



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 4 (57), 2012

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 № 16434-4906ПР від 21.01.10 р.
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток до постанови президії ВАК України
від 26.05.10 № 1-05/4)

Редактор В.М. Ходоревська
Коректор 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 № 11 від 15.11.12 р.)

Підписано до друку 16.11.12 р.
Ум. друк. арк. 15,2
Обл.-вид. арк. 13,2
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк офс.
Тираж 500 пр. Зам. №

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ.

Головний редактор **В.М. ЛІСОВИЙ**

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

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

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

**О.Я. Бабак (Харків), П.А. Бездітко (Харків),
О.М. Біловол (Харків), Р.В. Богатирьова (Київ),
В.В. Бойко (Харків), Дженс П. Бонд (Копенгаген, Данія),
В.О. Вишневський (Москва, РФ), О.Ф. Возіанов (Київ),
П.В. Волошин (Харків), О.Я. Гречаніна (Харків),
І.Я. Григорова (Харків), Д.І. Заболотний (Київ),
Т.В. Звягінцева (Харків), Н.І. Жернакова (Белгород, РФ),
В.М. Козаков (Донецьк), Ю.М. Колесник (Запоріжжя),
М.О. Корж (Харків), І.Ф. Костюк (Харків),
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),
С.Ю. Масловський (Харків), В.В. Мінухін (Харків),
В.Ф. Москаленко (Київ), М.І. Пилипенко (Харків),
В.С. Приходько (Харків), Г.П. Рузін (Харків),
Ж.Д. Семидоцька (Харків),
Даніела Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія),
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Фещенко (Київ)**

© Експериментальна і клінічна
медицина, 2012

Харків · ХНМУ · 2012

ЗМІСТ

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА

В.Н. Лесовой, И.М. Антонян, Ю.Б. Ларьяновская. Изменения гормонального статуса и морфометрических показателей под действием культуры стромальных клеток при экспериментальном гипогонадизме..... 6

Ю.В. Поляченко, Е.М. Запольская, Р.В. Салютин, В.А. Шаблий. Трансплантация аутологичных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани для защиты аутологичного жирового графта от тканевой резорбции 12

О.Ю. Кожина, М.В. Останков, И.Г. Гриша, Н.А. Бондарович, А.Н. Гольцев. Применение криоконсервированного лейкоконцентрата кордовой крови человека с целью профилактики гриппа (экспериментальное исследование)..... 16

Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт, Л.М. Киричок. Корвалол: эффективность и безопасность подтверждаются – значит жизнь препарата продолжается. Сообщение i. перспективность создания новых лекарственных форм и целесообразность их использования (результаты доклинических исследований)..... 22

І.Г. Васильєва, Л.М. Вєрбова, Ю.О. Орлов, О.С. Галанта, Н.Г. Чопик, А.В. Шаверський, О.І. Цюбко, Н.П. Олексенко, А.Б. Дмитренко, Т.А. Макарова. Оцінка ефективності дії хіміопрепаратів за зміною вмісту нестин-позитивних клітин при короткостроковому культивуванні операційних зразків медуллобластом і анапластичних епендимом головного мозку дітей..... 30

В.В. Гаргин, В.В. Сакал. Сопоставление эндоскопических и гистологических данных при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. 34

И.З. Гладчук, И.В. Сорокина, О.Я. Назаренко. Особенности локализации коллагена i и iii типов в строме жёлтого тела при апоплексии яичника 38

CONTENTS

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

V.N. Lesovoy, I.M. Antonyan, Yu.B. Laryanovskaya. Hormonal state and morphometric values change under the influence of stem cells culture in the experimental hypogonadism..... 6

Yu.V. Polyachenko, K.M. Zapolska, R.V. Salyutin, V.A. Shabliy Transplantation of autologous multipotent mesenchymal stem cells, isolated from adipose tissue, to protect the autologous fat graft against tissue resorption..... 12

O.Yu. Kozhyna, M.V. Ostankov, I.G. Grisha, N.A. Bondarovich, A.N. Goltsev. Application of cryopreserved human cord blood leukoconcentrat for prophylactic of influenza (experimental research)..... 16

N.N. Seredynskaya, M.I. Borshchevskaya, N.A. Mokhort, L.M. Kirychok. Corvalol: efficacy and safety are confirmed, therefore the drug will go on. Report 1: Perspective creation of new dosage forms and expediency of their use (preclinical studies) 22

I.G. Vasilyeva, L.M. Verbova, Y.O. Orlov, O.S. Galanta, N.G. Chopik, A.V. Shaversky, O.I. Tsyubko, N.P. Oleksenko, A.B. Dmitrenko, T.A. Makarova. Analysis of drug effectiveness by monitoring of Nestin-positive cells amount during short-term cultivation of pediatric medulloblastomas and ependymomas..... 30

V.V. Gargin, V.V. Sakal. Comparison of endoscopic and histological data in gastroesophageal reflux disease 34

I.Z. Gladchuk, I.V. Sorokina, O.Ya. Nazarenko. Peculiarities of both the 1st and the 3rd collagen types localization inside the corpus luteum stroma in case of ovarian apoplexy..... 38

А.Н. Захарова. Экспериментально-морфологическая оценка печени при эндотоксикозной интоксикации.....43	A.N. Zacharova. Experimental-morphological evaluation of the liver by endotoxin intoxication 43
И.И. Соколова, Е.Н. Рябоконт, В.В. Олейничук. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтальных карманов у больных генерализованными формами пародонтита на фоне патологии органов пищеварительной системы46	I.I. Sokolova, E.N. Ryabokon, V.V. Oleynichuk. Specific structure of anaerobic microflora of periodontal pockets at patients with generalized forms of a periodontal disease against pathology of bodies of the gastrointestinal highway 46
Ю.Г. Романова, И.К. Новицкая, В.В. Вит. Действие метилметакрилата на слизистую оболочку полости рта (морфологическое исследование).....50	Ju.G. Romanova, I.K. Novitskaya, V.V. Vit. Influence of methylmethacrylate on the mouth mucous membrane (morphological research)..... 50
Н.М. Савельева. Дослідження асоціацій мікроорганізмів у ротовій порожнині хворих на паразитози.....53	N.N. Saveleva. Investigation of associations of microorganisms in the oral cavity of patients with parasitosis..... 53
Л.Л. Сухова, В.В. Давыдов, Е.Р. Грабовецкая, А.О. Сырвова. Изменение спектра альдокеторедуктаз крови крыс в процессе онтогенеза57	L.L. Sukhova, V.V. Davydov, E.R. Grabovetskaya, A.O. Syrovaya. Change of aldoaketoreductase spectrum in the blood of rats during ontogenesis..... 57
ТЕРАПІЯ	
Г.В. Демиденко. Вікові і гендерні особливості біомаркерів атеросклеротичного ураження судин у хворих на гіпертонічну хворобу.61	G.V. Demydenko. Age and gender peculiarities of markers of the atherosclerotic affection in patients with essential hypertension..... 61
Д.О. Кучеренко. Лечение фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом.....64	D.O. Kucherenko. Treatment of atrial fibrillation in the patients with diabetes mellitus..... 64
М.П. Кириченко, С.А. Калмиков, Ю.С. Калмикова. Особливості реакцій серцево-судинної системи на фізичне навантаження у хворих на цукровий діабет 2-го типу під впливом засобів фізичної реабілітації.....71	M.P. Kirichenko, S.A. Kalmykov, Yu.S. Kalmykova. Features of cardiovascular reaction on physical exertion in patients with diabetes mellitus 2nd type under influence of physical rehabilitation means 71
Л.В. Журавльова, В.О. Федоров, М.О. Олійник, О.Ю. Ткачук, А.І. Щічка. Застосування хондропротекторної терапії при лікуванні діабетичних остеоартропатій .74	L.V. Zhuravlyova, V.O. Fedorov, M.O. Oliinyk, O.U. Tkachuk, A.I. Schichka. Experience of application of alflutop in treatment of diabetic osteoarthropathy..... 74
О.С. Бильченко, Т.С. Оспанова, В.А. Клапоух, Е.А. Красовская, О.В. Веремеенко, А.А. Бильченко. Факторы риска тяжёлого течения пневмонии.....78	O.S. Bilchenko, T.S. Ospanova, V.O. Klapouh, K.O. Krasovskaya, O.V. Veremeenko, A.A. Bilchenko. Risk factors of patients with severe pneumonia 78
Л.А. Масюк. Результаты мониторинга летальности в условиях пенитенциарной системы.....81	L.A. Masyuk. Monitoring results of mortality rate in prison system 81
О.В. Корж, Т.В. Тлустова, Е.Е. Садовник, Т.В. Джеджега. Перебіг туберкульозного	O.V. Korzh, T.V. Tlustova, E.E. Sadovnik, T.V. Dgedgeia. Course of tuberculous meningo-

менінгоенцефаліту у віл-інфікованих осіб з різним ступенем імуносупресії..... 86

encephalitis in hiv-infected persons with different degree of immunosuppression 86

ХІРУРГІЯ

SURGERY

В.В. Бойко, І.В. Гусак, О.М. Шевченко, І.А. Кулик. Прозапальні цитокини в прогнозуванні розвитку запальних інфільтратів черевної порожнини..... 91

V.V. Boyko, I.V. Gusak, A.N. Shevchenko, I.A. Kulik. Proinflammatory cytokines in predicting the development of inflammatory infiltrates abdominal..... 91

Д.А. Пасичний. Кожно-фасціальний лоскут заднелатеральної поверхності голени с двойным осевым кровоснабжением на дистальной ножке..... 94

D.A. Pasichniy. Distally based fasciocutaneous flap on the shin posterior-lateral surface with double axial vascular supply..... 94

ГІГІЄНА ТА ПРОФЕСІЙНІ ХВОРОБИ

HYGIENE AND PROFESSIONAL DISEASES

В.А. Капустник, О.Г. Мельник, С.О. Стеценко. Стан стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем у хворих на професійні пилові захворювання бронхолегеневої системи 100

V.A. Kapustnyk, O.G. Melnyk, S.A. Stetsenko. State of stress-releasing and stress-limiting systems in patients with occupational dust diseases of bronchopulmonary system..... 100

ПСИХІАТРІЯ

PSYCHIATRY

А.М. Кожина, Л.М. Гайчук. Новые возможности в терапии тревожных расстройств с применением препаратов антиоксидантного и мембранопротекторного действия..... 104

A.M. Kozhina, L.M. Gaychuk. New possibilities in the treatment of anxiety disorders with the use of medicines with antioxidant activity and membranoprotective effect..... 104

В.І. Коростий. Эффективность небензодазепиновых анксиолитиков в комплексном лечении тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях..... 108

V.I. Korostiy. Efficiency of nonbenzodiazepin anxiolytics in complex treatment of anxiety disorders in psychosomatic diseases 108

В.М. Синайко, Л.Д. Коровина. Клинико-психопатологические особенности обострений параноидной шизофрении у женщин в зависимости от величины комплаенса..... 114

V.M. Sinayko, L.D. Korovina. Clinical and psychopathological features of exacerbation of paranoid schizophrenia in women subject to level of compliance..... 114

В.Б. Мажбиц. Дифференцированная психосоциальная реабилитация амбулаторных больных параноидной шизофренией 119

V.B. Mazhbits. Differentiated psychosocial rehabilitation outpatient paranoid schizophrenia . 119

НЕФРОЛОГІЯ

NEPHROLOGY

В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, М.Я. Дубовик, Е.А. Гуц, А.В. Лесовая, М.А. Грушка. Анемия как фактор прогрессирования структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка у пациентов с диабетической нефропатией..... 124

V.N. Lesovoy, N.M. Andonievа, M.Ya. Dubovik, E.A. Guts, A.V. Lesovaya, M.A. Grushka. Anemia as a factor of the progression of structural and functional changes of left ventricular myocardium in patients with diabetic nephropathy..... 124

ОНКОЛОГІЯ

В.С. Сухин. Эффективность лечения
больных раком вульвы..... 128

ONCOLOGY

V.S. Sukhin. Treatment efficacy of vulvar
cancer patients..... 128

ТРАВМАТОЛОГІЯ

В.А. Литовченко, Н.И. Берёзка, Е.В. Горячий, Рами А.Ф. Аль Масри, Д.В. Власенко.
Ошибки при лечении многооскольчатых
переломов костей конечностей с приме-
нением интрамедуллярного блокирующего
остеосинтеза 132

TRAUMATOLOGY

**V.O. Litovchenko, M.I. Berezka, E. V. Gary-
achiy, Rami A.F. Al Masri, D.V. Vlasenko.**
Mistakes during treatment of multi-fragment
fractures of limbs' bones by implementation of
intramedullar blocking osteosynthesis..... 132

СУДОВО-МЕДИЧНА ЕКСПЕРТИЗА

**Т.М. Бараев, Г.Ф. Кривда, П.В. Плевин-
скис, А.И. Ткаченко, Д.А. Уманский.** Зна-
чение гемо- и пневмоторакса для эксперт-
ной оценки степени тяжести телесных
повреждений у пострадавших с закрытой
травмой груди..... 136

FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

**T.M. Baraev, G.F. Krivda, P.V. Plevinskis,
A.I. Tkachenko, D.A. Umanskiy.** Importance
of hemo- and pneumothorax for expert assess-
ment of person's body injuries degree in case of
closed thoracic injury 136

РЕЦЕНЗІЇ

П.Г. Кравчун. Рецензия на учебник «Фарма-
кология. Підручник для студентів медичних
факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О.,
Казак Л.І. та ін.» 141

REVIEWS

P.G. Kravchun. Review of the textbook «Phar-
macology. Textbook for students of medical
faculties / Chekman I.S., Gorchakov N.O.,
Kozak L.I. and others» 141

ПОДІЇ

Світлої пам'яті Анатолія Яковича
Циганенка 143

EVENTS

Blessed memory of Anatoly Ya. Tsyganenko 143

В.А. Огнев, А.В. Мякина, А.Н. Мищенко.
Платон Лукич Шурик. К 105-летию со дня
рождения 144

V.A. Ognev, A.V. Myakina, A.N. Mishchenko.
Platon L. Shupik. By the 105th anniversary of
the birth 144

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-018

В.Н. Лесовой, И.М. Антонян, Ю.Б. Ларьяновская
Харьковский национальный медицинский университет
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КУЛЬТУРЫ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОГОНАДИЗМЕ

Приведены данные по изучению эффективности применения культуры стволовых клеток (КСК) для лечения вторичного андрогенного дефицита у самцов крыс. В результате проведённого эксперимента было доказано, что применение КСК в количестве 200 000 клеток при интратестикулярном введении в оба яичка приводит к улучшению гормонального статуса животных, а также к регенерации морфологических и морфометрических характеристик тестикулярной ткани животных.

Ключевые слова: культура стромальных клеток; вторичный андрогенный дефицит.

Одним из важнейших факторов, обуславливающих мужское бесплодие, является вторичный андрогенный дефицит, который может возникать на фоне вредных производственных условий, возрастных изменений и др. [1, 2].

Главной составляющей вторичного андрогенного дефицита является снижение уровня тестостерона, который, как правило, компенсируется путём его введения, то есть применением гормонозаместительной терапии [3, 4]. Однако, как свидетельствуют многочисленные исследования, этот вид лечения, хотя и является эффективным, имеет много недостатков: во-первых, пациент должен постоянно применять соответствующие лекарства; во-вторых, существует угроза возникновения онкологических заболеваний [5, 6], возможно изменение состава крови, необходим лабораторный контроль, стоимость лечения высокая и др. Поэтому возникает необходимость в разработке и внедрении методов лечения вторичного андрогенного дефицита без постоянного применения лекарственных препаратов и исключая риск возникновения тяжёлых побочных эффектов.

В медицинской практике последних лет особое внимание уделяется альтернативным методам лечения, один из которых основан на использовании стволовых клеток [7–10]. В отличие от традиционных терапевтических этот метод лечения предусматривает позитивное влияние на некоторые факторы патогенеза вторичного андрогенного дефицита, изменение гормонального статуса и показатели фертильности.

Цель данного исследования – определение количества и методики введения культуры стромальных клеток (КСК) для коррекции экспериментальной модели вторичного андрогенного дефицита у половозрелых самцов крыс.

Материал и методы. Проведён эксперимент по определению эффективного количества, методики применения КСК и её влияния на гормональное состояние подопытных животных на фоне их поражения $CdCl_2$. Для оценки гормонального статуса определяли уровень тестостерона (Т), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПР), глобулинсвязывающего полового гормона (ГСПГ). Андрогенный индекс (АИ) вычисляли по формуле $АИ = (Т/ГСПГ) \times 100 \%$.

Изучали морфологическое состояние семенников. Для морфометрической оценки состояния сперматогенного эпителия вычисляли индекс сперматогенеза, относительное количество извитых канальцев со слущенным сперматогенным эпителием, относительное количество извитых канальцев со сперматоцитом в метафазе 2-го деления дозревания (с 12-й стадией мейоза) и количество нормальных сперматогоний в извитом семенном канальце. Индекс сперматогенеза подсчитывали по 4-балльной системе – фиксировали в извитом семенном канальце наличие слоёв: сперматогоний, сперматоцита, сперматид и сперматозоидов (каждый слой – 1 балл). В дальнейшем по формуле $\Sigma A/100$ (А – число слоёв в каждом канальце, 100 – число учтённых канальцев) высчитывали индекс сперматогенеза [11].

Патологическое состояние воспроизводили на половозрелых самцах крыс путём введения $CdCl_2$ в дозе 150 мкг/100 г массы животного, которая была подобрана ранее экспериментальным путем [12].

В эксперименте использовали пять групп животных: 1-я – интактная (ИГ), 2-я – с экспериментальной патологией (ЭП), 3, 4 и 5-я группы – животные, которым на фоне патологического состояния в каждое яичко вводили КСК в количестве 80 000, 100 000 и 200 000 соответственно. КСК получали согласно методике [13].

Результаты. Введение животным КСК привело к резкому ухудшению их гормонального статуса: уровень Т снизился на 58%, уровень ЛГ увеличился на 18,3%, ПР – на %, ГСПГ – на 126,6%, АИ снизился на 83,6% (табл. 1). После двустороннего интратестикулярного введения животным 3-й группы КСК в количестве 80 000 улучшилось их гормональное состояние: по сравнению с группой ЭП увеличился уровень Т на 23,1%, снизился уровень ЛГ на 6,7%, ПР – на 120,2%, ГСПГ – на 45,0%, АИ увеличился на 14,6%. Увеличение вводимой КСК до 100 000 привело к более позитивным изменениям состояния животных 4-й группы: по сравнению с группой ЭП увеличился уровень Т на 39,7%, снизилось содержание ЛГ на 10,0%, ПР – на 29,4%, ГСПГ – на 42,8%, АИ увеличился на 35,9%. Наиболее существенные позитивные изменения в гормональном состоянии наблюдались у животных 5-й группы: по сравнению с группой ЭП показатель Т увеличился на 55,1%, состояние ЛГ не отличалось от такового в 1-й группе, ПР снизился на 231,8%, ГСПГ – на 10,8%, АИ вырос на 97,2%.

Данные, приведённые в табл. 2, свидетельствуют о существенном ухудшении морфометрических показателей сперматогенного эпителия после введения подопытным крысам токсина. Так, в группе с ЭП индекс сперматогенеза снизился на 88,5%, количество извитых канальцев – до 0, количество клеток в 1-й ст. