрацию давления в желчевыводящих протоках после болюсного равномерного введения 50 мл изотонического раствора натрия хлорида. При этом получали данные, свидетельствующие о наличии или отсутствии обструкции желчевыводящих протоков. Эти варианты кривых представлены на рис. 6.

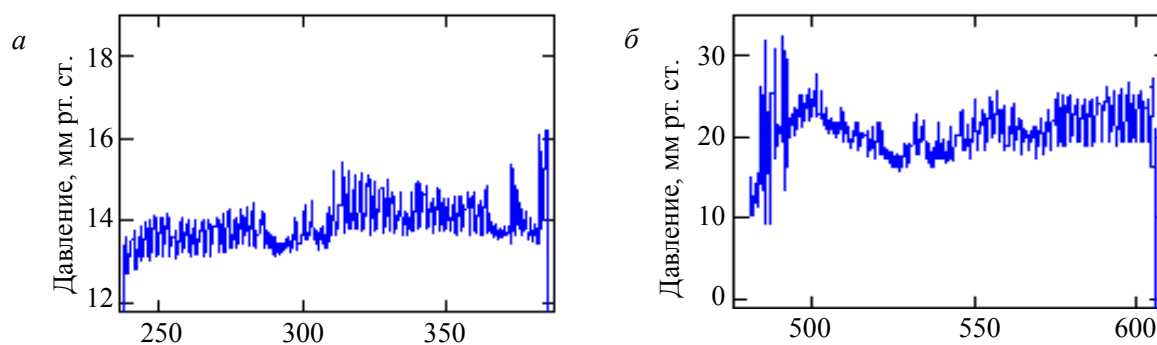


Рис. 5. Послеоперационный мониторинг давления:

а – нормальный уровень давления в желчевыводящих протоках, *б* – повышение давления при обструкции желчевыводящих протков (стенозирующий папиллит)

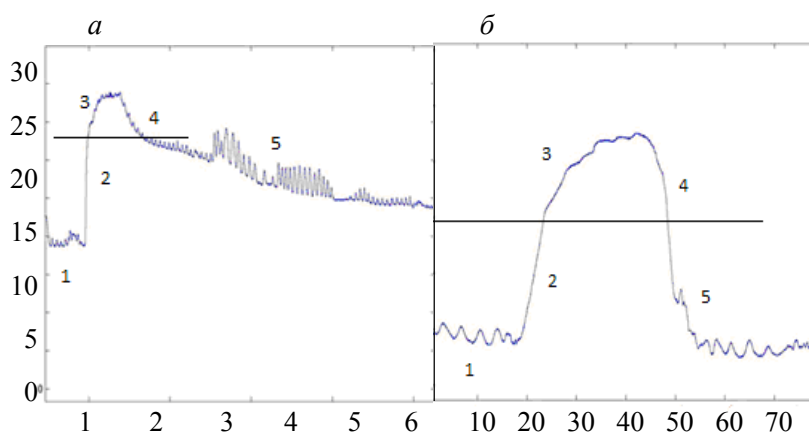


Рис. 6. Кривые холангиодебитоманометрии, полученные при пробе с введением 50 мл изотонического раствора натрия хлорида:

а – с обструкцией желчевыводящих протоков; *б* – без обструкции желчевыводящих протоков (состояние после холедохолитотомии и холедохолитоэкстракции)

Как видно из рис. 6, а, при обструкции желчевыводящих протоков имеется определенный (повышенный) уровень базального давления А (1), тогда как на рис. 6, б уровень базального давления (1) соответствует норме. На рис. 6, а отмечается более крутой подъем давления (2) и меньшая величина зубца (3, 4), обусловленного эластическими свойствами тканей, чем на рис. 6, б. Таким образом, проба с болюсной нагрузкой может служить для диагностики причины и степени обструкции желчевыводящих протоков без измерения объема болюса.

Больным с манометрическими данными об обструкции проводили дополнительное дообследование – фистулографию, СКТ или ЯМРТ с контрастным усилением с целью установить причину обструкции.

Нарушение проходимости по данным манометрии выявлено у 7 (20,5 %) больных. Причиной обструкции у 2 больных был стенозирующий папиллит, у 3 – мелкие конкременты холедоха, не выявленные на предоперационном обследовании, у 2 – билиарный сладж, еще у 2 причина нарушения проходимости не была подтверждена дополнительными методами исследования. У этих больных проводили консервативную терапию и после нормализации данных манометрии с нагрузочными пробами удаляли дренаж. По-видимому, указанные нарушения проходимости были связаны с билиарным сладжем или отеком большого сосочка двенадцатиперстной кишки, возможно, и с несовершенством метода. Осложнений при исследовании и диагностических ошибок, связанных с применением метода, не выявлено.

Обсуждение результатов. Обструктивная доброкачественная патология внепеченочных желчных протоков является одной из ведущих причин неблагоприятных результатов при использовании миниинвазивных методов лечения желчекаменной болезни [1]. Для предупреждения развития неблагоприятных исходов необходима хорошая диагностическая база с применением высокоточных методов предоперационного обследования (УЗИ, СКТ, МРТ) [2, 5]. Однако наличие скрытых нарушений проходимости – холедохолитиаза, билиарного сладжа, папиллостеноза, не проявляющихся желтухами, не всегда позволяет заподозрить явления обструкции [5]. Скрининговое же предоперационное применение дорогостоящих (СКТ, МРТ), а иногда и опасных методов (эндо-

скопической ретроградной холангиопанкреатографии) не всегда оправдано [2, 5]. Проблема усугубляется сложностями ревизии панкреатодуоденальной зоны при лапароскопической операции [5].

Современные методы интраоперационного эндоскопического контроля за проходимостью желчевыводящих протоков позволяют дообследовать больного на операционном столе [5–7]. Однако выполнение интраоперационной ретроградной холангиопанкреатографии требует достаточно сложного дорогостоящего оборудования, создает неудобства для анестезиологической бригады, приводит к увеличению времени операции [6, 7]. Большими лечебными и диагностическими возможностями обладает метод интраоперационной холедохоскопии, однако он требует наличия специальной аппаратуры, имеет свои ограничения и, как правило, не в состоянии выявить функциональные нарушения или начальные стадии папиллостеноза, что может приводить к развитию постхолецистэктомического синдрома и даже холедохолитиаза на фоне длительного застоя желчи [8].

Нами сделана попытка создать практическую схему интра- и послеоперационной диагностики, которая не требует особых дополнительных финансовых или временных затрат и позволяет диагностировать различные нарушения проходимости терминального отдела холедоха, как органического, так и функционального генеза. Разработанная методика предоперационного обследования, дополненная интраоперационной холангиографией и холангиоанометрией, позволила выявлять нарушения проходимости терминального отдела холедоха.

Выводы

1. Применение современного арсенала предоперационной диагностики позволило улучшить показатели миниинвазивного оперативного лечения пациентов с желчекаменной болезнью, выявить больных, которым было показано периоперационное эндоскопическое восстановление проходимости терминального отдела холедоха.

2. Предлагаемая методика интраоперационной холангиографии с мониторингом давления позволяет выделить категорию пациентов с возможными нарушениями проходимости с последующим послеоперационным дообследованием и возможностью применения миниинвазивных методов лечения.

Перспективность исследования. Совершенствование методики и дальнейшее накопление клинического материала позволит увеличить ее точность и более четко определить ее место в арсенале периоперацион-

ного обследования больных с доброкачественной патологией панкреатодуоденальной зоны. Накопление данных обследования, возможно, позволит выявлять нарушение моторики сфинктера Одди.

Литература

1. Сажин В.П. Эндоскопическая хирургия / В.П. Сажин, А.В. Федоров, А.В. Сажин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 214–255.
2. Гальперин Э.И. Руководство по хирургии желчных путей; 2-е изд. / Э.И. Гальперин, П.С. Ветшев. – М.: Издательский дом Видар-М, 2009. – 568 с.
3. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones / J. Lu, Y. Cheng, X.Z. Xiong, et al. // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 24. – P. 3156–3166.
4. Preoperative MRCP to detect choledocholithiasis in acute calculous cholecystitis / H.P. Wong, Y.L. Chiu, B.H. Shiu, L.C. Ho // J. Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 458–464.
5. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones / B.V. Dasari, C.J. Tan, K.S. Gurusamy, et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 9. – CD003327.
6. El Geidie A.A. Single-session minimally invasive management of common bile duct stones / A.A. El Geidie // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 41. – P. 15144–15152.
7. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones / K.S. Gurusamy, V. Giljaca, Y. Takwoingi, et al // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 2 – CD010339.
8. Laparoscopic common bile duct exploration versus pre or post-operative ERCP for common bile duct stones in patients undergoing cholecystectomy: is there any difference? / R. Kenny, J. Richardson, E.R. McGlone, et al. // Int. J. Surg. – 2014. – Vol. 12, № 9. – P. 989–993.

М.М. Велігоцький, М.М. Скалій, А.В. Горбуліч, С.Е. Арутюнов

МЕТОДИ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ПРОХІДНОСТІ ЖОВЧОВИВІДНИХ ПРОТОКІВ ПРИ МІНІІНВАЗИВНИХ ОПЕРАЦІЯХ

Вивчено результати лікування 1655 пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою, яким проводили оперативне лікування із застосуванням малоінвазивних технологій. До групи порівняння увійшло 685 пацієнтів, яким виконували передопераційне обстеження за традиційною схемою. У досліджувану групу були включені 970 пацієнтів, яким виконували передопераційне обстеження і вибирали метод лікування за прийнятною в клініці схемою з метою виявлення обструкції холедоха і виконання ендоскопічних втручань, спрямованих на відновлення прохідності. Запропонована методика інтраопераційної холангіографії з моніторингом тиску дозволила виділити категорію пацієнтів, яким показано дообстеження з метою виявити причини обструкції жовчовивідних шляхів і виконати мініінвазивні ендоскопічні методи лікування.

Ключові слова: обструкція холедоха, методи периопераційного контролю, відновлення прохідності.

N.N. Veligotsky, N.N. Skaliy, A.V. Gorbulich, S.E. Arutyunov

METHODS OF PERIOPERATIVE MONITORING PATENCY OF BILEDUCTS IN THE MINIMALLY INVASIVE OPERATIONS

1655 results of the treatment of patients with cholelithiasis who underwent treatment for gallstones using minimally invasive technologies studied. The control group (685 patients) were performed preoperative examination of the traditional scheme. The investigation group included 970 patients who underwent preoperative examination and treatment options of the scheme adopted in the clinic in order to identify the common bile duct obstruction performing endoscopic interventions aimed at restoring patency. The technique of intraoperative cholangiography and pressure monitoring possible to select a category of patients who have shown additional examination in order to identify the causes of biliary tract obstruction and the need to perform minimally invasive endoscopic procedures.

Key words: obstruction of common bile duct, methods of perioperative monitoring, restoration of patency.

Поступила 27.08.15

УДК 616.5-089:617-089.844

Г.Н. Герасимов

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

РЕЗУЛЬТАТЫ МОДИФИЦИРОВАННОГО СПОСОБА АУТОДЕРМОПЛАСТИКИ ВЯЛОГРАНУЛИРУЮЩИХ РАН И ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Внимание к проблеме лечения вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей обусловлено ростом заболеваемости ими и значительными экономическими затратами. Предложен способ подготовки вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей к аутодермопластике с помощью препарата Даларгин. Модифицирован способ выполнения аутодермопластики перфорированным расщепленным кожным лоскутом. Применение предложенных способов подготовки и проведения аутодермопластики ускоряет сроки подготовки раны к пластике, сокращает сроки приживления трансплантата и время пребывания пациента в стационаре.

Ключевые слова: аутодермопластика, даларгин, вялогранулирующие раны, трофические язвы.

Внимание к проблеме лечения вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей обусловлено ростом заболеваемости ими и значительными экономическими затратами [1, 2]. Сложным и нерешенным остается вопрос выбора метода лечения вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей у лиц, имеющих противопоказания к хирургическому лечению из-за сопутствующих заболеваний и невозможности выполнения радикальных оперативных вмешательств на сосудах, вынужденных годами жить с открытыми язвенными дефектами кожи, что в значительной степени снижает качество их жизни и имеет негативное социальное значение [3]. Поэтому актуальной задачей является разработка новых и усовершенствование уже известных технологий в местном лечении вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей.

Целью исследования была оценка эффективности модифицированного способа аутодермопластики в комплексном лечении вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей.

Материал и методы. Основную группу составили 47 пациентов с вялогранулирующими ранами и трофическими язвами нижних конечностей, из них 21 мужчина и 26 женщин. Средний возраст больных – 62,3 года. Причи-

нами возникновения указанных ран были варикозная болезнь – 8 пациентов, посттромбофлебитическая болезнь – 28, сахарный диабет (СД) – 11 пациентов. Продолжительность безуспешного лечения, на протяжении которого дефект не закрывался, до начала нашего лечения была более двух месяцев, в среднем $(3,6 \pm 1,45)$ месяца. Одиночные вялогранулирующие раны и трофические язвы нижних конечностей встречались у 32 пациентов, множественные (от 2 до 5) – у 15. Средняя площадь раневого дефекта составляла $(13,8 \pm 5,36)$ см².

В контрольную группу вошло 20 больных с вялогранулирующими ранами и трофическими язвами нижних конечностей (8 мужчин и 12 женщин). Средний возраст пациентов составил 64,5 года. Причинами возникновения вялогранулирующих ран и трофических язв были варикозная болезнь у 6, посттромбофлебитическая болезнь у 7 и СД у 7 больных. Среднее время неэффективного лечения составляло 2,5 месяца. Одиночные вялогранулирующие раны и трофические язвы диагностированы у 17 пациентов, множественные (от 2 до 4) – у трех, средняя площадь раневого дефекта была $(12,9 \pm 2,86)$ см².

Определение площади раневой поверхности проводилось по способу J.I. Kundin, описанному в работе [4], в соответствии с ко-

© Г.Н. Герасимов, 2015

торым измеряют длину и ширину раны так, чтобы эти величины были наибольшими и располагались по перпендикулярным осям. Пациентам выполнялась ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей для определения степени гемодинамических нарушений.

Тактика и методы лечения пациентов базировались на стандартах по гнойной хирургии и нормативных документах МОЗ Украины. В основной группе на фоне стандартных схем лечения проводилась стимуляция микроциркуляторных и регенераторных процессов введением синтетического аналога лейцин-энкефалина – даларгина [5]. Даларгин был выбран в связи с его способностью влиять на заживление ран вследствие вазодилатации и увеличения количества функционирующих кровеносных сосудов в грануляционной ткани [6]. Интенсивность формирования капиллярного русла в местах поврежденных является основным показателем активности процессов заживления [7]. Даларгин вводился внутривенно, струйно, медленно в дозе 1 мг в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия со второго дня пребывания в стационаре 1 раз в день № 7-10-14 (в зависимости от наблюдаемого клинического эффекта).

Для определения механизма действия даларгина на вялогранулирующие раны и трофические язвы нижних конечностей проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов вялогранулирующих ран и трофических язв по разработанной нами методике определения CD34⁺ с помощью моноклональных антител [8]. Использование маркера эндотелиальных клеток моноклональных антител к CD34 с антителами к антигену, являющемуся трансмембранным гликопротеидом эндотелиоцитов, а также миелоидных и лимфоидных клонов лейкозных клеток [9–11], предусмотрено рекомендациями производителя для идентификации сосудистых опухолей и антигенной характеристики лейкозов. Нами же была исследована экспрессия данного антигена в пролиферирующих сосудах грануляционной ткани, что не имеет аналогов в доступной литературе.

Качество кровоснабжения грануляционной ткани оценивали по уровню морфофункциональной активности фибробластов путем определения средней площади ядер фибробластов.

В случае сохранения раневого дефекта и замедления процессов заживления после двух

недель лечения при согласии пациентов производили аутодермопластику расщепленным кожным лоскутом [12]. Донорскими зонами служили наружные поверхности бедер. Для обезболивания использовали местную инфильтрационную анестезию. Перфорированный по силовым линиям кожный лоскут толщиной 0,2–0,4 мм срезали с донорского участка и располагали на раневой поверхности в соответствии с силовыми линиями в зоне раневого дефекта [13]. Аутодермопластика была выполнена у 20 больных основной группы в среднем на (10,75±4,91) день и у 8 больных контрольной группы на (18,25±5,6) день пребывания в стационаре.

Пациентам после аутодермопластики назначали строгий постельный режим на 3–5–7 суток, выполняли иммобилизацию голеностопного сустава для предотвращения смещения пересаженных трансплантатов и разрушения новообразованных в них кровеносных сосудов [2]. Первая перевязка после аутодермопластики выполнялась на 1-е сутки как в зоне выполнения пластики, так и в зоне забора трансплантата. Отторжения и некроза трансплантатов не наблюдалось. Заживление донорской зоны отмечалось в среднем на (12±3,6) день после операции.

Результаты и их обсуждение. Через 7 суток лечения в основной группе больных площадь раневого дефекта уменьшалась на 10–15 % относительно площади до лечения. В биоптатах обнаруживалась молодая грануляционная ткань с многочисленными, преимущественно макрофагальными лейкоцитарными инфильтратами. Количество сосудов грануляционной ткани составило 15–18 экземпляров, ядра эндотелиоцитов были диффузно гетерохромными. В грануляционной ткани было много фибробластов, площадь их ядер составила (256,5±4,9) мкм². Выявлена выраженная экспрессия антигена CD34 в сосудах грануляционной ткани.

В контрольной группе на 7-е сутки лечения наблюдалось уменьшение раневого дефекта на 5–15 % относительно площади до лечения. В биоптатах отмечалось увеличение объема грануляционной ткани и уменьшение объема некротических масс. Встречалась молодая грануляционная ткань с признаками деструкции, что могло быть связано с недостаточной васкуляризацией грануляционной ткани. Количество сосудов грануляционной ткани в поле зрения микроскопа 9–13 экземпляров. Ядра эндотелиоцитов вытянутой

формы, небольшого размера, средней и высокой степени гетерохромности. Экспрессия антигена CD34 мало выражена (мало клеток, экспрессирующих антиген CD34). Она приобретает на фоне лечения точечный характер, уступая по интенсивности экспрессии в основной группе, что свидетельствует о меньшей морфофункциональной активности эндотелиоцитов. Средняя площадь ядер фибробластов составила $(182,0 \pm 5,3)$ мкм².

Время достижения II фазы раневого процесса в зоне раневого дефекта было почти одинаковым в обеих группах и в среднем составляло 1,5 недели (от 5 до 17 дней). К этому времени вся поверхность вялогранулирующих ран и трофических язв была покрыта чистыми ярко-красными сочными грануляциями с высокой адгезивностью. В тех случаях, когда заживление замедлялось или останавливалось, весьма эффективным оказался метод аутодермопластики расщепленным перфорированным кожным лоскутом. Лоскут – «сито» или «решето» Dragstedt и Wilson (1937 г.), дает хорошие результаты: через отверстия в нем облегчается отток раневого отделяемого, скапливающегося под трансплантатом, улучшается его питание и приживление [14, 15]. Следует отметить, что аутодермопластика перфорированным лоскутом прочно заняла лидирующие позиции в лечении вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей почти 60 лет назад. При этом не обращалось внимания на выбор места расположения самих перфораций. С точки зрения пластической хирургии расположение насечек-перфораций по ходу силовых линий кожи – очень важный момент, позволяющий получить хороший и быстрый эстетический эффект и препятствующий в дальнейшем формированию грубых рубцов и рецидивов заболевания [12]. Под действием аутодермотрансплантата происходит интенсивный рост грануляций вследствие образования микрососудов. Заживление ран после пересадки на них мелких кожных трансплантатов на-

ступает вследствие контракции раны, идущей от «саженцев» и краев раны [16]. Возмещается пораженный участок кожи и происходит стягивание и эпителизация раны. Перечисленные достоинства аутодермопластики позволили назвать ее «золотым стандартом раневого покрытия» [16].

Оценка сроков подготовки поверхности вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей к аутодермопластике показала, что при стандартных методах лечения этот срок в среднем на $(8,5 \pm 2,34)$ дня превышает таковой в основной группе. Улучшение лимфотока в нижних конечностях под действием даларгина повышает приживаемость перфорированного по силовым линиям кожи аутодермотрансплантата до 100 % в течение трех суток.

При наблюдении за больными в течение года после выписки установлено, что применение даларгина и аутодермопластики в оригинальной модификации в сочетании со стандартными схемами лечения вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей дает в 5 раз меньше ранних рецидивов, чем только традиционное лечение. Это подтверждает более качественный характер заживления в основной группе больных.

Выводы

1. Предложенный способ подготовки и проведения аутодермопластики является эффективным методом лечения вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей.

2. Полное приживление перфорированного по силовым линиям кожи аутодермотрансплантата происходит в течение трех суток.

Перспективность исследования. Методика выполнения предложенного способа аутодермопластики технически проста, ускоряет сроки заживления раневых дефектов, сокращает сроки пребывания пациента в стационаре.

Литература

1. Сакевич П.П. Хирургическое лечение трофических язв голени у больных с варикозным повреждением вен и посттромбофлебитическим синдромом / П.П. Сакевич, Р.П. Сакевич // Клінічна хірургія. – 2006. – № 4–5. – С. 74.
2. Клеточная терапия в лечении трофических язв нижних конечностей / В.М. Седов, Д.Ю. Андреев, Т.Д. Смирнова и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 2. – С. 90–94.
3. Бутыло И.И. Этапное лечение декомпенсированных форм варикозной болезни нижних конечностей / И.И. Бутыло // Амбулаторная хирургия. – 2003. – № 1 (9). – С. 30–34.

4. Савченко Ю.П. Методы определения размеров раневой поверхности / Ю.П. Савченко, С.Р. Федоров // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2007. – Т. 166. – № 1. – С. 102–105.
5. Пат. 19384 Україна, МПК (2006) А61В 17/03, А61Н 23/00 Спосіб лікування ран, які тривало не загоюються, і трофічних виразок / Герасимов Г.М.; заявник і патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти. – № 200606606; заявл. 15.12.2006; опубл. 15.12.2006. Бюл. № 12.
6. Кровоток в тканях кожной раны и системная гемодинамика под влиянием коллаген-даларгинового комплекса / О.С. Медведев, Г.Я. Хулуп, С.Е. Спёвак и др. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1987. – № 12. – С. 651–654.
7. Гавриленко А.В. Использование фибробластов и кератиноцитов в комплексном лечении венозных трофических язв / А.В. Гавриленко, О.В. Павлова, П.Е. Вахратьян // Хирургия. – 2008. – № 10. – С. 80–83.
8. Пат. 39445 Україна, МПК (2006) А61В 10/00 Спосіб діагностики загоєння трофічної виразки нижньої кінцівки / Губіна-Вакулик Г.І., Герасимов Г.М.; заявник і патентовласник Г.І. Губіна-Вакулик, Г.М. Герасимов – № 200811846; заявл. 06.10.2008; опубл. 25.02.2009. Бюл. № 4.
9. Салтыкова Л.Б. Иммунологические маркеры в гистологической диагностике лимфом / Л.Б. Салтыкова, Ю.А. Криволапов // Терап. архив. – 2002. – № 7. – С. 80–87.
10. Arber D.A. CD10 : a review / D.A. Arber, L. Weiss // Appl. Immunohistochem. – 1997. – № 5. – P. 125–140.
11. Van de Rijn M. CD34 : a review / M. Van de Rijn, R. V. Rouse // Appl. Immunohistochem. – 1994. – Vol. 2. – P. 71–80.
12. Пат. 14250 Україна, МПК (2006) А61В 17/322 Спосіб лікування виразок нижніх кінцівок, які тривало не загоюються / Даценко Б.М., Хворостов Е.Д., Герасимов Г.М.; заявник і патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти. – № 200509713; заявл. 17.10.2005, опубл. 15.05.2006. Бюл. № 5.
13. Пат. 40395 Україна, МПК (2006) А61В 5/02 Спосіб визначення стану артеріального кровотоку стопи і гомілки / Герасимов Г.М.; заявник і патентовласник Г.М. Герасимов – № 200811878; заявл. 06.10.2008; опубл. 10.04.2009. Бюл. № 7.
14. Пластическая хирургия хронических и нейротрофических язв / Г.Д. Никитин, И.П. Карташов, А.В. Рак и др. – СПб.: ООО «Сюжет», 2001. – 192 с.
15. Тычинкина А.К. Кожнопластические операции / А.К. Тычинкина. – М.: Медицина, 1972. – 152 с.
16. Зиновьев Е.В. Основные направления совершенствования местной медикаментозной терапии ран и ожогов / Е.В. Зиновьев, В.И. Легеза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2. – С. 66–72.

Г.М. Герасимов

РЕЗУЛЬТАТИ МОДИФІКОВАНОГО СПОСОБУ АУТОДЕРМОПЛАСТИКИ В'ЯЛОГРАНУЛЮЮЧИХ РАН І ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

Увага до проблеми лікування в'ялогранулюючих ран і трофічних виразок нижніх кінцівок обумовлена зростанням захворюваності ними і значними економічними витратами. Запропоновано спосіб підготовки в'ялогранулюючих ран і трофічних виразок нижніх кінцівок до аутодермопластики за допомогою препарату Даларгін. Модифіковано спосіб виконання аутодермопластики перфорованим розщепленим шкірним клаптом. Застосування запропонованих способів підготовки й проведення аутодермопластики прискорює терміни підготовки рани до пластики, скорочує терміни приживлення трансплантата і час перебування пацієнта в стаціонарі.

Ключові слова: аутодермопластика, даларгін, в'ялогранулюючі рани, трофічні виразки.

G.N. Gerasimov

RESULTS OF THE MODIFIED AUTODERMOPLASTY METHOD OF INERTLY GRANULATING WOUNDS AND TROPHIC ULCERS OF THE LOWER EXTREMITIES

Attention to the issue of the treatment of inertly granulating wounds and trophic ulcers of the lower extremities caused by the increasing incidence by them and significant economic costs. The method of the preparation of inertly granulating wounds and trophic ulcers of the lower extremities to the autodermplasty by using Dalarginum medication is provided. The method of performing autodermplasty by perforated band split skin graft is modified. The use of the proposed methods of preparation and performing of autodermplasty accelerates wound preparation time to the plastic, reduces the time of transplant engraftment and time of hospital stay.

Key words: autodermplasty, Dalarginum, inertly granulating wounds, trophic ulcers.

Поступила 11.06.15

НЕЙРОТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 616.831-001.31-06-071:001.8

*Т.А. Донник**Харківська міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25***ДИНАМІКА КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИХ, НЕЙРОГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ДО ТА ПІСЛЯ ПРОГРАМОВАНОЇ СЕНСОРНОЇ ДЕПРИВАЦІЇ У ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

Проведений аналіз суб'єктивних і об'єктивних показників, вивчено стан вегетативної нервової системи, нейрогормональних показників (адреналіну, норадреналіну, дофаміну, серотоніну, мелатоніну) у хворих з наслідками легкої черепно-мозкової травми до та після програмованої сенсорної депривації. Програмована сенсорна депривація вирівнює дисбаланс симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, який виникає у хворих з наслідками легкої черепно-мозкової травми, нормалізує функцію нейромедіаторної системи, що призводить до покращення суб'єктивного стану пацієнтів.

Ключові слова: програмована сенсорна депривація, наслідки легкої черепно-мозкової травми, стан вегетативної нервової системи, нейрогормональні показники.

З кожним роком відмічається збільшення частоти закритих черепно-мозкових травм, що, насамперед, пов'язане з процесами урбанізації та воєнними конфліктами. За даними МОЗ України, приріст ЧМТ щорічно складає 2%. Відповідно збільшується і кількість хворих з віддаленими наслідками ЧМТ, що відображається на зниженні працездатності населення, а дуже часто перенесена закрыта ЧМТ призводить до інвалідизації хворих. Тому стає очевидним, що проблема наслідків ЧМТ має важливе медичне й соціально-економічне значення.

В структурі закритої ЧМТ 80% займає легка черепно-мозкова травма. Традиційно вважалось, що легка ЧМТ є зворотним пошкодженням головного мозку, а сьогодні відомо, що незважаючи на легкість перебігу в гострому періоді, вона характеризується розвитком каскаду складних патофізіологічних, біохімічних реакцій, які прогресують і залишаються на довгі роки [1, 2].

При закритій ЧМТ найбільшого пошкодження зазнають структури гіпоталамуса та лімбіко-ретикулярного комплексу, що в по-

дальшому, як правило, призводять до нейрогормональних розладів.

За даними [3, 4], найбільш розповсюдженим синдромом віддаленого періоду ЧМТ є синдром вегетативної дистонії, основним патогенетичним механізмом якого є дизрегуляція надсегментарних відділів вегетативної нервової системи, що проявляються у зміні діяльності дофамін-норадреналін-адреналової та серотонін-мелатонінової метаболічних систем. Ці системи стоять на стику нервової та ендокринної регуляцій, відіграють в організмі гомеостатичну, енергетичну, адаптаційно-трофічну функції.

Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін) відображують і одночасно визначають стан і діяльність симпатоадреналової системи. Центри, що здійснюють регуляторні процеси в середині симпатоадреналової системи, розміщені переважно в гіпоталамусі і лімбіко-ретикулярному комплексі та знаходяться під контролем відділів півкуль головного мозку, що лежать вище. Вміст адреналіну і норадреналіну в сечі відображує в основному стан гормональної ланки симпато-

© Т.А. Донник, 2015

адреналової системи, а рівень дофаміну характеризує резервні можливості даної системи. Біогенні аміни (серотонін, мелатонін), навпаки, активують парасимпатичні структури стовбура мозку та лімбіко-ретикулярного комплексу. Мелатонін – основний гормон епіфізу, який регулює циркадні процеси в організмі, впливає на регуляцію процесів сну. Також мелатонін приймає участь у гормональній регуляції артеріального тиску, ослаблює тривожність, знижує страх [5–7]. Такий вплив обумовлений посиленням гальмівних процесів в емоціогенних лімбічних структурах головного мозку внаслідок мобілізації специфічних мелатонінових рецепторів. Інший механізм регуляторного впливу мелатоніну полягає у зв'язку епіфіза з гіпоталамо-гіпофізарно-адренортикаральною системою, якій належить провідна роль в реалізації відповіді на зовнішні впливи. На тлі стресової ситуації епіфіз підвищує секрецію мелатоніну, що стримує секрецію кортикостероїдів [5]. Таким чином, дизрегуляторна діяльність цих систем проявляється клінічними особливостями синдрому вегетативної дистонії, що спостерігається у віддаленому періоді легкої ЧМТ.

Лікування даних хворих вимагає прийому великої кількості фармакологічних препаратів. Обмеження прийому медикаментозних засобів пов'язане з довготривалим їх вживанням, високою вартістю медикаментів на сучасному етапі, значною, вираженою, деколи побічною дією діючих речовин та алергічними реакціями.

В пошуку оптимізації лікування хворих з віддаленими наслідками закритої ЧМТ ми звернулися до перспективного засобу лікування хворих з синдромом вегетативної дистонії травматичного генезу – програмованої сенсорної депривації, враховуючи її властивості впливати на глибинні неспецифічні структури головного мозку.

Метою дослідження було вивчити динаміку клініко-неврологічних, вегетативних та нейрогормональних показників (адреналіну, норадреналіну, дофаміну, мелатоніну, серотоніну) у хворих з синдромом вегетативної дистонії травматичного генезу до та після програмованої сенсорної депривації.

Матеріал і методи. Було обстежено 52 особи (36 чоловіків і 16 жінок), які проходили амбулаторне лікування за місцем проживання. Вік хворих складав від 25 до 40 років. Діагноз – віддалені наслідки закритої

ЧМТ з синдромом вегетативної дистонії. Давність закритої ЧМТ складала 2–5 років.

У всіх обстежуваних хворих була виключена супутня патологія. При первинному надходженні було проведено детальне клініко-неврологічне та вегетативне обстеження (вегетативний тонус, вегетативна реактивність, вегетативне забезпечення діяльності) за загальноприйнятою методикою [8]. Вивчали функціональний стан симпатoadреналової системи за рівнем адреналіну (N – 43,6–65,4 нмоль/добу), норадреналіну (N – 147,75–236,4 нмоль/добу), дофаміну (N – чол.: 1203–1969 нмоль/добу; жін.: 976–2430 нмоль/добу), мелатоніну (N – чол.: 62,0–84,0 нмоль/добу; жін.: 36,0–51,0 нмоль/добу), що екскретуються з добової сечі, а рівень серотоніну (N – 0,2–0,66 мк моль/л) визначали в крові. Нейрогормональні дослідження проводили за допомогою флуориметричного методу на апараті флуорометр «Флуораш 02-АБЛС-Т» (Росія).

Враховуючи те, що хворі до цього неодноразово проходили (як стаціонарно, так і амбулаторно) курси лікування і не завжди з позитивним ефектом, нами було запропоновано лікування програмованою сенсорною депривацією. Курс складав 10 сеансів по 60 хвилин через день. До та після програмованої сенсорної депривації вивчали неврологічний, вегетативний, нейрогормональний стан.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірними вважалися дані при $p < 0,05$.

Результати. При первинному обстеженні у кожного пацієнта відмічався головний біль. Далі в ранговій послідовності були такі скарги, як зниження працездатності, порушення сну, страх і тривога, запаморочення, зниження пам'яті, підвищений гіпергідроз, погана переносимість коливань метеорологічних факторів (температура повітря, атмосферний тиск тощо), табл. 1.

В неврологічному статусі домінуючими були вегетативні порушення, зниження конвергенції, сухожилна анізорефлексія, лицьова асиметрія, ністагм, атаксія, тобто ті, що більш за все мають ознаки стовбурової, лімбіко-ретикулярної симптоматики, які виникають під час струсу головного мозку та зберігаються у віддаленому періоді (табл. 2).

При обстеженні вегетативної нервової системи у більшості хворих вегетативний індекс Кердо мав позитивне значення, тобто мала місце симпатикотонія, вегетативна реактив-

Таблиця 1. Частота основних суб'єктивних проявів у хворих з наслідками легкої закритої черепно-мозкової травми до та після програмованої сенсорної депривації

Скарги	До лікування		Після лікування		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Головний біль	52	100±2	8	15±5	<0,001
Зменшення працездатності	45	87±5	8	15±5	<0,001
Порушення сну	43	83±5	10	19±6	<0,01
Підвищений гіпергідроз	40	77±6	30	58±7	
Запаморочення	36	69±6	15	29±6	<0,05
Метеорологічна залежність	25	48±7	10	19±6	<0,05
Зниження пам'яті	20	39±7	10	19±6	<0,05

Таблиця 2. Динаміка основних об'єктивних клінічних ознак у хворих з наслідками легкої черепно-мозкової травми до та після програмованої сенсорної депривації

Ознаки	До лікування		Після лікування		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Вегетативні порушення	49	94±3	12	23±6	<0,01
Порушення конвергенції	40	77±6	40	77±6	
Атаксія	32	62±7	15	29±6	<0,05
Лицьова асиметрія	24	46±7	20	39±7	
Ністагм	20	39±7	9	17±5	<0,05
Сухожилльна анізорексія	19	36±7	10	19±6	

ність була недостатньою, а також відмічалося недостатнє вегетативне забезпечення діяльності. Все це вказує на дисбаланс відділів вегетативної нервової системи із підвищенням активності симпатoadреналової системи та порушенням адаптивних властивостей (табл. 3).

До початку лікування майже у всіх обстежуваних показники адреналіну, дофаміну, серотоніну були знижені, а норадреналіну і серотоніну підвищені. Дисбаланс симпа-

тичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи призводить до нейрогормональних порушень, а саме підвищення активності симпатoadреналової системи і в той же час до її виснаження, що, у свою чергу, обумовлює клінічну картину наслідків закритої ЧМТ.

Після завершення курсу лікування у половини хворих було відмічено зникнення головної болі, запаморочення, нормалізувався сон, зникли страхи та тривога, підвищила-

Таблиця 3. Динаміка вегетативних показників до та після програмованої сенсорної депривації у хворих з наслідками легкої черепно-мозкової травми

Вегетативні показники	До лікування		Після лікування		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
<i>Вегетативний індекс Кердо</i>					
Нормотонія	6	12±4	35	67±7	<0,01
Симпатикотонія	32	62±7	10	19±6	<0,05
Парасимпатикотонія	14	27±6	7	13±5	
<i>Вегетативна реактивність</i>					
Нормальна	10	19±6	36	69±6	<0,05
Недостатня	32	62±7	12	23±6	<0,05
Надлишкова	5	10±4	2	4±3	
Спотворена	5	10±4	3	6±3	
<i>Вегетативне забезпечення діяльності</i>					
Норма	4	8±4	34	65±7	<0,01
Недостатнє	38	73±6	11	21±6	<0,01
Надлишкове	10	19±6	7	13±5	

ся працездатність, у решти хворих значно зменшилася інтенсивність цефалгій.

При обстеженні неврологічного статусу були виявлені достовірні дані по таким ознакам, як вегетативні та вестибулярні порушення.

Також відмічалися позитивні зміни в нейрогормональній ланці: у хворих після лікування підвищувалися показники адреналіну майже в два рази, прийшли до норми показники норадреналіну, дофаміну, серотоніну, мелатоніну (табл. 4).

Таблиця 4. Динаміка показників обміну катехоламінів у сечі та серотоніну в крові у хворих з синдромом вегетативної дистонії травматичного генезу до та після програмованої сенсорної депривації, абс. ч. / %

Показники	До лікування			Після лікування		
	норма	підвищені	знижені	норма	підвищені	знижені
Адреналін	7(13±5)	3(6±3)	42(81±6)	25(48±7)*	5(10±4)	22(42±7)
Норадреналін	6(12±4)	34(65±7)	12(23±6)	28(54±7)*	12(23±6)*	10(19±6)
Дофамін	7(13±5)	7(13±5)	38(73±6)	36(69±6)*	5(10±4)	11(21±6)
Серотонін	8(15±5)	40(77±6)	4(8±4)	32(62±7)*	17(33±7)*	3(6±3)
Мелатонін	6(12±4)	46(88±4)	–	40(77±6)*	10(19±6)*	2(4±3)

Примітка. * p<0,05

Всі ці зміни свідчать про нормалізацію балансу між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи і нейромедіаторної системи під дією програмованої сенсорної депривації.

Література

1. Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury / T. Beqaz, D.N. Kyriacou, J. Seqal, J.J. Bazarian // J. Neurotrauma. – 2006. – Vol. 23 (8). – P. 1201–1210.
2. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury / S.N. Nioqi, P. Mukherjee, J. Gajar, et al. // Brain. – 2008. – Vol. 31. – P. 3209–3221.
3. Коновалов А.П. Нейротравматология / А.П. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. – 578 с.
4. Сотрясение головного мозга / Б.А. Саркисян, Н.В. Бастуев, И.В. Паньков, В.С. Трубченков. – Новосибирск: Наука. Сиб. изд. фирма РАН, 2000. – 61 с.
5. Арушанян Э.Б. Место эпифизарно-адренкортикальных отношений в поправочной регуляции поведения / Э.Б. Арушанян, Л.Г. Арушанян, К.С. Эльбекьян // Успехи физиол. наук. – 1993. – Т. 24, № 4. – С. 12–28.
6. Melatonin effect on serotonin uptake and release in rat platelets: diurnal variation in responsiveness / F.J. Martin, G. Atienza, M. Aldegunde, J.M. Miguez // Life Sci. – 1993. – Vol. 53. – P. 1079–1087.
7. Wurtman R.J. The pineal gland in relation to reproduction / R.J. Wurtman // Amer. J. Obster. and Genecol. – 1969. – Vol. 104. – P. 320–326.
8. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А. М. Вейна. – М.: МИА, 2000. – 752 с.

Т.А. Донник

ДИНАМИКА КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ, НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И ПОСЛЕ ПРОГРАММИРОВАННОЙ СЕНСОРНОЙ ДЕПРИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Выполнен анализ субъективных и объективных показателей, изучено состояние вегетативной нервной системы, нейрогормональных показателей (адреналина, норадреналина, дофамина,

Висновки

Встановлено, що метод програмованої сенсорної депривації позитивно впливає на хворих з наслідками закритої черепно-мозкової травми, відновлюючи втрачені функціональні зв'язки головного мозку структур, що лежать вище у порівнянні з тими, що лежать нижче, завдяки чому нормалізується функція нейромедіаторної системи, відбувається збалансованість надсегментарних структур вегетативної нервової си-

серотонина, мелатонина) у больных с последствиями легкой черепно-мозговой травмы до и после программированной сенсорной депривации. Программированная сенсорная депривация уравнивает дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, который возникает у больных с последствиями легкой черепно-мозговой травмы, нормализует функцию нейромедиаторной системы, что приводит к улучшению субъективного состояния пациентов.

Ключевые слова: *программированная сенсорная депривация, последствия легкой черепно-мозговой травмы, состояние вегетативной нервной системы, нейрогормональные показатели.*

T.A. Donnyk

DYNAMICS OF CLINICAL-NEUROLOGICAL, NEUROHORMONAL PARAMETERS PRE AND POST PROGRAMMED SENSORY DEPRIVATION IN PATIENTS WITH THE CONSEQUENCES OF MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY

It was studied subjective and objective indicators, examined the condition of the autonomic nervous system, neurohormonal parameters (epinephrine, norepinephrine, dopamine, serotonin, melatonin) in patients with the consequences of mild traumatic brain injury before and after the programmed sensory deprivation in the article. Programmed sensory deprivation balances the imbalance of sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system, which occurs in patients with sequelae of mild traumatic brain injury, normalizes the function of neurotransmitter systems, which leads to an improvement of the subjective condition of the patients.

Key words: *programmed sensory deprivation, consequences of mild traumatic brain injury, consequences of mild traumatic brain injury, condition of autonomic nervous system, neurohormonal parameters.*

Поступила 02.09.15

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК [616.127-005.8-004-005.4+616.314.17-008.1]-085.272.4:612.017.1

*О.М. Гоєнко, Є.М. Рябоконт, Ю.А. Черепінська, О.С. Волкова,
Н.П. Божко*, Д.О. Донцова*

Харківський національний медичний університет

** ДП «Клінічний санаторій «Роца» ЗАТ лікувально-оздоровчих закладів профспілок
України «Укрпрофоздоровниця»*

**ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАТИНІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ
НА ФОНІ ПОСТІНФАРКТНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ**

Системне застосування статинів (аторвастатину, розувастатину) та локальна аплікація рослинного бальзаму істотно підвищують ефективність лікування генералізованого пародонтиту хронічного перебігу у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом. Це проявлялося у клінічному поліпшенні, зниженні рівнів прозапальних цитокінів, метаболітів перекисного окиснення ліпідів, скороченні тривалості лікування тощо. За такої поєднаної патології у подальшій перспективі доцільним можуть бути розробка методик і випробування локального (інтраорального, під'ясенного, ін'єкційних та інших) застосування статинів.

Ключові слова: генералізований пародонтит, постінфарктний кардіосклероз, запалення, оксидативний стрес, лікування, статини.

Впродовж багатьох років перед лікарями загальної практики, стоматологами і кардіологами стоїть складне питання вибору тактики лікування хворих, у яких розвинулися ускладнення на тлі атеросклерозу коронарних артерій, особливо після перенесеного гострого інфаркту міокарда. Інвазивне стоматологічне втручання таким хворим у перші місяці після гострого інфаркту міокарда протипоказане [1]. Тому пацієнтам, які мають значні патологічні зміни в тканинах пародонта, ендодонтичне лікування або хірургічну санацію ротової порожнини або не проводять в повному обсязі, або відкладають на незначений період через важкий соматичний статус і ризик погіршення загального стану. Враховуючи стовідсоткову розповсюдженість захворювань тканин пародонта у хворих даної категорії, важкість перебігу, високу інтенсивність запальних і оксидативних процесів, інтоксикацію та сенсibiliзацію організму, а також недостатню ефективність препаратів, які застосовуються, необхідно було розробити і в подальшому вдосконалити методи консервативного лікування генералізованого

пародонтиту у хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда [2, 3]. У разі застосування традиційних методів лікування генералізованого пародонтиту з використанням протизапальних і протимікробних препаратів виявляється недостатньо ефективним [4, 5]. Це обумовлює необхідність пошуку і використання адекватних лікарських засобів і розробки сучасних комбінованих методів стоматологічної та загальної терапії, які, окрім високої ефективності, були б простими в застосуванні, мали б гарну переносимість з мінімумом протипоказань і побічних ефектів.

Останнім часом багато дослідників обґрунтовують використання в стоматологічній практиці, крім традиційних, інших груп фармакологічних препаратів, що вже довели свою ефективність і безпеку при лікуванні захворювань серцево-судинної системи. Відомо, що захворювання серцево-судинної системи мають спільні патогенетичні ланки з патологією тканин пародонта [2]. Серед препаратів з антиоксидантними, протизапальними та імуномодулюючими властивостями

© О.М. Гоєнко, Є.М. Рябоконт, Ю.А. Черепінська та ін., 2015

перспективним виявляється застосування інгібіторів 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктази, тобто статинів [6–8].

Доведено, що пацієнти з гіперліпідемією, яка також визначається у хворих на гострий інфаркт міокарда, більш схильні до пародонтиту, і лікування статинами має позитивний вплив на стан тканин пародонта – зменшується глибина пародонтальних кишень і індекс гінгівіту (GI Loe) [9]. Це може бути обумовлено стабілізуючим впливом указаних препаратів на метаболізм тканин пародонта, у тому числі збалансуванням факторів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту тощо [10].

Є свідчення, що статини зменшують вивільнення багатьох прозапальних цитокінів, оптимізують васкуляризацію та компенсують дисфункцію ендотелію [11].

Доведено *in vitro*, що статини мають здатність пригнічувати явища запалення апікального періодонтиту, подовжують період ремісії за рахунок зниження рівня фактора некрозу пухлин α в остеобластах і, таким чином, послабляють агресивну імунну відповідь, що захищає періапікальні тканини від руйнування, імовірно, внаслідок активації протизапальних механізмів [12]. Крім того, один із механізмів впливу статинів на тканини пародонта – це стимулювання остеобластів, що призводить до зменшення втрати (резорбції) альвеолярної кісткової тканини [13]. Отже, наявність спільних механізмів розвитку патології серцево-судинної системи і генералізованого пародонтиту та багатофакторний спектр дії статинів дозволяють використовувати їх для попередження резорбції альвеолярного гребеня при видаленні безнадійних зубів цим хворим.

Мета дослідження – визначення ефективності прийому статинів у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит на фоні постінфарктного кардіосклерозу.

Матеріал і методи. У проспективному лонгітюдному когортному рандомізованому дослідженні загалом обстежено 60 пацієнтів чоловічої статі з генералізованим пародонтитом II – III ступеня тяжкості хронічного перебігу з наявністю постінфарктного кардіосклерозу в піврічному анамнезі. Медіана віку склала 54 роки з верхнім і нижнім квантилями 52 та 57 років відповідно.

Пацієнтів було розподілено на три групи по 20 осіб у кожній: 1-ша – пацієнти, що не

приймали препаратів групи статинів; 2-га – пацієнти, які приймали статини (аторвастатин, розувастатин) в індивідуально підібраній кардіологом дозі 20–80 мг на добу перорально; 3-тя – пацієнти групи 2, які приймали статини (аторвастатин, розувастатин) в індивідуально підібраній кардіологом дозі і яким додатково місцево під час чищення зубів застосовували бальзам на рослинних компонентах (олії гірчичній, екстрактах лаванди, корені лепехи, кори дубу, шавлії, деревію, троянди, календули, ромашки, ефірних оліях м'яти, волошки, анісу, лимона). Усі групи були порівнянні за гендерно-віковою характеристикою, кардіологічним і стоматологічним статусами, заходами пародонтологічного й загальнотерапевтичного лікування.

Згідно дизайну дослідження проводили комплексне обстеження з акцентом на тканини пародонта із визначенням клінічних і параклінічних показників, похідних індексів; біохімічним методом оцінювали оксидантний баланс за рівнями малонового діальдегіду, дієнових кон'югат у протиставленні активності супероксиддисмутази і каталази; визначали загальний рівень холестерину та за фракціями ліпопротеїдів; за допомогою імуноферментного методу судили про інтенсивність запального процесу за рівнем цитокінів: інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-4, фактора некрозу пухлин α . Окрім первинного обстеження, призначення та контролю застосування терапії, проводили проміжні контрольні обстеження через 14 днів, 1 міс, 3 міс, 6 міс, 9 міс, 1 рік.

Попередня оцінка характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро–Уїлка (Shapiro-Wilk W test) виявила, що він істотно відрізняється від нормального, тому в подальшому використовували засоби непараметричної статистики. При аналізі кількісних показників для характеристики центральної закономірності і варіабельності ознак в групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) і міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25% квартиля (LQ) та верхнього, 75% квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді Me (LQ; UQ). Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні, у залежних групах – Вілкоксона. Параметри зв'язку показників оцінювали методом парної рангової кореляції за Спірменом. Значення вважали критичним при $p=0,05$.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведення дослідження дозволено комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

Результати та їх обговорення. Пацієнти 3-ї групи (у яких застосовано статини та локально бальзам) продемонстрували найкращі показники в найкоротші терміни за динамікою клінічних симптомів запалення (кольором, контурами, консистенцією ясен, середнім значенням глибини пародонтальних кишень, ураженням фуркації, рухомістю зубів за Міллером, середнім значенням рецесії, появою і загоєнням нориць, абсцесів), а також параклінічних – індексом кровоточивості при зондуванні ВОР (Ainamo Bay, 1975), розповсюдженістю запального процесу за індексами РМА (Parma C., 1960), ОНІ-S (Грін–Вермілліон), гігієнічним індексом за Федоровим–Володкіною, спрощеним індексом зубного нальоту PI (O’Leary et al., 1972). Нівелювання встановлено на початку лікування збільшення концентрації дієвих кон’югат і малонового діальдегіду із пригніченням активності антиоксидантних ферментів, дисбаланс про- і протизапальної ланки цитокінової системи та чисельні сильні патологічні кореляційні зв’язки між показниками пероксидації ліпідів і прозапальними цитокинами ($|R| > 0,75$; $p < 0,05$) було зареєстровано вже під час проміжного обстеження через 3 місяці після початку лікування. В динаміці також відмічено позитивну динаміку кардіологічного статусу пацієнтів у пізньому постінфарктному періоді.

Друге рангове місце за інтегральною ефективністю лікування зайняли пацієнти 2-ї групи (отримували терапію статинами). Звертало на себе увагу те, що динаміка як пародонтологічного, так і кардіологічного статусів була хоча і позитивною, але не такою стрімкою, як у пацієнтів 3-ї групи. Якщо клінічний стан пацієнтів вже з 3-го місяця відповідав такому у пацієнтів 2-ї групи, то

патогенетичні маркери оксидантного й цитокінового балансу демонстрували більш високу активність патологічного процесу аж до 9-го місяця.

У пацієнтів 1-ї групи (пацієнти не отримували статини) встановлено найгірші результати із істотною ретардацією лікування генералізованого пародонтиту, гіршою динамікою кардіологічного стану; нормалізації оксидативно-антиоксидантного балансу, цитокінової системи, показників ліпідного обміну не відбулося і через рік. Більше того, лише в цій групі протягом року загострення ІХС, що потребувала госпіталізації, було значно частішим і у двох пацієнтів розвинувся повторний інфаркт міокарда.

Висновки

1. Системне застосування статинів (аторвастатину, розувастатину) та локальна аплікація рослинного бальзаму істотно підвищують ефективність лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на фоні постінфарктного кардіосклерозу внаслідок нормалізації клінічних і параклінічних показників, показників оксидативно-антиоксидантного балансу, цитокінової системи, ліпідного обміну.

2. Підвищення ефективності лікування пародонтиту на фоні постінфарктного кардіосклерозу із системним застосуванням статинів полягає в поліпшенні клінічних показників – зменшенні глибини пародонтальних кишень та параклінічних показників (індексів кровоточивості при зондуванні ВОР (Ainamo), зменшенні розповсюдженості запального процесу за індексами РМА (Parma C), зниженні рівнів прозапальних цитокинів, метаболітів перекисного окиснення ліпідів, скороченні тривалості лікування тощо.

3. У перспективі доцільним є випробування локального (інтраорального, під’ясенного) застосування статинів у хворих за наявності поєднання пародонтиту і післяінфарктного кардіосклерозу.

Література

1. Periodontitis in patients with coronary artery disease: an 8-year follow-up / C.S. Johansson, N. Ravald, C. Pagonis, A. Richter // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 417–425.
2. The relationship between acute myocardial infarction and periodontitis / M. Khosravi Samani, F. Jalali, S. M. Seyyed Ahadi, et al. // *Caspian J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 667–671.
3. Oral health status and the occurrence and clinical course of myocardial infarction in hospital phase: a case-control study / B. Wozakowska-Kaplon, M. Wlosowicz, I. Gorczyca-Michta, R. Gorska // *Cardiol. J.* – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 370–377.

4. *Diaz-Gonzalez F.* NSAIDs: learning new tricks from old drugs / F. Diaz-Gonzalez, F. Sanchez-Madrid // *Eur. J. Immunol.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 679–686.
5. *Berchier C.E.* The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: a systematic review / C.E. Berchier, D.E. Slot, G.A. Van der Weijden // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. – № 37. – P. 829–839.
6. Short-term effects of 2% atorvastatin dentifrice as an adjunct to periodontal therapy: a randomized double-masked clinical trial / D.R. Rosenberg, C.X. Andrade, A.P. Chaparro, et al. // *J. Periodontol.* – 2015. – Vol. 86, № 5. – P. 623–630.
7. Cholesterol, C reactive protein, and periodontitis: HMG-CoA-reductase inhibitors (statins) as effect modifiers / P. Meisel, T. Kohlmann, H. Wallaschofski, et al. // *Dent.* – 2011. – P. 125–168.
8. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis – a systematic review / I.M. Estanislau, I.R. Terceiro, M.R. Lisboa, et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – DOI: 10.1111/bcp.12564.
9. *Sangwan A.* Periodontal status and hyperlipidemia: statin users versus non-users / A. Sangwan, S. Tewari, H. Singh // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 3–12.
10. Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect / O. Andrukhov, H. Haririan, K. Bertl, et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – № 40. – P. 916–923.
11. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions / M.A. Saffi, M.V. Furtado, C.A. Polanczyk, et al. // *World J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 26–30.
12. *Pradeep A.R.* Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial / A.R. Pradeep, M.S. Thorat // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 2. – P. 214–222.
13. Statins and alveolar bone resorption: a narrative review of preclinical and clinical studies / E. de Mones, S. Schlaubitz, S. Catros, J. C. Fricain // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2015. – Vol. 119, № 1. – P. 65–73.

Е.Н. Гоенко, Е.Н. Рябоконт, Ю.А. Черепинская, О.С. Волкова, Н.П. Божко, Д.А. Донцова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА НА ФОНЕ ПОСТИНФАРКТНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА

Системное применение статинов (аторвастатина, розувастатина) и локальная аппликация растительного бальзама значительно повышают эффективность лечения генерализованного пародонтита хронического течения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Это проявлялось в улучшении клинических показателей, снижении уровней провоспалительных цитокинов, метаболитов перекисного окисления липидов, сокращении длительности лечения. При такой объединенной патологии в дальнейшей перспективе уместным могут быть разработка методик и испытание локального (внутриротового, поддесневого, инъекционного и других) применения статинов.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, постинфарктный кардиосклероз, воспаление, оксидантный стресс, лечение, статины.

E.N. Goyenko, E.M. Ryabokon, Y.A. Cherepinska, O.S. Volkova, N.P. Bozhko, D.A. Dontsova
EFFICACY OF STATINS IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS ON THE BACKGROUND OF POST-INFARCTION CARDIOSCLEROSIS

Systemic use of statins (atorvastatinum, rosuvastatinum) and local application of herbal balm significantly improves the effectiveness of treatment of patients with chronic generalized periodontitis on the background of post-infarction cardiosclerosis. It was manifested by clinical improvement, decrease of pro-inflammatory cytokines level, lipid peroxidation metabolites, shortening of treatment duration etc. For such combined pathology, it is reasonable to conduct a trial with local (intraoral, subgingival, injective etc.) delivery of statins in further perspective.

Key words: generalized periodontitis, post-infarction cardiosclerosis, inflammation, oxidative stress, treatment, statins.

Поступила 28.08.15

ГІГІЄНА, ЕКОЛОГІЯ ТА СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 614.777-74:661.185.6

*В.В. Бабієнко, І.В. Сахарова**Одеський національний медичний університет***КОМПЛЕКСНА ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
АЗОТВІСНИХ ДЕТЕРГЕНТІВ У ЗВ'ЯЗКУ З ПРОБЛЕМОЮ
САНІТАРНОЇ ОХОРОНИ ВОДОЙМИЩ**

Спрогнозовано потенційну небезпеку азотвмісних детергентів для людини та навколишнього середовища і розроблено їх нешкідливий рівень вмісту у воді водних об'єктів. Показана можливість їхньої несприятливої дії на різні процеси самоочищення. Доведено, що азотвмісні речовини здатні підвищувати вживання кисню, гальмувати мінералізацію органічних речовин, стимулювати розмноження сапрофітної мікрофлори, надавати токсичного впливу на зростання й розмноження водних організмів. Основні патогенетичні ланки механізму біологічної дії азотвмісних детергентів полягають у стимулюванні ними процесів вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів, виснаженні антиоксидантної системи, порушенні структурно-функціональних одиниць нейрогуморальної регуляції внутрішньоклітинного метаболізму, біоенергетики, біосинтетичних процесів і окисного фосфорилування в організмі.

Ключові слова: азотвмісні детергенти, вода, санітарна охорона, навколишнє середовище, токсиколого-гігієнічна характеристика.

Останнім часом великого економічного і соціального значення набувають охорона навколишнього середовища і раціональне використання природних ресурсів [1, 2]. Інтенсивна діяльність людства на сучасному етапі розвитку науки і техніки привела до появи в біосфері нових хімічних речовин. Всі вони в різній мірі володіють біологічною активністю. До недостатньо вивчених в гігієнічному відношенні сполук, які можуть забруднювати водоймища, відносяться азотвмісні поверхнево-активні речовини – детергенти. Це високомолекулярні органічні сполуки, що одержуються сульфуванням різних масел, вуглеводнів, високомолекулярних спиртів та інших речовин нафтового походження. До складу детергентів входить 20–40 % поверхнево-активних речовин і 60–80 % різних добавок [3]. Детергенти змінюють фізико-хімічні властивості води (піноутворення, зниження поверхневого натягу), зменшують дифузійну кисню в воду, гальмують процеси самоочищення водойм і цим порушують гідрохімічний ре-

© В.В. Бабієнко, І.В. Сахарова, 2015

жим [4, 5]. Біологічно м'які синтетичні детергенти руйнуються в очисних спорудах на 80–90 %, у природних водоймищах – протягом 1–4 діб. Біологічно жорсткі при біологічному очищенні розпадаються на 35–40 %, а в водоймищах зберігаються 2–3 місяці і більше. В літературі відсутні відомості про біологічну активність і вплив досліджуваних з'єднань на умови водокористування. Потенціальна їх небезпека для людини та навколишнього середовища не визначена. Відсутні дані про гігієнічну регламентацію азотвмісних поверхнево-активних речовин у воді водоймищ. Все це не дозволяє прогнозувати їх шкідливий вплив на водоймища, здоров'я населення в процесі виробництва і в випадку потрапляння досліджуваних речовин в джерела водопостачання [6–8].

Метою дослідження було обґрунтування прогнозу потенційної небезпеки азотвмісних детергентів для людини і навколишнього середовища та розробка їх нешкідливих рівнів вмісту у воді водних об'єктів.

Вибір групи азотвмісних детергентів в якості об'єктів дослідження значною мірою обумовлений необхідністю отримання комплексної медико-біологічної характеристики й складання практичних заходів, спрямованих на охорону водних об'єктів, ґрунту, атмосферного повітря, флори, фауни й здоров'я населення у зв'язку з антропогенним забрудненням оточуючого середовища.

Матеріал і методи. В якості об'єктів дослідження використовували чотири іоногенні азотвмісні поверхнево-активні речовини з заданими технічними й фізико-хімічними характеристиками: ФОМ-9 – (1-гідрокси-2N-диN' – диметиламінопропілметилен-4-іонібензол); неонол ФОМ 9-4 – (1-тетраетиленоксид-2-N-ди N' -диметиламінопропіл-метилен-4-нонілбензол); неонол ФОМ-9-12 – (1-додекаетиленоксид-2-N'-ди N' - диметиламінопропілметилен-4-нонілбензол) та неонол ФОМ-9-20 – (1-дидекаетиленоксид-2- N'-ди N' - диметиламінопропілметилен-4-нонілбензол).

Для вирішення поставлених задач були використані біохімічні, біофізичні, радіоімунні, радіометричні методи дослідження, які сприяли накопиченню фактичного матеріалу. В експериментальній частині роботи було використано 620 білих щурів, 540 білих мишей, 56 морських свинок та 20 кролів. У гострих дослідах використано 128 білих щурів масою 180–220 г, 128 білих мишей масою 18–25 г та 32 морські свинки масою 350–400 г.

Результати та їх обговорення. Про стабільність азотвмісних детергентів судили по запаху, присмаку, піноутворенню в динаміці спостереження. Шляхом визначення порога сприйняття (інтенсивність 1 бал) і практичного порога (інтенсивність 2 бали) встановлено, що азотвмісні детергенти здатні чинити негативний вплив на естетичні показники води. Всі з'єднання надавали водним розчинам специфічний гірко-терпкий присмак і запах нафтопродуктів. Результати аналізу впливу речовини на санітарний режим водоймищ показали можливість несприятливої їх дії на різні процеси самоочищення. Всі речовини здатні підвищувати біохімічне вживання кисню, знижувати вміст розчиненого у воді кисню, гальмувати мінералізацію органічних речовин, стимулювати розмноження сапрофітної мікрофлори, чинити токсичний вплив на зростання й розмноження водних організмів. На активну реакцію води азотвмісні

детергенти в концентраціях до 60,0 мг/л не впливають.

Якісну і кількісну гідролітичну деструкцію азотвмісних детергентів вивчали в водоймищах. З цією метою речовини вносили по 2 г/л в дехлоровану водопровідну воду. Час експозиції розчинів становив один рік при кімнатній температурі на світлі. Періодично у водних об'єктах визначалися як самі речовини, так і продукти їх деструкції і трансформації. Низькомолекулярні сполуки у водних розчинах визначали хромато-розподільним методом, заснованим на рівноважному розподілі речовин між гетерогенними фазами з подальшим хроматографічним аналізом однієї з фаз [8]. Для ідентифікації продуктів розпаду були визначені відносні коефіцієнти розподілу передбачуваних сполук. Таким чином, у водних розчинах якісно були визначені вуглеводні (гексан, гептан, октан), оцтовий альдегід, пропіоновий альдегід, ацетон, метанол, етанол, ізобутан, метилетилкетон, етилацетат, діоксан тощо. Природа виявлених продуктів деструкції азотвмісних поверхнево-активних речовин підтверджена збігом часу їх утримання та явних препаратів тих же речовин на колонках з нерухомими фазами 20 % поліетилен глікольадипінату та 20 % β-метокси (β-ціано-токси) діетилового спирту на целіті 545.

Значення коефіцієнтів розподілу аналізованих компонентів у системі вода-повітря при 80 °С, а також результати визначення вмісту летких продуктів гідролітичної деструкції поверхнево-активних речовин наведено в таблиці.

Результати досліджень кількісної деструкції свідчать про те, що азотвмісні поверхнево-активні речовини практично не піддаються деструкції і трансформації. На 10-й місяць у водних розчинах містилися речовини в концентраціях, що перевищують 60 % і більше вихідної їх кількості. Найбільш стабільним у водному середовищі виявився неонол ФОМ-9-20, менш стійким – ФОМ-9. Період напіврозпаду не вдалося встановити протягом 10 місяців ні для однієї з досліджуваних сполук протягом цього терміну експозиції розчинів.

Азотвмісні поверхнево-активні речовини здатні деструктувати у водних розчинах з утворенням вуглеводнів, оцтового і пропіонового альдегідів, ацетону, метанолу, етанолу, ізобутанолу, метилетилкетону, етилацетату, діоксану. Сумарно спостерігалися найвищі концентрації спиртів, альдегідів, кетонів.

Коефіцієнт розподілу (K) при 80 °С і кількісні дані про вміст летючих продуктів гідролітичної деструкції поверхнево-активних речовин на 10-й місяць дослідження (мг/л)

Продукти деструкції	K при 80 °С	Досліджувана речовина (2 г/л)			
		ФОМ-9	ФОМ 9-4	ФОМ 9-12	ФОМ 9-20
Вуглеводні	4,2	0,05	0,50	0,25	0,15
Оцтовий альдегід	15,4	0,70	2,8	1,00	0,60
Пропіоновий альдегід	14,8	0,05	0,04	0,03	0,02
Ацетон	48,9	0,40	0,90	0,80	0,30
Метанол	372,0	167,00	27,80	18,40	12,20
Етанол	151,0	0,18	0,15	0,12	0,09
Ізобутанол	87,0	16,50	2,30	2,00	1,50
Метилетилкетон	20,0	2,98	0,10	0,10	0,10
Етилацетат	30,0	0,01	0,01	0,01	0,01
Діоксан	55,0	23,30	0,30	0,28	0,20
Ізопропіоновий спирт	44,0	0,23	0,20	0,10	0,01
Відсотковий вміст досліджуваних речовин	–	60,2	78,4	83,5	96,3

Таким чином, азотвмісні поверхнево-активні речовини є джерелом забруднення водоймищ хімічними речовинами широкого спектра, які найчастіше є більш токсичними і небезпечними для здоров'я населення, ніж вихідні продукти.

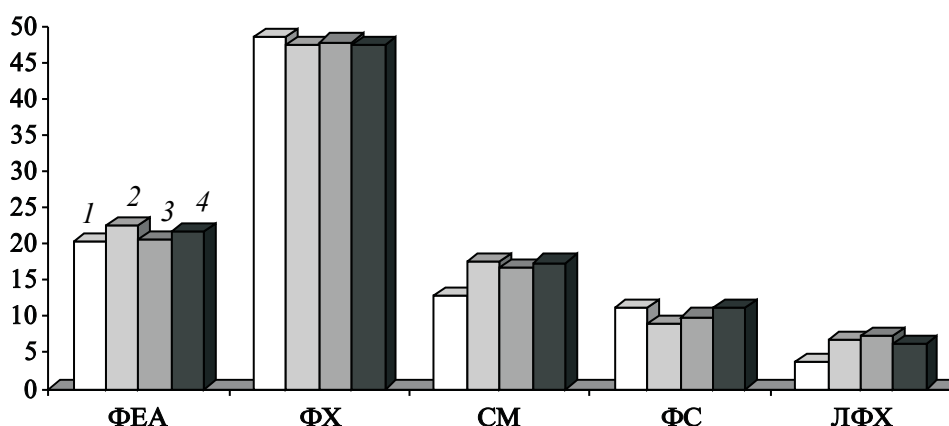
Продукти деструкції азотвмісних поверхнево-активних речовин, які утворюються, більш токсичні, ніж їх попередники, і відносяться до токсичних і помірно токсичних сполук на підставі параметрів токсичності II і III класу небезпеки). У тривалих токсикологічних експериментах на білих щурах, мишах ці низькомолекулярні сполуки здатні вражати всі органи, системи і функції, переважаючи більшість з них має політропну дію. ФОМ-9 в результаті деструкції приводив до утворення низькомолекулярних сполук і в значно більших концентраціях, ніж всі інші препарати. Так, на 10-й місяць спостереження у водних розчинах відзначалося значне накопичення оцтового альдегіду (0,7 мг/л), метанолу (167 мг/л), метилетилкетону (2,98 мг/л) та діоксану (23,3 мг/л).

При обґрунтуванні ГДК діоксану у воді водоймищ було встановлено, що дана сполука змінює органолептичні властивості води, відноситься до стабільних, порушує розвиток і розмноження мікрофлори в модельних водоймищах, гальмує процеси амоніфікації та нітрифікації, підвищує біохімічну потребу в кисні. В хронічних дослідженнях на тваринах спостерігалось зниження вмісту в крові еритроцитів, гемоглобіну та активності ферментів каталази, пероксидази; також діоксан порушує функцію печінки, нирок і окислювально-відновні процеси.

Вивчення біологічної активності альдегідів визначило їх вплив на проникність мембран мітохондрій, роз'єднання окисного фосфорилування і біоенергетику. Подібні за характером зміни виявлені у експериментальних тварин під впливом пропіонового альдегіду. Клінічна картина гострого отруєння при інгаляційному впливі характеризується короткочасним збудженням, яке змінювалося млявістю і загальмованістю, після чого тварини впадали в наркотичний стан. У загинувших тварин виявлено повнокров'я внутрішніх органів, у легенях – набряк. Біохімічно спостерігалось зниження в крові еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів і активності холінестерази.

Для обґрунтування особливостей механізму біологічної дії були використані результати з гігієнічного нормування азотвмісних поверхнево-активних речовин, зокрема дані підгострого токсикологічного дослідження. Для вирішення поставленого завдання додатково був проведений експеримент на білих щурах, які піддавалися впливу азотвмісних поверхнево-активних речовин протягом підгострого дослідження. Вивчався вплив досліджуваних сполук на фосфоліпідний склад гепатоцитів, еритроцитів, активність системи мікросомального окиснення, стан антиоксидантної системи і окислювально-відновних процесів, вміст мікроелементів в органах і тканинах, особливості метаболізму біогенних моноамінів, динаміку гормонального статусу та рецепторний апарат клітини. Випробуванню на тваринах піддавалася доза 1/100 ЛД₅₀ ФОМ-9, неонулу ФОМ-9-4, неонулу ФОМ-9-12 і неонулу ФОМ-9-20.

Для вивчення фосфоліпідного складу еритроцитів визначали фосфатидилхолін (ФХ), сфінгомієлін (СМ), фосфатидилсерин (ФС), лізофосфатидилхолін (ЛФХ) і фосфатидилетаноламін (ФЕА). У печінці додатково вивчалися лізофосфатидилетаноламін (ЛФЕА), фосфатидилнозитол (ФМ), фосфатидна кислота (ФК) і кардіоліпін (КЛ). Як показали результати досліджень, відмічалася зміна співвідношення фосфоліпідних фракцій мембран еритроцитів. Так, у групі тварин, що піддавалися впливу ФОМ-9, неонулу ФОМ-9-4, неонулу ФОМ-9-12, спостерігалася підвищення сфінгомієліну, лізофосфатидилхоліну (рисунок).



Вплив азотвмісних поверхнево-активних речовин на динаміку фосфоліпідів еритроцитів у дозі 1/100 ЛД₅₀: 1 – контроль; 2 – ФОМ-9; 3 – неонол ФОМ-9-4; 4 – неонол ФОМ-9-12

Речовини не впливали на динаміку вмісту відсоткового фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну і фосфатидилсерину. У всіх випадках азотвмісні поверхнево-активні речовини значно підвищували вміст в еритроцитах лізоформ фосфоліпідів. Це вказує на те, що досліджувані речовини прискорюють вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів.

Подібні за характером зміни виявлялися серед фракцій фосфоліпідів печінки. Речовини не впливали на динаміку фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну, фосфатидилсерину, кардіоліпіну. Значною мірою виявлялися зміни фракцій фосфатидилінозитолу, лізофосфатидилхоліну, лізофосфатидилетаноламіну і сфінгомієліну. Випробовувані азотвмісні поверхнево-активні речовини приводили до підвищення у досліджуваних групах тварин лізоформ фосфоліпідів.

Результати дослідів показують, що всі речовини мають однонаправлений вплив на ліпідну частину мембран еритроцитів і гепатоцитів. Вони здатні змінювати співвідношення фракцій ліпідів, що призводить до якіс-

них змін каталітичної активності метаболічних процесів у структурно-функціональних одиницях клітини та дезінтеграції мембранних структур, пов'язаних в більшій мірі з рецепторами і маркерними ферментними системами.

Вивчення віддалених наслідків впливу азотвмісних детергентів дозволило встановити зміни функціональної активності сперматозоїдів, сперматогенезу і ембріогенезу, що відбуваються при дії речовин на порозі загальнотоксичної дії, що свідчило про відсутність специфічних віддалених ефектів. Токсиколого-гігієнічна оцінка мутагенної активності не виявила мутагенної дії у дослід-

жуваних речовин. Для даної групи сполук не були характерними і алергенні властивості. Однак вивчені токсиканти викликали придушення як гуморальних, так і клітинних імунних реакцій організму, справляючи на них неспецифічну дію. Доза 1/1000 ЛД₅₀ не впливала на стан імунобіологічної реактивності. Ця ж доза не змінювала співвідношень грампозитивної і грамнегативної мікрофлори кишечника та її біохімічних властивостей.

Результати токсикометричних дослідів показали, що пороговою для азотвмісних детергентів слід вважати дозу 1/100 ЛД₅₀, яка призводила до динамічних змін функціональної активності органів, систем, що забезпечують гомеостаз. В якості недіючої слід розглядати дозу 1/1000 ЛД₅₀.

Вивчення впливу речовин на процеси самоочищення водоймищ показало, що азотвмісні поверхнево-активні речовини збільшували біохімічну потребу в кисні, знижували вміст розчиненого у воді кисню, підвищували накопичення аміаку і гальмували процеси мінералізації органічних сполук

в концентраціях 20,0 мг/л і більше, залежно від концентрації впливали на ріст і розмноження сапрофітної мікрофлори і дафній. У всіх випадках концентрація до 5,0 мг/л не впливала на санітарний режим водоймищ.

Отримані результати дозволили обґрунтувати ГДК азотвмісних детергентів, які не впливають на органолептичні властивості води, санітарний режим водоймищ і організм теплокровних тварин. Встановлені показники шкідливості досліджуваних речовин (санітарно-токсикологічний, органолептичний, загальносанітарний) дозволяють вважати, що здатність поверхнево-активних речовин утворювати піну проявляється в найменшому ступені в порівнянні з іншими критеріально значущими показниками. Цей факт, у свою чергу, дозволяє вважати лімітуючою ознакою несприятливого впливу азотвмісних детергентів здатність змінювати органолептичні властивості води. В якості рекомендованих ГДК азотвмісних поверхнево-активних речовин слід вважати: для ФОМ-9 – 0,5 мг/л, неонулу ФОМ-9-4 – 1,0 мг/л, неонулу ФОМ-9-12 – 1,0 мг/л і неонулу ФОМ-9-20 – 1,0 мг/л.

Отже, послідовне вирішення поставлених завдань дозволило вивчити особливості механізму біологічної дії азотвмісних поверхнево-активних речовин, отримати комплексну

токсиколого-гігієнічну характеристику, визначити ступінь впливу самих речовин і продуктів їх деструкції і трансформації на санітарний режим водоймищ і органолептичні властивості води та обґрунтувати нешкідливі рівні в якості ГДК у воді водних об'єктів.

Висновки

1. Азотвмісні детергенти ФОМ-9, неонол ФОМ-9-4, неонол ФОМ-9-12 і неонол ФОМ-9-20 в певних концентраціях здатні змінювати органолептичні властивості води, порушувати процеси самоочищення водоймищ, тим самим негативно впливаючи на умови водокоористування.

2. У підгострому досліді при пероральному впливі досліджувані речовини здатні пригнічувати гуморальний і клітинний імунітет, змінювати імунобіологічну реактивність організму.

3. Основні патогенетичні ланки механізму біологічної дії полягають у стимулюванні азотвмісними детергентами процесів вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів, виснаженні антиоксидантної системи, порушенні структурно-функціональних одиниць нейрогуморальної регуляції внутрішньоклітинного метаболізму, біоенергетики, біосинтетичних процесів і окисного фосфорилування в організмі.

Література

1. Биологическая активность детергентов – производных нонилбензолов в связи с проблемой охраны водных объектов / В.И. Жуков, С.А. Стеценко, В.И. Пивень и др. – Белгород: Белвитамины, 2000. – 237 с.
2. Гідроекологічний дослідницький моніторинг басейну Нижнього Дністра / Н.В. Ковальова, В.І. Медінець, О.П. Конарева та ін. // Наукові записки Тернопільського національного медичного університету. Серія Біологія. – 2010. – № 3 (44). – С. 113–116.
3. Жуков В.И. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами / В.И. Жуков, Р.И. Кратенко, Ю.К. Резуненко и др. – Харьков: Торнадо, 2000. – 394 с.
4. Вайтнер Е.В. Загрязнение природных водных объектов синтетическими поверхностно-активными веществами / Е.В. Вайтнер // Науч. труды II отчетной конференции молодых ученых ГОУ УГТУ–УПИ : Сб. статей. – Екатеринбург: УГТУ–УПИ, 2002. – С. 129–131.
5. Леоненко О.Б. Сучасні уявлення про механізм гомеостатичної реакції за участю біотрансформації і детоксикації хімічних речовин, вільнорадикального окислення, імунної та антиоксидантної систем організму / О.Б. Леоненко, В.А. Стежка // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть : Матер. XIV з'їзду гігієністів України. – Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004. – Т. II. – С. 176–178.
6. Мудрий І.В. Токсиколого-гігієнічна оцінка синтетичних поверхнево-активних речовин (огляд літератури) / І.В. Мудрий // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 3. – С. 55–60.
7. Jin H. Utilizing surfactants to control the sorption, desorption, and biodegradation of phenanthrene in soil-water system / H. Jin, W. Zhou, L. Zhu // J. Environ. Sci. (China). – 2013. – Vol. 25, № 7. – P. 1355–1361.
8. Ostroumov S.A. Biological effects of surfactants / S. A. Ostroumov. – Boca Raton, London – New York : CRC Press / Ed. Taylor & Francis. – 2006. – 279 p.

В.В. Бабиенко, И.В. Сахарова

КОМПЛЕКСНАЯ ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ДЕТЕРГЕНТОВ В СВЯЗИ С ПРОБЛЕМОЙ САНИТАРНОЙ ОХРАНЫ ВОДОЕМОВ

Спрогнозирована потенциальная опасность азотсодержащих детергентов для человека и окружающей среды и разработан их безвредный уровень содержания в воде водных объектов. Показана возможность их неблагоприятного воздействия на различные процессы самоочищения. Доказано, что азотсодержащие вещества способны повышать потребление кислорода, тормозить минерализацию органических веществ, стимулировать размножение сапрофитной микрофлоры, оказывать токсическое влияние на рост и размножение водных организмов. Основные патогенетические звенья механизма биологического действия азотсодержащих детергентов заключаются в стимулировании ими процессов свободно-радикального перекисного окисления липидов, истощении антиоксидантной системы, нарушении структурно-функциональных единиц нейро-гуморальной регуляции внутриклеточного метаболизма, биоэнергетики, биосинтетических процессов и окислительного фосфорилирования в организме.

Ключевые слова: азотсодержащие детергенты, вода, санитарная охрана, окружающая среда, токсиколого-гигиеническая характеристика.

V.V. Babienko, I.V. Sakharova

COMPLEX TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS OF NITROGEN CONTAINING DETERGENTS DUE TO PROBLEMS OF RESERVOIRS SANITARY PROTECTION

It was prognosticated of potential danger of nitrogen-containing detergents for humans and the environment and the development of non-hazardous levels of water in water bodies. It was showed the possibility of adverse effects on the various processes of self-purification. It is proved that the nitrogen-containing substance capable of increasing the consumption of oxygen, inhibit the mineralization of organic substances stimulate the proliferation of saprophytic microflora, have a toxic effect on the growth and reproduction of aquatic organisms. The main pathogenetic mechanism of biological action level of nitrogen-containing detergents are in promoting their processes of free radical lipid peroxidation, depletion of antioxidant systems, breach of structural and functional units of neuro-humoral regulation of intracellular metabolism, bioenergetics, biosynthetic processes and oxidative phosphorylation in the organism.

Key words: nitrogen-containing detergents, water, sanitary protection, environment, toxicological and hygienic characteristics.

Поступила 02.09.15

УДК 613.96-057.87:378.6:61:616-092.12

В.О. Коробчанський, О.Г. Резніченко, О.В. Веремієнко

Харківський національний медичний університет

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ НА ОСНОВІ ВПРОВАДЖЕННЯ ПРИНЦИПІВ МЕДИЦИНИ ГРАНИЧНИХ СТАНІВ

За результатами натурного експерименту авторами доведено, що впровадження у дослідницьку діяльність принципів медицини граничних станів, заснованої на гігієнічній донозологічній діагностиці і наступній корекції функціонального стану організму, оптимізує умови дослідження й сприяє об'єктивізації отриманих даних. Отримані результати свідчать про те, що студенти ВМНЗ зазнають сполученого різноспрямованого впливу умов життєдіяльності. Кінцевою метою впровадження принципів медицини граничних станів є впровадження в практику охорони здоров'я комплексу саногенних, адаптогенних та режимно-організаційних заходів з удосконалення функціонального стану, збереження і зміцнення здоров'я студентів ВМНЗ.

Ключові слова: медицина граничних станів, студенти-медики, психогігієна, донозологічні стани.

Серед найважливіших проблем сучасної профілактичної медицини, які потребують всебічного розв'язання, пріоритетне місце займають проблеми збереження та зміцнення здоров'я, підвищення рівня соціальної і професійної дієздатності студентської молоді. Таке становище зумовлює пошук ефективних і адекватних шляхів і методів, у центрі яких знаходиться розробка медичних, гігієнічних та психолого-педагогічних основ формування ключових професійно-значущих функцій і властивостей особистості майбутнього лікаря, збереження і зміцнення його здоров'я, підвищення загальної і професійної стійкості та адаптаційних можливостей [1–4].

Це стає найбільш актуальним в умовах впровадження сучасної системи вищої освіти, спрямованої на входження України в світовий науковий і освітній простір. Сучасна система підготовки спеціалістів у ВНЗ передбачає збільшення обсягу отриманої інформації, різноманітності форм і методів навчання, що призводить до підвищення навантаження, зокрема розумового та нервово-психічного, яке не завжди відповідає функціональним можливостям організму [2, 5].

Складність завдань, пов'язаних з оцінкою впливу умов і характеру навчання на

функціональний стан організму, визначається багатофакторністю й непередбачуваністю оцінюваних систем, стан яких залежить як від чисельних зовнішніх впливів, так і від власного стану індивідууму (включаючи його набуту і спадкову складові) [2]. Тому найбільш адекватною методологією, спрямованою на вирішення проблеми оцінки й корекції функціонального стану студентів вищих медичних навчальних закладів (ВМНЗ), нами була визнана теорія медицини граничних станів, що пов'язує весь комплекс діагностичних, профілактичних та запобіжних заходів, спрямованих на зниження ризику й попередження захворювань різної етіології [4].

Метою дослідження була оцінка й оптимізація функціонального стану студентів ВМНЗ. Натурний фізіолого-гігієнічний експеримент передбачав ряд етапів його виконання.

I етап – вивчення популяційного здоров'я студентів ВМНЗ за показниками гострої та хронічної захворюваності.

II етап – гігієнічна діагностика умов і характеру навчання з метою визначення чинників ризику, пов'язаних із організацією освітнього процесу. На цьому етапі застосовувалися наступні методи: аналітичні, спря-

© В.О. Коробчанський, О.Г. Резніченко, О.В. Веремієнко, 2015

мовані на вивчення розкладу й режиму теоретичних і практичних занять; метод санітарного обстеження, спрямований на дослідження умов викладання, на їх відповідність гігієнічним вимогам; анкетні, спрямовані на дослідження характеру життєдіяльності студентів [6].

III етап – донозологічна психодіагностика функціонального стану організму у зв'язку із формуванням індивідуального та популяційного здоров'я студентів. На цьому етапі були застосовані наступні методи: діагностика психоемоційного стану студентів із використанням опитувальника «САН» [7], виявлення акцентуацій особистості з використанням опитувальника «Міні-мульти» [7], аналіз розповсюдженості донозологічних психічних станів із застосуванням психодіагностичного опитувальника [8], визначення психофізіологічних показників розумової працездатності з використанням коректурної проби [7]. Для врахування адаптаційних резервів організму студентів ВМНЗ, насамперед їх психоемоційної складової, виміри проводилися як під час звичайного учбового навантаження (на лекціях і практичних заняттях), так і під час підвищеного навантаження (при складанні підсумкового модульного контролю).

IV етап – наукове обґрунтування системи заходів з діагностики та психогігієнічної корекції функціонального стану студентів, спрямованих на збереження і зміцнення їхнього здоров'я.

Результати та їх обговорення. Завданням I етапу дослідження (*оцінка популяційного здоров'я*) було визначення рівня неспецифічної опірності організму студентів як загального критерію адаптаційних можливостей організму та визначення критичних органів і систем, які є вірогідною «мішенню» для чинників ризику, пов'язаних із умовами навчання у ВМНЗ.

Було встановлено, що (12,63±2,79)% юнаків і (9,41±2,23)% дівчат із числа обстежених студентів мали знижену резистентність організму. При цьому в структурі гострої захворюваності переважали хвороби органів дихання, органів травлення та сечостатевої системи. Чоловіки мали нижчий рівень резистентності організму, ніж жінки, проте останні суттєво частіше мали хвороби органів дихання та сечостатевої системи ($p < 0,001$). Вивчення показників популяційного здоров'я студентів дозволило встановити, що в структурі хронічних захворювань найбільш розповсюдженими були наступні:

- захворювання ока і придаткового апарату [(30,14±1,76)% чоловіків і (29,02±1,53)% жінок, $p < 0,05$], насамперед за рахунок міопії (78,89 %, $p < 0,001$);

- захворювання нервової системи [(19,33±1,11)% чоловіків і (17,60±1,03)% жінок], виключно із-за розладів вегетативної нервової системи;

- захворювання кістково-м'язової системи та сполучної тканини [(17,01±1,06)% чоловіків і (15,79±0,98)% жінок] та були представлені сколіозом, плоскостопістю та артропатіями. Серед інших – захворювання органів травлення [(15,55±0,94)% чоловіків і (14,23±0,77)% жінок], дихання [(9,02±0,56)% жінок і (10,36±0,67)% чоловіків], сечостатевої системи [(4,61±0,25)% чоловіків і (8,08±0,36) % жінок]. Хвороби системи кровообігу, алергічні, а також хвороби шкіри й підшкірної клітковини склали невелику частку в структурі хронічної захворюваності студентів ВМНЗ.

Подібна структура патологічної ураженості свідчить про специфічний несприятливий вплив, який справляють фактичні умови навчання студентів ВМНЗ на 1) неспецифічну опірність організму; 2) аналізаторні функції (насамперед орган зору); 3) системи вегетативної регуляції діяльності та психоемоційний стан; 4) моторний компонент забезпечення діяльності; 5) рухову активність, адекватність харчування.

Завданням II етапу (*гігієнічна діагностика*) було визначення етіологічної ролі окремих чинників навчального середовища у формуванні функціонального стану та здоров'я студентів ВМНЗ. Студенти отримують освіту переважно за сприятливих умов навчання (гігієнічним вимогам відповідають 81,00 – 91,34 % навчальних місць). Умови життєдіяльності студентів ВМНЗ характеризуються оптимальним психологічним мікрокліматом [(93,52±3,98) %] і суворим дотриманням вимог особистої гігієни та здорового способу життя [(77,91±4,52)%]. Поряд з тим, виявлено комплекс несприятливих режимних і організаційних чинників, пов'язаних із значною віддаленістю клінічних баз, асинхронністю й надмірною тривалістю навчального дня, браком вільного часу і часу на сон, що призводить до зниження рухової активності студентів [(55,84±4,34) %], порушення їх режиму праці та відпочинку [(38,95±3,02)%], недотримання вимог до раціонального харчування [(64,93±4,11) %].

Таким чином, до найбільш розповсюджених чинників ризику, пов'язаних із специфічними умовами життєдіяльності сту-

дентів ВМНЗ, належать: зниження рухової активності та режиму праці і відпочинку, нерациональне харчування. Отриманий результат у повній мірі співпадає зі структурою патологічної ураженості досліджуваного контингенту.

Завданням III етапу дослідження (*донозологічна діагностика*) було визначення реакції організму на вплив актуального комплексу чинників навчального процесу. Впродовж усього періоду навчання, незалежно від навчального навантаження, психоемоційний стан студентів характеризувався низькими показниками самопочуття [(2,95±0,12) ум. од.], активності [(3,38±0,17) ум. од.] та настрою [(2,48±0,08) ум. од.]. Показники самопочуття та настрою трималися приблизно на одному рівні впродовж усього терміну навчання ($p<0,05$), а показник психоемоційної активності зменшувався від першого до шостого курсу ($p<0,01$), що є очевидним наслідком зниженої фізичної активності досліджуваної молоді. Але під час підвищеної інформаційної та психоемоційної напруги, пов'язаної із складанням підсумкового модульного контролю, ці показники істотно збільшувалися ($p<0,05-0,001$), що є позитивним явищем, яке виникає внаслідок підвищення психоемоційної стійкості студентів. Серед студентів переважали індивідууми із нормативними характеристиками особистих рис, лише (4,91±2,12)% студентів мали високі показники за шкалою іпохондрії, (1,63±1,25)% – за шкалою істерії та (3,27±1,75)% – за шкалами паранойяльності та гіпоманії ($p<0,05$).

Серед студентів спостерігалася значна розповсюдженість донозологічних психічних станів [(42,95±2,27)%, $p<0,001$], що свід-

чить про напруженість їх психофізіологічної адаптації. Найбільш розповсюдженими є стани-попередники депресії [(40,38±2,77)%, $p<0,01$] та поєднані донозологічні стани [(25,96±1,48)%, $p<0,01$], особливо серед жінок ($p<0,01$). Але зменшення розповсюдженості цих станів від першого до шостого курсу ($p<0,01-0,001$) і практична відсутність осіб із акцентуаціями особистості ($p<0,01$) свідчить про формування механізмів психологічної стійкості.

Розумова працездатність студентів змінювалася лише під час підвищеного психоемоційного навантаження – підсумкового контролю. При цьому коефіцієнт точності знижувався до (0,810±0,01) ум. од., $p<0,001$, а коефіцієнт стійкості уваги збільшувався до (66,00±2,85) ум. од., $p<0,01$. Подібна різноспрямованість змін спостерігалася протягом трьох перших років навчання, що свідчить про нестійкий функціональний стан студентів. У подальшому, від четвертого до шостого курсів, функція розумової працездатності оптимізувалася ($p<0,01$). Жінки мали більш високі та стійкі показники коефіцієнта точності [(0,869±0,01) ум. од., $p<0,01$] і не відрізнялися від чоловіків за коефіцієнтом стійкості уваги ($p<0,05$).

Таким чином, до найбільш чутливих, а тому критерійних популяційних показників функціонального стану студентів ВМНЗ належать їхня психоемоційна активність, певна акцентованість, розповсюдженість донозологічних психічних станів, психофізіологічні показники розумової працездатності (таблиця). Особливу психодіагностичну цінність ці показники набувають за умов динамічного спостереження та спостереження під впливом

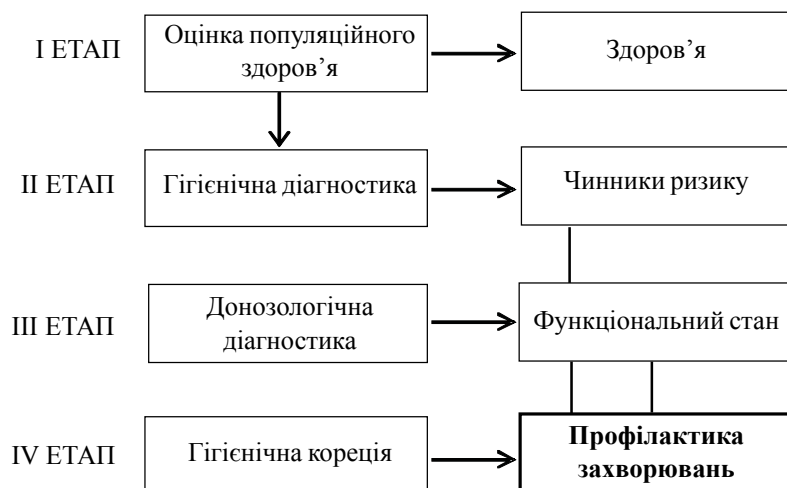
*Популяційні показники функціонального стану студентів ВМНЗ
(за умов статистично значущих відмінностей при $p<0,05-0,001$)*

Позитивні	Негативні
Збільшення величини показників самопочуття, активності та настрою під час стандартного навантаження	Зменшення рівня психоемоційної активності на величину більш ніж 3,55 ум. од.
Перевага кількості індивідуумів із нормативними характеристиками особистих рис	Збільшення осіб із акцентуацією за іпохондрією, істерією, паранойяльністю, гіпоманією
Зменшення донозологічних станів астеничного, іпохондричного та депресивного типів від першого до шостого курсу	Збільшення осіб із донозологічними психічними станами депресивного та поєданого типів
Зростання величини показників розумової працездатності в процесі навчання	Різнострамованість змін психофізіологічних показників під час стандартного психоемоційного навантаження: зменшення коефіцієнта точності нижче 0,81 ум. од., зростання коефіцієнта стійкості уваги більш ніж 63,15 ум. од.

стандартизованого психоемоційного навантаження.

Завданням IV етапу дослідження було узагальнення отриманих матеріалів і наукове обґрунтування комплексу психодіагностичних і гігієнічних заходів із збереження й зміцнення здоров'я студентів ВМНЗ.

З урахуванням принципів медицини граничних станів запропонована і апробована в натурному експерименті система (рисунок), що включає декілька етапів, кожен з яких передбачає виконання конкретного завдання.



Система донозологічної діагностики та гігієнічної корекції функціонального стану студентів ВМНЗ

Кінцевою метою запропонованого алгоритму є впровадження в практику охорони здоров'я комплексу саногенних, адаптогенних та режимно-організаційних заходів з удосконалення функціонального стану, збереження та зміцнення здоров'я студентів ВМНЗ.

Висновки

1. Впровадження у дослідницьку діяльність принципів медицини граничних станів передбачає створення чітко структурованої системи діагностичних і корегувальних заходів, що дозволяє послідовно вирішувати завдання щодо оцінки популяційного здоров'я, гігієнічної та донозологічної діагностики та гігієнічної корекції функціонального

стану організму, кінцевою метою яких є збереження індивідуального, популяційного та громадського здоров'я.

2. Студенти ВМНЗ зазнають сполученого різноспрямованого впливу умов життєдіяльності, що безпосередньо відбивається на неспецифічній опірності організму, аналізаторних функціях, вегетативній та опорно-руховій системах забезпечення діяльності, травленні. Ураження ряду органів і систем є наслідком несприятливої дії таких чинників ризику, як зниження рухової активності, не-

додержання режиму праці та відпочинку, нерациональне харчування.

3. Найбільш чутливими (критеріальними) показниками функціонального стану студентів ВМНЗ є психоемоційна активність, розповсюдженість у популяції акцентуаційних рис особистості та донозологічних психічних станів, психофізіологічні показники розумової працездатності. Особову психодіагностичну цінність ці показники набувають за умов динамічного спостереження та спостереження під впливом стандартизованого психоемоційного навантаження. Результатом донозологічної діагностики є впровадження спрямованих корегуючих заходів саногенного, адаптогенного та режимно-організаційного характеру.

Література

1. Давиденко Д.Н. Здоровье и образ жизни студентов / Д.Н. Давиденко, Ю.Н. Щедрин, В.А. Щеголев. – СПб.: СПбГУИТМО, 2008. – 124 с.
2. Безруких М.М. Здоровье студентов и вузовый фактор риска / М.М. Безруких // Здоровье детей. – 2011. – № 17. – С. 18–19.
3. Бойченко В. Проблема розумового виховання студентів у контексті сучасних освітніх вимог / В. Бойченко // Проблеми підготовки сучасного вчителя. – 2010. – № 2. – С. 227–232.

4. Лесовой В.Н. Медицина пограничных состояний: теория и практика донозологической диагностики / В.Н. Лесовой, В.А. Капустник, В.А. Коробчанский // Наук. журнал МОЗ України. – 2013. – № 2. – С. 49–60.

5. Боднар І. Властивості нервової системи та психоемоційний стан студентів вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації / І. Боднар, Л. Вовканич, Т. Дух та ін. // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2012. – № 3. – С. 94–98.

6. Опитувальник «Спосіб життя» як метод оцінки факторів ризику у життєдіяльності підлітків. Інформ. лист МОЗ України № 210 / В.О. Коробчанський, О.В. Падаваланко, І.О. Васильченко та ін. – К., 2005 – 4 с.

7. Коробчанський В.О. Гігієнічна психодіагностика донозологічних станів у підлітковому та юнацькому віці: Посібник для докторантів, аспірантів, пошукачів та лікарів. – Харків: Контраст, 2005. – 192 с.

8. Психодіагностичний опитувальник студента як метод оцінки донозологічних психічних станів у студентів. Інформ. лист МОЗ України № 138-2013 / В.О. Коробчанський, О.Г. Резніченко. – К., 2013. – 4 с.

В.А. Коробчанский, А.Г. Резниченко, О.В. Веремеенко

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ НА ОСНОВЕ ВНЕДРЕНИЯ ПРИНЦИПОВ МЕДИЦИНЫ ПОГРАНИЧНЫХ СОСТОЯНИЙ

По результатам натурного эксперимента авторами доказано, что внедрение в исследовательскую деятельность принципов медицины пограничных состояний, основанной на гигиенической донозологической диагностике и последующей коррекции функционального состояния организма, оптимизирует условия исследования и способствует объективизации полученных данных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что студенты ВМУЗ подвергаются сочетанному разнонаправленному влиянию условий жизнедеятельности. Конечной целью внедрения принципов медицины пограничных состояний является внедрение в практику здравоохранения комплекса саногенных, адаптогенных и режимно-организационных мероприятий по усовершенствованию функционального состояния, сохранению и укреплению здоровья студентов ВМУЗ.

Ключевые слова: медицина пограничных состояний, студенты-медики, психогигиена, донозологические состояния.

V.A. Korobchanskiy, A.G. Reznichenko, O.V. Veremijenko

HYGIENICAL ESTIMATION AND OPTIMIZATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF STUDENTS HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS ON BASIS OF INTRODUCTION PRINCIPLES OF MEDICINE FRONTIER STATES

On results a model experiment authors it is well-proven that introduction in research activity of principles of medicine boundary states, based on hygienical and prenozologic diagnostics and subsequent correction of the functional state of organism optimizes research terms of findings promotes. The got results testify that students of HMEE are under the influence of terms of vital functions. The ultimate goal of introduction of principles of medicine boundary states is introduction in practice of health protection of complex different measures on the improvement of the functional state, maintenance and strengthening health of students HMEE.

Key words: medicine of frontier states, students-physicians, psychohygiene, prenosological states.

Поступила 30.06.15

УДК 575.17-055.26-053.31(477.75)

И.П. Мещерякова

Харьковский национальный медицинский университет

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОДИЛЬНИЦ г. ЕВПАТОРИИ

Представлены результаты изучения характеристики беременности и родоразрешения женщин-родильниц, состояние здоровья новорожденных путем анализа истории родов за 1990, 1993, 2003 гг. Изучено влияние демографических признаков матери (возраст и национальность) на характеристики родоразрешения. Патологические беременности чаще наблюдались у женщин младше 20 лет, чем у женщин благоприятного возраста. Родоразрешения посредством кесарева сечения у женщин после 35 лет производились чаще, чем у женщин в возрасте от 20 до 35 лет. У славян наблюдалось повышенное количество патологических беременностей по сравнению с не славянами в 1993 г. С 1990 по 1993 г. процент здоровых детей уменьшился на 14 %. К 2003 г. процент здоровых детей увеличился, но не достиг уровня 1990 г. Демографические признаки матери не влияют на состояние здоровья новорожденного.

Ключевые слова: *сроки и способы родоразрешения, новорожденные, патология, демографические показатели матери.*

Здоровье населения определяется его экономическим и социальным положением, генетико-демографическими процессами в популяции, экологическими условиями жизни. Любые воздействия не только отражаются на состоянии здоровья, но и имеют отдаленные последствия, которые проявляются в изменениях генетической и демографической структур будущих поколений. Поэтому необходимость проведения генетико-демографического мониторинга различных регионов нашей страны несомненна. Одной из самых важных составляющих данной проблемы, от которой во многом зависит здоровье будущих поколений, является репродуктивное здоровье женщин [1]. Здоровье нации, в том числе и репродуктивное, ухудшается с каждым поколением [2, 3]. По официальным данным, нормально протекающие роды встречаются только у каждой третьей рожавшей женщины [4]. Процент родов, протекающих с различными осложнениями, повысился с 58,3 % в 1992 г. до 69 % в 2003 г. [5]. Частота кесарева сечения в Украине колеблется от 16 до 22 % всех родов [6]. Сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости новорожденных [7]. Исследованиями, выполненными в последние годы, показано, что на состояние репродуктивного здоровья влияет значительное чис-

ло факторов: экономических [8], экологических [9], демографических [10], биологических [11], социальных [12, 13]. Данная работа является продолжением медико-генетических исследований евпаторийской популяции [14, 15], охватывающих период с 1990 по 2003 г. и которые будут продолжены далее.

Цель исследования состояла в изучении медико-демографических характеристик женщин, родивших ребенка в г. Евпатории за период с 1990 по 2003 г. К медико-демографическим характеристикам родильниц были отнесены возраст, национальность, течение беременности и родов, состояние здоровья новорожденных.

Материал и методы. Сбор данных проводился в 2004 г. на базе родильного дома г. Евпатории. Выкопированы данные по архивным записям в истории родов и истории развития новорожденного. Всего проанализирована 2241 запись, из них за 1990 г. – 952, 1993 г. – 753, 2003 г. – 536. Получена информация: по матери – сведения о национальности, возрасте на момент рождения ребенка, образовании, месте жительства; по новорожденному – дата рождения, пол, масса и рост тела, состояние здоровья (болен, здоров), диагноз заболевания; информация о родах – ка-

© *И.П. Мещерякова, 2015*

кие по счету, сроки (своевременные, преждевременные, запоздалые), наличие патологии (патологические, непатологические), родоразрешение (самопроизвольное, посредством кесарева сечения). Статистический анализ данных проведен с использованием критериев t , F и χ^2 [16]. Эпидемиологические характеристики риска рассчитаны по методике [17].

Результаты и их обсуждение. Показано, что процент беременностей с патологическим течением (68–70 %) более чем в два раза превышает процент нормально протекающих беременностей (30–32 %). Роды были своевременными у 93,5 – 94,3 % рожениц; преждевременными – у 5,6–5,8 % и наблюдалась тенденция к уменьшению количества запоздалых родов. И хотя по методу родоразрешения преобладали самопроизвольные роды (89,9–95,0 %), доля операций кесарева сечения возросла с 7,8 % в 1990 г. до 10,1 % в 2003 г. Статистически значимых различий по данным характеристикам в изученные годы не выявлено.

Сроки и способы родоразрешения беременностей, протекающих с патологией, приведены в табл. 1. Выявлен достаточно вы-

Было изучено влияние демографических признаков матери (возраст и национальность) на характеристики родоразрешения (течение беременности, сроки и способ родоразрешения). В зависимости от возраста было сформировано три группы женщин: младше 20 лет, от 20 до 35 лет (репродуктивно благоприятный возраст) и старше 35 лет. Исследование родильниц (табл. 2) показало, что у женщин младше 20 лет патологические беременности наблюдались статистически значимее, чем у женщин благоприятного возраста ($p < 0,05$). Родоразрешения посредством операции кесарева сечения у женщин после 35 лет производились чаще, чем у женщин в возрасте от 20 до 35 лет ($p < 0,05$). Высокая частота кесарева сечения женщин данного возраста также подтверждена исследованием [6]. По срокам родоразрешения различий между группами не выявлено.

При анализе течения родов у женщин в зависимости от национальности матери (табл. 3) установлено повышенное количество патологических беременностей у славян по сравнению с не славянами в 1993 г. ($p < 0,001$). Достоверных различий по срокам и способам

Таблица 1. Распределение родоразрешений беременностей, протекающих с патологией

Характеристика родов	1990		1993		2003	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Сроки родоразрешения						
своевременные	590	90,91	482	92,34	343	91,71
преждевременные	52	8,01	39	7,47	31	8,29
запоздалые	7	1,08	1	0,19	0	0
Родоразрешение						
самопроизвольное	575	88,60	481	92,15	320	85,56
кесарево сечение	74	11,40	41	7,85	54	14,44
Статистические показатели по годам	Сроки родоразрешения: $\phi^2 = 0,01, K=0,07, df = 4, \chi^2 = 16,16, p < 0,01$; Способ родоразрешения: $\phi^2 = 0,01, K=0,1, df = 1, \chi^2 = 154,5, p < 0,101$					

сокий процент своевременных родоразрешений (91–92 %). Роды были преждевременными у 7,5–8,2 %. В 1990 г. родоразрешения переносимых беременностей составили 1 %, в 2003 г. таких беременностей не было. Процент самопроизвольного родоразрешения к 1993 г. незначительно увеличился, а к 2003 г. понизился. Родоразрешения операцией кесарева сечения в изученные годы составили от 7,9 до 14,4 %. Отмечены статистически значимые различия по изученным характеристикам.

родоразрешения во все изученные годы между родильницами разных национальностей не выявлено.

Исследованием установлено, что процент здоровых детей к 1993 г. снизился на 14 % по сравнению с 1990 г. ($p < 0,001$). К 2003 г. удельный вес здоровых детей увеличился на 4,35 %, $p < 0,001$ (табл. 4). Увеличение больных новорожденных за три года является проявлением накопленного груза популяции в более жестких условиях среды. За это время произошли резкие изменения в социально-эко-

Таблиця 2. Течение родов в зависимости от возраста женщины, %

Характеристика родов	Возраст женщин групп			t_{ϕ} 1-2	p	t_{ϕ} 2-3	p
	1 (n=342)	2 (n=1797)	3 (n=102)				
Течение беременности							
нормальное	26,9	32,4	28,4	2,03	<0,05	0,85	>0,05
патологическое	73,1	67,6	71,6	2,0	<0,05	0,84	>0,05
Сроки родоразрешения							
своевременные	94,4	94,4	91,2	–		1,23	>0,05
преждевременные	5,3	5,1	8,8	0,14	>0,05	1,44	>0,05
запоздалые	0,3	0,5	–	0,54	>0,05	–	
Родоразрешение							
самопроизвольное	95,6	92,4	81,4	2,3	<0,05	3,27	<0,05
кесарево сечение	4,4	7,6	18,6	2,3	<0,05	3,27	<0,05

Примечание. 1 – младше 20 лет; 2 – 20–35 лет; 3 – старше 35 лет; t_{ϕ} – с учетом поправки Бонферрони.

Таблиця 3. Течение родов у женщин в зависимости от национальности матери, %

Характеристика родов	1990			1993		
	славяне (n=865)	не славяне (n=87)	p	славяне (n=672)	не славяне (n=81)	p
Течение беременности						
нормальное	31,7	35,6	>0,05	29,1	48,4	<0,001
патологическое	68,3	64,4	>0,05	70,9	51,6	<0,001
Сроки родоразрешения						
своевременные	94,2	89,7	>0,05	94,5	96,3	>0,05
преждевременные	4,9	9,2	>0,05	5,4	3,7	>0,05
запоздалые	0,9	1,1	>0,05	0,1	–	
Родоразрешение						
самопроизвольное	91,9	94,3	>0,05	95,1	90,1	>0,05
кесарево сечение	8,1	5,7	>0,05	4,9	9,9	>0,05

Таблиця 4. Распределение новорожденных по состоянию здоровья по годам

Состояние здоровья	Здоровые		Больные	
	n	%	n	%
1990	797	83,72	155	16,28
1993	525	69,72	228	30,28
2003	397	74,07	139	25,93
Статистические показатели	$\phi^2=0,03$, $K=0,15$, $\chi^2 = 67,23$, $df= 2$, $p<0,001$			

номической сфере, и наиболее уязвимой в условиях кризиса здравоохранения оказалась данная группа. Снижение процента больных детей к 2003 г., возможно, связано с адаптацией данной популяции к новым условиям.

Результаты анализа влияния демографических признаков матери (возраст, национальность, место проживания, образование) на состояние здоровья новорожденного приведены в табл. 5.

Риск рождения детей с патологией у женщин после 35 лет увеличивается в 1,5 раза,

такое же значение риска и у юных матерей (14–18 лет). Полученные данные согласуются с результатами других исследований [3, 11]. У родителей с низким уровнем образования риск составляет 0,97. Анализ результатов нашего исследования показал, что состояние здоровья новорожденного не зависит от демографических показателей матери.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о том, что в настоящее время наблюдается увеличение частоты бере-

Таблиця 5. Влияние демографических показателей матери на состояние здоровья новорожденного

Признаки	Здоровые		Больные		Статистические показатели
	n	%	n	%	
Этническая принадлежность					$df=1$ $\chi^2=1,83$ $p>0,05$
славяне	1185	70,12	342	20,24	
не славяне	134	7,93	29	1,72	
Возраст матери, лет					$\phi^2=0$ $K=0$
< 20	257	11,47	85	3,79	
20–35	1391	62,07	406	18,12	
> 35	71	3,17	31	1,38	
Образование					$df=1$ $\chi^2=1,67$ $p>0,05$
высшее	698	31,15	201	8,97	
среднее	1022	45,60	320	14,28	
Место жительства					$\phi^2=0$ $K=0$
город	1204	53,73	357	15,93	
поселок	335	14,95	112	4,99	
деревня	182	8,12	51	2,28	

менностей, протекающих с патологией и родоразрешения посредством операции кесарева сечения.

Выводы

Полученные нами результаты подтверждают, что возраст роженицы влияет на течение беременности и способы родоразрешения: у женщин младше 20 лет патологические беременности наблюдались чаще (73 %), чем у женщин благоприятного репродуктивного возраста (68 %). Родоразрешения посредством операции кесарева сечения чаще производились у женщин после 35

лет (19 %) по сравнению с женщинами до 35 лет (8 %).

Адаптивность евпаторийской популяции снижается, так как наблюдается уменьшение процента здоровых детей. Снижение адаптивности может привести к росту генетического и фенотипического груза популяции. Состояние здоровья новорожденного не зависит от демографических признаков матери (национальности, места проживания, уровня образования). Однако риск рождения детей с патологией у женщин после 35 лет увеличивается в 1,5 раза, такое же значение риска и у юных матерей (14–18 лет).

Литература

1. Генфонд і здоров'я: відтворення населення України / А.М. Сердюк, О.І. Тимченко, Н.В. Брезницька та ін. / під ред. А.М. Сердюка, О.І. Тимченко. – К.: МВЦ Медінформ, 2006. – 272 с.
2. Авраменко Н.В. Аспекти репродуктивного здоров'я населення України / Н.В. Авраменко, Д.Е. Барковский // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 71–73.
3. Иванов И.И. Репродуктивное здоровье у девочек пубертатного возраста / И.И. Иванов, Е.С. Черняева, Е.В. Попова // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, № 1 (45). – С. 28–31.
4. Слабкий Г.О. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива умова реорганізації системи акушерсько-гінекологічної допомоги / Г.О. Слабкий, Г.Д. Сидорко, Б.А. Успенський // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 121–124.
5. Жилка Н.Я. Соціально-економічні та медичні проблеми репродуктивного здоров'я (огляд літератури) / Н.Я. Жилка // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2003. – № 4. – С. 24–29.
6. Пирогова В.И. Оперативное родоразрешение / В.И. Пирогова // Здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 18–20.
7. Лук'янова О.М. Медико-соціальні аспекти збереження здоров'я дітей, забезпечення їхнього гармонійного фізичного та інтелектуального розвитку / О.М. Лук'янова // Журнал АМН України. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 408–415.

8. *Нагорна А.М.* Соціально-економічні детермінанти здоров'я населення України (огляд літератури і власних досліджень) / А.М. Нагорна // Журнал АМН України. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 325–345.
9. *Веропотвелян П.Н.* Репродуктивное здоровье девушек-подростков, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды Кривбасса / П.Н. Веропотвелян, С.В. Арсентьева, Н.П. Веропотвелян, О.Н. и др. // Жіночий лікар – 2009. – № 1 – С. 40–43.
10. *Веропотвелян М.П.* Медико-біологічні та соціально-демографічні фактори невиношування вагітності / М.П. Веропотвелян, С.А. Стрелкова, П.М. Веропотвелян та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1996. – № 1. – С. 59–62.
11. *Козодой А.В.* Медико-социальные аспекты беременности у женщин старше 40 лет / А.В. Козодой // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 3. – С. 107–109.
12. *Моїсеєнко Р.О.* Медико-соціальні фактори гінекологічної патології та репродуктивної системи у дівчаток підлітків / Р.О. Моїсеєнко, П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 6. – С. 99–102.
13. *Могеладзе Н.О.* Физиологические механизмы адаптации репродуктивной функции женщин при изменениях качества жизни населения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.О. Могеладзе. – Курган, 2013. – 24 с.
14. *Атраментова Л.А.* Генетико-демографические параметры брачной структуры Евпаторийской популяции / Л.А. Атраментова, И.П. Мещерякова // Генетика. – 2007. – Т. 43, № 3. – С. 400–408.
15. *Атраментова Л.А.* Репродуктивные характеристики и индекс Кроу в различных группах населения Евпатории / Л.А. Атраментова, И.П. Мещерякова, О. В. Филиппова // Генетика. – 2013. – Т. 49, № 11. – С. 1398–1406.
16. *Armitage P.* Statistical methods in medical research. 3rd ed. / P. Armitage, G. Berry. – Blackwell Sci. Publ., 1994. – 620 p.
17. *Подольная М.А.* Показатели и методика расчета эпидемиологических характеристик риска / М.А. Подольная, Б.А. Кобринский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С. 52 – 54.

І.П. Мещерякова

МЕДИКО-ДЕМОГРАФІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОДІЛЕЙ м. ЄВПАТОРІЇ

Представлені результати вивчення характеристики вагітності і розродження жінок-породілей, стан здоров'я новонароджених шляхом аналізу історії пологів за 1990, 1993, 2003 рр. Вивчено вплив демографічних ознак матері (вік і національність) на характеристики розродження. Патологічні вагітності частіше спостерігалися у жінок молодше 20 років, чим у жінок сприятливого віку. Розродження за допомогою операції кесарева розтину у жінок після 35 років вироблялися частіше, ніж жінкам у віці від 20 до 35 років. У слов'ян спостерігалася підвищена кількість патологічних вагітностей в порівнянні з неслов'янами в 1993 р. З 1990 по 1993 р. відсоток здорових дітей зменшився на 14 %. До 2003 р. відсоток здорових дітей збільшився, але не досяг рівня 1990 р. Демографічні ознаки матері не впливають на стан здоров'я новонародженого.

Ключові слова: терміни і способи розродження, новонароджені, патологія, демографічні показники матері.

І.Р. Meshcheryakova

MEDICAL DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PUERPERAS IN YEUPATORIA

The results of researching pregnancy and delivery in women-puerperal characteristics and health condition of newborns, which were obtained with the help of childbirth history analysis during 1990, 1993, 2003, were presented in this article. Differences of pregnancy course characteristics and delivery (term and way) in women weren't found. The influence of the mother's demographic characteristics (age and nationality) on delivery characteristics was studied. Women younger 20 had a pathological pregnancy more often than women in favorable age. Delivery by cesarian section with women after 35 was made more often than with women aged from 20 to 35. There was an increased quantity of pathological pregnancies with the Slavs comparing with non-Slavic ethnic groups in 1993. The percentage of healthy children decreased by 14% from 1990 to 1993. This measure increased in 2003, but didn't reach the level of 1990. The mother's demographic characteristics don't influence the health condition of a newborn.

Key words: pregnancy, terms and ways of delivery, newborn, pathology, mother's demographic characteristics.

Поступила 03.06.15

УДК 504.05 (477.74) (1-22)

В.Л. Михайленко, Л.І. Данильченко, Н.О. Рекрутюк

Одеський національний медичний університет

СТАН ЕКОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ СІЛЬСЬКИХ РАЙОНІВ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Оцінювали рівень еколого-гігієнічної безпеки сільських районів Одеської області. Встановили, що в Одеській області найчастіше зустрічається перевищення чинних нормативів щодо вмісту в ґрунті солей свинцю, міді й цинку. Найнижчішим рівнем токсикологічної безпеки відрізняються ґрунти Іванівського, Біляївського, Ізмаїльського, Савранського, Тарутинського та Овідіопольського районів. Зроблено висновок про необхідність перегляду існуючої системи моніторингу довкілля Одеської області з урахуванням соціально-економічних і природно-географічних особливостей окремих районів.

Ключові слова: екологічна безпека, сільські райони, довкілля, повітря, ґрунт, вода.

Особливість природного ресурсу Одеської області полягає в наявності величезного, різноманітного курортного потенціалу, а саме сприятливого клімату, моря, лікувальних грязей та ропи лиманів, піщаних пляжів, мінеральних вод [1].

Ґрунти є основними джерелами продовольства та енергії, вони забезпечують потребу рослин у водному і азотному харчуванні, будучи найважливішим компонентом їх фотосинтетичної діяльності; водні ресурси області використовуються у водопостачанні населених пунктів, зрошенні полів, як джерела енергії, в промислових цілях. Великі річки використовуються в судноплавстві, на них побудовані великі водосховища, які також забезпечують екологічне благополуччя тваринного і рослинного світу [2, 3].

Погіршення сучасного стану навколишнього природного середовища, деградація природно-ресурсного потенціалу і загострення екологічної ситуації викликає необхідність розгляду можливих шляхів і механізмів забезпечення ресурсно-екологічної безпеки як однієї зі складових національної безпеки [4–7].

Метою даного дослідження були аналіз і оцінка стану екологічної безпеки сільських

районів Одеської області та визначення зон негативного впливу на навколишнє середовище.

Результати та їх обговорення. Нами протягом 2009 р. було досліджено на санітарно-хімічні показники 676 проб води. Не відповідало нормативним вимогам 163 проби, що становить 21,49 % і на 2,5 % вище у порівнянні з 2008 р. (18,9 %). В 2010 р. кількість нестандартних проб зросла до 25,0 % (таблиця).

На мікробіологічні показники досліджено 419 проб, при цьому не відповідало нормативним вимогам 180 проб, що становить 42,9 % і на 13,6 % вище у порівнянні з попереднім роком, але нижче значень, отриманих у 2010 р. Із загальної кількості досліджених проб перевищення санітарних норм з утримання лактопозитивної кишкової палички (індекс ЛКП) виявлено в 166 пробах (39,6 %), збудники інфекційних захворювань виявлені в 20 пробах (4,7 %), яйця гельмінтів – у 3 пробах.

Наші спостереження свідчать про наявність стійкої тенденції до погіршення стану водопостачання та підвищення ризику щодо здоров'я населення районів.

У переважній більшості районів регулярно реєструються перевищення ГДК ніт-

Динаміка виявлення нестандартних проб питної води, %

Проби	2008	2009	2010
Нестандартні за санітарно-мікробіологічними показниками	29,3	42,9	44,2
Нестандартні за санітарно-хімічними показниками	18,9	21,49	25,0

© В.Л. Михайленко, Л.І. Данильченко, Н.О. Рекрутюк, 2015

ратів у воді підземних джерел питного водопостачання. В окремих районах області концентрації нітратів у питній воді складають у середньому $(39,1 \pm 2,3)$ мг/дм³, тобто близько 25 % проб перевищує рівень 50 мг/м³. Це дозволяє розглядати міжпластові води як основну альтернативу існуючим джерелам водопостачання, найбільш схильних до забруднення нітратами.

Земельні ресурси Одеської області – 3331,3 тис. гектарів – мають надзвичайно високий рівень освоєння.

Найбільшою є питома вага земель сільськогосподарського призначення – 2661,8 тис. гектарів (79,9 %), із них рілля – 2068,6 тис. гектарів. У структурі земель сільськогосподарські угіддя займають 77,9 %, у тому числі рілля – 62,1 %.

У 2010 р. в області використано 473486 центнерів мінеральних, 210417 тонн органічних добрив і 1089 тонн пестицидів номенклатурою 260 найменувань.

У загальній масі використаних пестицидів мідьмісні препарати становили близько 8 %, препарати на основі ацетохлору – 13 %, на основі 2,4-Д – 11,4 %, діметоат – близько 3 %. Співвідношення між різними класами пестицидів та їх загальна кількість в різних районах області визначалися переважно спеціалізацією об'єктів агропромислового комплексу. Пестицидне навантаження на 1 гектар сільськогосподарських угідь дослідної зони становило до 4,9 кг/га, при цьому в південних районах, обраних у якості контрольних, воно коливалося в діапазоні 0,70–1,07 кг/га, а в

північних – не перевищувало 0,32 кг/га. В середньому пестицидне навантаження в дослідних районах перевищувало таке в контрольних у 2,5 раза (рис. 1).

Утилізація і знешкодження радіоактивних відходів на території області не впроваджується, тому що Одеський міжобласний спецкомбінат Українського державного об'єднання «Радон» не має відповідних технологій та використовує лише технологію захоронення радіоактивних відходів у приповерхневих сховищах, а в останній час перейшов на технологію тимчасового зберігання радіоактивних відходів. Рідкі радіоактивні відходи, що зберігаються на спецкомбінаті, заплановано перевести у тверду фазу, для чого були передбачені кошти на відповідні заходи регіональної програми захисту населення від впливу іонізуючого випромінювання.

Таким чином, рівень еколого-гігієнічної безпеки в Одеській області може бути охарактеризований як задовільний. Тим не менш, на території області є ряд геохімічних аномалій, віднесених до зон геологічних розломів або інтенсивного застосування агротехнологій.

Найбільш важливими еколого-гігієнічними аномаліями Одеської області є геолого-геофізичні (Балтська, Саврансько-Любашівська, Іванівська магнітно-гравітаційні аномалії; зони Одеського розлому, ЧаDIRлунгського та Болградського насувів); радіохімічні і геохімічні аномалії (Північна і Південна), території з інтенсивним забрудненням підземних вод отрутохімікатами і мінеральними

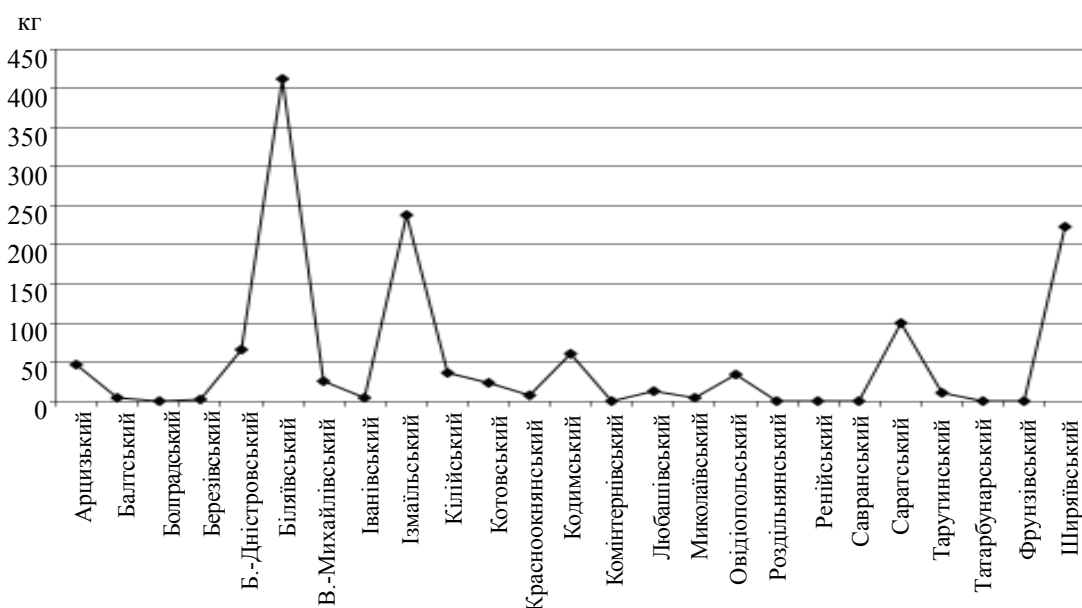


Рис. 1. Розподіл маси непридатних і заборонених для використання пестицидів у межах області

добривами, а також ландшафтно-геохімічні аномалії сільськогосподарських техноценозів. Найбільша кількість геохімічних аномалій припадає на південно-західні райони області. У цьому ж регіоні Одеської області відзначено існування точкових і площинних аномалій з утримання окремих важких металів і радіоактивних ізотопів у підземних водних джерелах. Існування даних точкових природних геохімічних аномалій обумовлено гідрогеологічними особливостями вапняків новоросійського ярусу і алювіальних пісків середньовірного плейстоцену.

Встановлено, що в Одеській області найбільш часто зустрічаються перевищення діючих нормативів за вмістом у ґрунті солей свинцю (до 105 мг/кг), міді (до 1,0 мг/кг) та цинку (до 8,8 мг/кг). Найбільш низький рівень токсикологічної безпеки ґрунту в районах, де агротехнологічний цикл передбачає зрошуване землеробство (рис. 2).

(1155,5±23,2) мг/кг, по моркві – до (532,1±22,2) мг/кг, по капусті – до (654,0±23,3) мг/кг.

Проведені дослідження свідчать про необхідність перегляду існуючої системи моніторингу довкілля Одеської області з урахуванням соціально-економічних і природно-географічних особливостей окремих районів.

Висновки

1. Стан навколишнього середовища Одеської області є задовільним: у переважній більшості районів регулярно реєструються перевищення ГДК нітратів у воді підземних джерел питного водопостачання, а також часто зустрічаються перевищення за діючими нормативами вмісту в ґрунті солей свинцю, міді та цинку.

2. Зонами негативного впливу навколишнього середовища на стан здоров'я населення регіону є геолого-геофізичні аномалії (Балтська, Саврансько-Любашівська, Іванівсь-



Рис. 2. Райони підвищеного ризику Одеської області (відмічені темним фоном)

Встановлено також, що частота перевищення вмісту нітратів в овочевій і баштанній продукції сільгосп підприємств у 2000–2014 рр. не перевищувала 6 %, але у весняний період в ранній овочевій продукції вміст нітратів у більшості випадків перевищував ГДК: по буряках – до (1463,4±80,4) мг/кг, по картоплі – до (285,3±12,3) мг/кг, по зеленому луку – до (544,2±12,8) мг/кг, по редису – до

ка магнітно-гравітаційні аномалії; зони Одеського розлому, ЧаDIRлунгського і Болградського насувів); радіохімічні і геохімічні аномалії (Північна і Південна), території з інтенсивним забрудненням підземних вод отрутохімікатами і мінеральними добривами, а також ландшафтно-геохімічні аномалії сільськогосподарських техноценозів.

Література

1. Гігієнічне дослідження територіальних відмінностей соціально-економічної і демографічної ситуації в регіонах України з різним рівнем техногенного навантаження на довкілля / С.В. Грищенко, А.О. Мустафіна, М.В. Охотнікова, Р.С. Свестун // Гігієна населених місць. – 2011. – № 58. – С. 356–360.
2. Грузева Т.С. Вплив екологічних чинників на формування глобального тягаря хвороб / Т.С. Грузева // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2010. – № 27. – С. 167–168.
3. Засорин Б.В. Влияние факторов окружающей среды на иммунологическую резистентность организма / Б.В. Засорин, Л.С. Ермуханова // Гигиена и санитария. – 2012. – № 3. – С. 8–9.
4. Засипка Л.Г. Еколого-гігієнічна безпека ґрунту в Одеській області / Л.Г. Засипка, А.М. Кільдишова, Л.В. Болотнікова // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2009. – № 1 (15). – С. 145–149.
5. Омарова З.М. Влияние пестицидов на здоровье детей / З.М. Омарова, И.М. Османов // Детская больница. – 2011. – № 3. – С. 56–59.
6. Особливості метаболізму мікроелементів в організмі населення, що проживає в різних еколого-гігієнічних умовах / В.В. Бабієнко, О.В. Колоденко, Т.О. Слісаренко, Е.І. Кострицький // Тези доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України» (до 120-річчя з дня народження академіка О.М. Марзєєва). – 2003. – Вип. 5. – С. 36–37.
7. Batzias F.A. A knowledge-based approach to environmental biomonitoring / F.A. Batzias, C.G. Siontorou // Environ. Monit. Assess. – 2006. – Vol. 123, № 1–3. – P. 167–197.

В.Л. Михайленко, Л.І. Данильченко, Н.А. Рекрутюк

СОСТОЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СЕЛЬСКИХ РАЙОНОВ ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ

Оценивали уровень эколого-гигиенической безопасности сельских районов Одесской области. Установили, что в Одесской области наиболее часто встречаются превышения действующих нормативов по содержанию в почве солей свинца, меди и цинка. Наиболее низким уровнем токсикологической безопасности почвы отличаются Ивановский, Беляевский, Измаильский, Савранский, Тарутинский и Овидиопольский районы. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра существующей системы мониторинга окружающей среды Одесской области с учетом социально-экономических и природно-географических особенностей отдельных районов.

Ключевые слова: экологическая безопасность, сельские районы, окружающая среда, воздух, грунт, вода.

V.L. Mykhaylenko, L.I. Danylchenko, N.A. Rekrutiuk

THE STATE OF ENVIRONMENTAL SAFETY IN RURAL AREAS OF ODESSA REGION

The study was aimed to provide complex assessment of the environmental hygienic safety of rural areas in Odessa region. There was stated that the most frequent exceeds of the hygienic standards are associated with the soil pollution with salts of lead, copper and zinc. The lowest level of toxicological safety of soil was determined in Ivanovsky, Belyayevsky, Izmailsky, Savransky, Tarutinsky and Ovidiopilsky districts. Conducted researches are evident for the necessity of the revision and updating the current system of the environmental monitoring of soils in Odessa region. This revision should be provided with the considerations on the social economical and environmental geographic peculiarities of the various districts.

Key words: environmental safety, rural areas, environment, air, soil, water.

Поступила 26.08.15

УДК [616.33-002+616.342-002]-082.8

О.М. Очердько, Н.М. Кізлова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОГРАМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Панельним дизайном обстежено 400 пацієнтів з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки. Рандомізовано здійснювалось призначення програми реабілітації 220 хворим з першим в житті епізодом госпіталізації й наступним чотирирічним моніторингом. Основною результуючою ознакою була динаміка наступної госпіталізації в денний стаціонар. Зниження ризику наступної госпіталізації на 23 % розцінювалось як ефективність призначеної програми реабілітації. Аналіз даних здійснювався на основі МСМС семплера Гіббса за семипараметричною моделлю пропорційних ризиків Кокса. Відносно низька ефективність реабілітації при виразках обумовлена, на нашу думку, низьким комплаєнсом пацієнтів. Саме тому програму реабілітації доцільно розпочинати ще на стаціонарному етапі. Додаткова кількість днів тривалості періодів між госпіталізаціями до наступної госпіталізації, яку забезпечує призначення програми реабілітації, склала 39.

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, програма реабілітації, денний стаціонар.

У загальній структурі захворювань органів травлення провідне місце займає патологія шлунка і дванадцятипалої кишки. В Україні зареєстровано близько 5 млн чоловік, хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки. Виразки дванадцятипалої кишки зустрічаються у 4 рази частіше, ніж виразки шлунка. Слід зазначити, що ці хвороби викликають тривалу тимчасову непрацездатність, нерідко призводять до інвалідності, уражають людей у найбільш працездатному віці – від 20 до 50 років, тому ця проблема є не тільки медичною, але й соціальною.

Дані літератури свідчать, що в останні роки широко використовується етапне лікування й реабілітація хворих на виразкову хворобу [1, 2]. Незважаючи на використання сучасних методів противиразкової терапії, питання медичної реабілітації пацієнтів з гастродуоденальними виразками залишаються досить актуальними. Це пов'язано зі збереженням високого відсотка рецидиву захворювання і незадовільних результатів консервативного лікування хворих з вказаною патологією. Рівень медико-соціальної реабілітації пацієнтів з виразковою хворобою зали-

шається на низькому рівні. Це змушує шукати шляхи покращення результатів лікування даної категорії хворих з виразковою хворобою [2, 3].

Метою даного дослідження було вивчення ефективності призначеної програми реабілітації при виразковій хворобі з першим в житті епізодом госпіталізації за чотирирічним профілем.

Матеріал і методи. Використано панельний масив, який включав усі випадки госпіталізації хворих з виразковою хворобою (всього 400 пацієнтів). Програма реабілітації була призначена 220 пацієнтам гастроентерологічного денного стаціонара у м. Вінниці з першим в житті епізодом госпіталізації й наступним чотирирічним моніторингом. Програма реабілітації розроблена з урахуванням психометричного аналізу. Ефективність призначення програми оцінювали за ризиком повторної госпіталізації, а саме клінічним виміром була тривалість періоду до повторної госпіталізації. Аналіз даних здійснювали за семипараметричною моделлю пропорційних ризиків Кокса [4].

Параметри моделей розраховували згідно з даними [5].

© О.М. Очердько, Н.М. Кізлова, 2015

Результати та їх обговорення. Всього програма реабілітації включає 10 шкал, а саме медикаментозне лікування, модифікацію дієти, курацію пацієнтів з надмірною масою, нестероїдні протизапальні (НПЗП) гастропатії, шкідливі звички (тютюнопаління та вживання алкоголю), наявність у пацієнтів артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), корекцію симптомів депресії та тривоги. Кожна шкала складається із змісту, мети, наявних рекомендацій, контрольних точок та оцінки результатів за допомогою щоденника, опитувальників. Зміст шкал продиктований комплексним підходом до реабілітації. Динамічний контроль здійснюється на основі контрольних точок, які організовані так, щоб оптимізувати кількість і періодичність звернень до сімейного лікаря. Разом з тим, дана програма дає можливість узагальнено оцінити стан хворого, наскільки ретельно пацієнт виконує і дотримується рекомендацій лікаря, та динаміку захворювання.

Моніторинг пацієнтів включає госпітальний і післягоспітальний етапи. На госпітальному етапі оцінюється стан пацієнта, призначається фармакологічне лікування, визначаються фактори ризику. Лікар проводить верифікацію діагнозу, призначає етіотропне лікування відповідно до протоколів надання допомоги хворим на пептичну виразку, затверджених МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271, положень Маастрихського консенсусу 4 2010 р. [6–8]. Здійснюється контроль прийому хворим фармакологічних засобів (по мірі необхідності посилюється медикаментозне лікування), виконання діагностичних процедур.

Дієтотерапія підбирається на індивідуальній основі з першого дня госпіталізації, направлена на загоєння виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, профілактику загострень і ускладнень на післягоспітальному етапі [6, 7]. Для пацієнтів з надмірною масою тіла, гіпертонічною хворобою (ГХ), цукровим діабетом (ЦД) складається індивідуальний план дієти, поведінки, розробляються моделі виховання харчових звичок, у тому числі зміна способу приготування їжі, поступове зниження енергетичної цінності раціону під контролем маси та оцінки індексу маси тіла. Встановлюються коротко- та довгострокові цілі зниження маси тіла, рекомендовані пацієнту та пов'язані з факторами ризику. На всіх етапах лікування рекомендується поступове збільшення фізичної активності. Хворі з АГ

консультуються кардіологом, проводиться медикаментозна корекція. Пацієнти навчаються оцінювати показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень. При наявності ЦД призначається консультація ендокринолога, здійснюється навчання контролю рівня цукру та його оцінки. Основні форми ЛФК, які застосовуються на стаціонарному етапі фізичної реабілітації – це ранішня гігієнічна гімнастика, лікувальна гімнастика, самостійні заняття, прогулянки на свіжому повітрі, лікувальна ходьба [2, 7]. Вказані заходи сприяють швидшому одужанню і поліпшенню психоемоційного стану хворих.

Нестероїдні протизапальні захворювання – гастропатії – основний фактор ризику розвитку виразкової хвороби. Стратегія ведення даної групи пацієнтів включає повне припинення прийому нестероїдних протизапальних лікарських засобів; продовження прийому препаратів, якщо їх відміна неможлива, і одночасне лікування виразок та/або ерозій відповідно до стандартів лікування, проведення профілактичного лікування для попередження виразкоутворення [7]. На госпітальному етапі хворого навчають оцінювати ризик медикаментозної терапії нестероїдних протизапальних захворювань.

Оцінка наявності шкідливих звичок у пацієнта проводиться під час його перебування в стаціонарі і відбувається із використанням опитувальника CAGE (прихована пристрасть до алкоголю), тест Фагерстрема визначає ступінь тютюнової залежності. Даній групі хворих проводиться мотиваційне консультування, надаються рекомендації. Динамічне спостереження за даною когортою хворих відбувається і на післягоспітальному етапі сімейним лікарем.

Велике значення в розвитку виразкової хвороби має нервово-психічний чинник. Для оцінки вираженості симптомів тривоги та депресії використовували шкалу HADS. В залежності від вираженості симптомів відбувається підбір дієтотерапії, фізичної активності, підбір психогенної терапії і медикаментозної, за наявності показів проводиться консультація психотерапевтом. Активне динамічне спостереження за даною когортою хворих проводиться на післягоспітальному етапі лікарем загальної практики сімейної медицини.

Лікар стаціонара також навчає пацієнта вести щоденник самоконтролю. На післягоспітальному етапі спостереження за хворим

здійснює сімейний лікар. Важливим моментом програми реабілітації є самоконтроль, який здійснюється завдяки веденню щоденника пацієнта. Мета ведення щоденника полягає в тому, щоб навчити хворого бути уважним до виконання фармакологічної терапії та контролювати ступінь виконання рекомендацій лікаря (щоденно): на госпітальному етапі – під спостереженням лікаря стаціонара, на післягоспітальному – самоконтроль і динамічне спостереження лікарем загальної практики та сімейної медицини через кожні 14 днів. Щоденно відображається дотримання дієтичних модифікацій індивідуального плану дієти. Щоденник дає змогу оцінити як на госпітальному, так і післягоспітальному етапі дієтичний вміст харчових речовин, розглядати проблеми харчової поведінки. Контроль маси фіксується щотижня, індекс маси тіла фіксується щомісяця. Показники оцінюються сімейним лікарем.

Програмою забезпечується модифікація способу життя, що включає щоденну фізичну активність, відмову від вживання алкоголю та тютюнопаління. Якщо у пацієнта є виражена готовність змінитись, у щоденнику самоконтролю робляться відмітки. Спостереження сімейним лікарем здійснюється щомісяця у разі відмови від паління та кожні два тижні при відмові від алкоголю. Проводиться оцінка очікуваних загроз методом тестування, визначаються оптимальні сценарії для попередження рецидиву навичок.

Оцінка психологічних факторів, що можуть перешкоджати успішному лікуванню та впливати на працездатність, продовжується і на післягоспітальному етапі сімейним лікарем за допомогою шкали HADS. Ведення щоденника передбачає щоденний контроль за основними життєвими показниками пацієнтів, що знаходяться в групі ризику через вірогідність ускладнень. На етапі госпіталізації лікуючий лікар навчає пацієнта з виявленим ЦД, ГХ бути уважним до наступних показників: рівня цукру крові, холестерину, АТ, ЧСС. В післягоспітальному періоді хворий самостійно фіксує показники та вміє їх оцінити. Оцінка і корекція лікування (у разі потреби) здійснюється сімейним лікарем під час візитів.

Одним із важливих тригерних факторів виразки шлунка та дванадцятипалої кишки є безконтрольний прийом нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Тому в щоденнику передбачений щоденний контроль

пацієнтом застосування даної групи препаратів. Контроль здійснює лікар, а після виписування із стаціонара сімейний лікар під час візитів пацієнта.

Ефективність лікувального процесу, досягнення клініко-ендоскопічної ремісії є основною метою запропонованої програми [2, 9]. Діагностичні процедури, оцінка клінічних симптомів (відповідно до протоколів надання допомоги хворим гастроентерологічного профілю) на госпітальному етапі проводяться лікарем стаціонара щоденно. В післягоспітальний період контроль фіброгастроденоскопії з біопсією при виразковій хворобі шлунка проводиться через 30 і 60 днів лікарем ендоскопістом, через 10 днів контроль кислотосупресивної терапії з виконанням інтрагастрального рН-моніторингу. Контроль ерадикації *H. pylori* при НР(+) виразках проводиться через 45 днів під час візиту до гастроентеролога. Важливим є розуміння хворого вимог до кожного етапу реабілітації та лікування, уміння оцінити динаміку перебігу основного та супутніх захворювань, вплив тригерних факторів на стан здоров'я, вчасне звертання за медичною допомогою.

Із центилів апостеріорних розподілів оцінок параметра бета впливає достовірний ефект програми реабілітації, так як 0 знаходиться поза межами 95%-вого інтервалу $[-0,517; -0,002]$ з медіанним значенням $-0,256$. Відносний ризик призначення програми реабілітації становить $\exp(-0,256) = 0,774$. Тобто ризик наступної госпіталізації внаслідок призначення ПР у середньому зменшується на 23 %.

Із включених у модель індивідуальних характеристик пацієнтів гранично достовірний вплив на тривалість періодів між госпіталізаціями мали лише кількість звернень до гастроентеролога після виписування із стаціонара (медіана ефекту складала 0,010 з 95%-вим інтервалом довіри від $-0,291$ до $0,303$) та діагноз з медіанним значенням ефекту 0,431 з 95%-вим інтервалом від $-0,033$ до $0,865$, а саме регулярні звернення до спеціаліста обумовлюють більш вчасну і обґрунтовану госпіталізацію пацієнта. Також регулярність контакту є прокси до комплаєнсу, а отже, уваги пацієнта до свого здоров'я і можливостей (наприклад, часу) до його збереження. Найбільш важкий діагноз виразка шлунка порівняно з менш важкими логічно збільшував ризик повторної госпіталізації.

Встановлено, що більша виживаність у експериментальній когорти. Інтегральна різ-

ниця на пацієнта склала 39 днів. Це та додаткова кількість днів до наступної госпіталізації, яку забезпечує призначення програми реабілітації. Тобто ефект програми реабілітації очевидний.

Висновки

1. Медична реабілітації внаслідок виразкової хвороби повинна проводитись комплексно з урахуванням провідних патогенетичних чинників і з використанням сучасних підходів до надання медичної допомоги цій категорії пацієнтів.

2. Низька ефективність реабілітації при виразках обумовлена низьким комплаєнсом пацієнтів. Саме тому програми реабілітації доцільно розпочинати ще на стаціонарному етапі.

Література

1. *Ткач С.М.* Современные подходы к лечению язвенной болезни / С.М. Ткач, А.П. Николаева // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 2 (10). – С. 5–7.
2. *Петров В.П.* Эффективность консервативного и хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В.П. Петров, В.В. Осипов // Российск. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2003. – № 5. – С. 14–18.
3. *Березницький Я.С.* До питання спадкоємності між терапевтами та хірургами в лікуванні виразкової хвороби / Я.С. Березницький, Ю.М. Степанов, М.Б. Щербиніна // Хірургія України. – 2004. – № 2 (10). – С. 16–20.
4. *Therneau T.M.* Penalized survival models and frailty / T.M. Therneau, P.M. Grambsch, V.S. Pankratz // J. Computational and Graphical Statistics. – 2003. – Vol. 12. – P. 156–175.
5. *Duchateau L.* The Frailty Model / L. Duchateau, P. Janssen. – New York: Springer, 2008.
6. *Маев И.В.* Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Лечащий врач. – 2003. – № 5. – С. 4–8.
7. *Передерий В.Г.* Как вылечить хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки и предупредить рак желудка. В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту: Монография / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский. – Луганск: ОАО ЛОТ, 2005. – 315 с.
8. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271. Протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія».

Е.М. Очердько, Н.М. Кизлова

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ОБОСНОВАННЯ ПРОГРАМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ БОЛЬНИХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Панельним дизайном обстежено 400 пацієнтів з язвою желудка и двенадцатиперстной кишки. Рандомизовано здійснювалось призначення програми реабілітації 220 больним с первым в жизни эпизодом госпитализации и последующим четырехлетним мониторингом. Основними результирующими признаками были динамика следующей госпитализации в дневной стационар. Снижение риска последующей госпитализации на 23 % расценивалось как эффективность назначенной программы реабилитации. Анализ данных осуществлялся на основе МСМС саплера Гиббса по семипараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Относительно низкая эффективность реабилитации при язвах обусловлена, по нашему мнению, низким комплаєнсом пацієнтів. Именно поэтому программу реабилитации целесообразно начинать еще на стационарном этапе. Дополнительное количество дней продолжительности периода между госпитализациями до следующей госпитализации, которую обеспечивает назначение программы реабилитации, 39.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, программа реабилитации, дневной стационар.

O.M. Ocheredko, N.M. Kizlova

MEDICO-SOCIAL SUBSTANTIATION TO REHABILITATION PROGRAM OF PATIENTS WITH GASTRIC AND DUODENAL ULCERS

We examined 400 patients with ulcer or erosion of the stomach and duodenum by the panel design. Assignment was carried out randomly. 220 patients altogether constituted experimental cohort with subsequent four-year monitoring. The response variable was expressed as terms to recurrent hospitalization in day care department. Observed 23% reduction in the risk of recurrent hospitalization was regarded as efficiency of rehabilitation program. Data analysis exploited Gibbs sampler solution of semiparametric Cox proportional hazards model. Parameters estimation proceeded by WinBUGS. Relatively low efficiency of rehabilitation in ulcer patients was due to lower compliance of these patients. That is why it is advisable to start program administration early in hospital staying. The study confirms the significant reduction in the risk of hospitalization due to rehabilitation administration by 23%. This renders additional 39 days until recurrent hospitalization.

Key words: *gastric and duodenal ulcer, rehabilitation program, gastroenterological day care department.*

Поступила 03.06.15

УДК 613.865-057.875

*О.Г. Резніченко**Харківський національний медичний університет***ПСИХОГІГІЄНИЧНА КОРЕКЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
СТУДЕНТІВ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ**

Наведені результати досліджень із впровадження в практичну діяльність комплексу психофізіологічної корекції функціонального стану студентів вищого медичного навчального закладу, що складається з психодіагностичного обстеження, дослідження умов життєдіяльності студентів, впровадження заходів групової та індивідуальної профілактики.

Ключові слова: *студенти-медики, донозологічний стан, психопрофілактика, спосіб життя.*

Введення в процес вищої освіти у 2004 р. якісно нової методології його організації (європейської кредитно-модульної трансферної системи) обумовило необхідність проведення психогігієнічної експертизи, метою якої було визначення адекватності нової освітньої системи до функціональних можливостей студентів вищих медичних навчальних закладів (ВМНЗ) [1–3]. Виходячи з цього, ми провели дослідження умов навчання студентів та їх стану.

Виявилося, що студенти ВМНЗ отримують освіту переважно за сприятливих умов навчання. Так, гігієнічним вимогам відповідають 81,00–91,34 % навчальних місць. Навчання студентів проходить переважно за умов сприятливого психологічного мікроклімату [(93,52±3,98)% респондентів оцінили його як оптимальний], дотримання вимог особистої гігієни, здорового способу життя [(77,91±4,52)% респондентів]. Поряд з цим, студенти ВМНЗ зазнають впливу комплексу несприятливих режимно-організаційних чинників, пов'язаних із значною віддаленістю клінічних баз, асинхронністю та надмірною тривалістю навчального дня, браком вільного часу і часу на сон, що призводить до зниження рухової активності [(55,84±4,34) %], порушення режиму праці та відпочинку [(38,95±3,02) %], недотримання вимог до раціонального харчування [(64,93±4,11) %]; (22,07±3,64) % студентів мають шкідливі звички.

Виявлена недосконалість умов навчання студентів ВМНЗ призводить до скорочення питомої ваги здорових до (22,46±3,26)% від

кількості обстежених, суттєвого зниження резистентності організму [(12,63±2,79)% юнаків і (9,41±2,23) % дівчат]. У структурі гострої захворюваності переважали хвороби органів дихання, органів травлення та сечостатевої системи; у структурі хронічної захворюваності – хвороби ока та додаткового апарату, нервової системи, кістково-м'язової системи та сполучної тканини, хвороби органів травлення.

Напруженість психофізіологічної адаптації студентів до навчання у ВМНЗ супроводжується істотним поширенням донозологічних психічних станів, які спостерігаються у (42,95±2,27)% обстежених. Найбільш розповсюдженими є стани-попередники депресії [(40,38±2,77) %, $p<0,01$], а також поєднані донозологічні стани [(25,96±1,48)%, $p<0,01$], особливо серед жінок ($p<0,01$). Але зменшення розповсюдженості донозологічних психічних станів від першого до шостого року навчання у ВМНЗ ($p<0,01-0,001$) і практична відсутність осіб із викривленими рисами особистості (акцентуаціями), $p<0,01$, свідчать про формування механізмів психологічної стійкості.

За результатами проведених досліджень нами вперше був науково обґрунтований комплекс заходів із збереження і зміцнення фізичного й психічного здоров'я студентів ВМНЗ, що базується на гігієнічній донозологічній діагностиці функціонального стану організму та спрямований на виявлення передпатологічних змін у стані здоров'я, з їх наступною корекцією із залученням сано-

© О.Г. Резніченко, 2015

генних, режимно-організаційних та адаптогенних заходів індивідуального й групового характеру. Він складається з трьох послідовних етапів: дослідження умов життєдіяльності, проведення гігієнічної психодіагностики, проведення заходів первинної групової психопрофілактики та проведення заходів первинної індивідуальної психопрофілактики. Застосування цього комплексу дало змогу скоригувати функціональний стан студентів ВМНЗ, внаслідок чого зросла їх розумова працездатність і поліпшились показники психоемоційного стану, а також зменшити розповсюдженість донозологічних психічних станів і акцентуаційних рис особистості. Також в процесі дослідження була розроблена і експериментально апробована методика функціональної діагностики донозологічних психічних станів у студентів, що дозволяє поліпшити якість діагностики станів психічної дезадаптації осіб, які знаходяться в умовах гострого або хронічного впливу стресогенних чинників, та що може бути використана в роботі лікарів з гігієни праці і комунальної гігієни, медичних психологів, психотерапевтів та інших медичних працівників, працюючих зі студентською молоддю.

Дослідження дає змогу обґрунтувати необхідність створення у ВНЗ психогігієнічної служби, основними завданнями якої є своєчасне виявлення станів психічної дезадаптації у студентської молоді, а також проведення заходів, спрямованих на первинну профілактику можливої трансформації донозологічних порушень психічного здоров'я студентів у клінічні форми неврозів і клінічних форм психогенних розладів особистості.

На першому етапі вивчаються основні характеристики життєдіяльності студентів (за допомогою опитувальника «Спосіб життя»), які, безумовно, впливають на їх психоемоційний стан і рівень соціальної адаптації. За результатами виконання цієї методики розраховуються показники, які характеризують «психологічний мікроклімат», «рухову активність», «режим дня», «режим харчування» та «навички особистої гігієни». В якості базової експрес-методики гігієнічної психодіагностики донозологічних станів студентів ВМНЗ пропонується використовувати «Психодіагностичний опитувальник студента». Надзвичайно інформативною методикою, що дозволяє за допомогою дев'яти

базисних шкал виявити акцентуації характеру підлітків, які під впливом психотравмуючих обставин і ситуацій можуть стати основою і передумовою порушень психічного здоров'я студентів, є тестова методика – опитувальник «Міні-мульти» (скорочений варіант опитувальника ММРІ) [4, 5].

Після завершення комплексного психодіагностичного обстеження студентів слід впроваджувати системні заходи з первинної психопрофілактики. Ці заходи повинні мати як груповий характер (організаційно-режимні заходи, відсутність несприятливих фізичних і хімічних чинників тощо), так і індивідуальний характер (заходи психогігієнічної корекції донозологічних станів). Рациональний спосіб життя студента ВМНЗ передбачає оволодіння міцними навичками з гігієни розумової праці, раціонального харчування, сну, оптимальної рухової активності, здорового способу життя, включаючи відмову від шкідливих звичок, а також дотримання раціонального режиму праці та відпочинку. Організація раціонального режиму дня повинна проводитися з урахуванням особливостей роботи конкретного ВНЗ. Збереження необхідної розумової працездатності передбачає чітке щоденне виконання студентами ВМНЗ оптимального режиму дня, до основних елементів якого належать підйом і відхід до сну, прийом їжі, чергування різних видів робіт у певній послідовності, а також щоденний і щотижневий відпочинок. Режим і якісний склад раціону харчування студентів повинні відповідати існуючим гігієнічним вимогам. Чітке виконання хоча б протягом декількох тижнів задалегідь продуманого розпорядку дня допоможе студентові виробити у себе динамічний стереотип. Його фізіологічна основа – формування в корі великих півкуль головного мозку певної послідовності процесів збудження і гальмування, необхідних для ефективної діяльності. Навчальні заняття студентів повинні бути організовані за стабільним розкладом, що передбачає безперервність освітнього процесу протягом дня й рівномірний розподіл навчального навантаження протягом тижня [6, 7]. Індивідуальна психопрофілактика як захід психогігієнічної корекції донозологічних станів студентів ВМНЗ може включати аутогенне тренування (як захід підвищення індивідуальної психологічної стійкості).

Література

1. Давиденко Д.Н. Здоровье и образ жизни студентов / Д.Н. Давиденко, Ю.Н. Щедрин, В.А. Щеголев. – СПб.: СПбГУИТМО, 2008. – 124 с.
2. Коробчанський В.О. Гігієнічна психодіагностика донозологічних станів у підлітковому та юнацькому віці: Посібник для докторантів, аспірантів, пошукачів та лікарів / В.О. Коробчанський. – Харків: Контраст, 2005. – 192 с.
3. Курило В.С. Болонський процес як інструмент створення зони європейської вищої освіти / В.С. Курило // Освіта Донбасу. – 2005. – № 3. – С. 12–14.
4. Опитувальник «Спосіб життя» як метод оцінки факторів ризику у життєдіяльності підлітків. Інформ. лист МОЗ України № 210 / В.О. Коробчанський, О.В. Подаваленко, І.О. Васильченко та ін. – К., 2005 – 4 с.
5. Коробчанський В.О. Психодіагностичний опитувальник студента як метод оцінки донозологічних психічних станів підлітків. Інформ. лист МОЗ України № 138-2013 / В.О. Коробчанський, О.Г. Резніченко. – К., 2013. – 3 с.
6. Александров А.А. Аутотренинг : Справочник / А.А. Александров. – СПб.: Питер, 2007. – 272 с.
7. Пахальян В.Э. Психопрофилактика в практической психологии образования: Учеб. пособие / В.Э. Пахальян. – М.: ПЕР СЭ, 2008. – 208 с.

А.Г. Резніченко

ПСИХОГИГИЕНИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Приведены результаты исследований по внедрению в практическую деятельность комплекса психофизиологической коррекции функционального состояния студентов высшего медицинского учебного заведения, который состоит из психодиагностического обследования, исследования условий жизнедеятельности студентов и внедрения мероприятий групповой и индивидуальной профилактики.

Ключевые слова: студенты-медики, донозологическое состояние, психопрофилактика, образ жизни.

A.G. Reznichenko

PSYCHOHYGIENIC CORRECTION OF FUNCTIONAL STATE OF STUDENTS IN HIGHER MEDICAL SCHOOLS

The article presents the results of research on the implementation in practice the complex of psycho-physiological correction functional state of students of higher medical educational institution, which consists of psychodiagnostic examination, study of conditions life of students and implementation of group and individual prevention.

Key words: medical students, prenosological state, psychoprophylaxis, life style.

Поступила 09.06.15

Вимоги до оформлення статей

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті – не менше 5 і до 10 сторінок тексту, оглядової – до 15, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друкованих екземплярах та в електронному варіанті (на диску або на флешці).

4. Текстовий файл на диску повинен мати формат редактора Word або .rtf. Ім'я файла (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора. Весь матеріал статті повинен міститися в одному файлі.

5. Текст статті повинен бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вмещати 60–65 знаків у рядку, 28–30 рядків на сторінці.

6. Рукопис підписується всіма авторами.

7. На титульному листі роботи повинна знаходитися позначка керівника установи, у якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додаються офіційний направлення від керівника установи й експертний висновок (про відповідність «Положенню про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

УДК

Автори (І.П-б. Прізвище)

Університет (інститут, академія)

Назва статті

Вступ (заголовком не виділяється)

Матеріал і методи досліджень

Результати досліджень

Обговорення результатів досліджень

Висновки

Перспективність дослідження

Список літератури – не менше 7 (у порядку згадування в тексті; якщо авторів більш чотирьох – вказуються три прізвища, а потім «та ін.», якщо чотири – всі чотири прізвища; обов'язково дається назва журнальної статті). Оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

Резюме із назвою й прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською.

9. Стаття може бути написана українською, російською або англійською мовами.

10. Текст статті може бути ілюстрований таблицями, графіками, схемами, діаграмами будь-якого ступеня складності, фотографіями мікропрепаратів. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію й створюватися за допомогою майстра таблиць (опція «Таблиця – вставити таблицю» редактора Word), заголовок і номер (якщо їх не менш двох). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка-Об'єкт-Equation 2.0), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші растрові зображення представляти в оригіналі й/або окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з дозволом не менш 300 dpi.

11. Текст статті й всі стосовні до статті матеріали повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Додатково авторам необхідно повідомити про себе такі відомості: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail (друкуються на окремому аркуші і вносяться у файл).

Всі статті, представлені в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коректувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи. При необхідності стаття може бути повернута авторам для доробки або відповідей на питання, що виникли.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інші друковані видання.

Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru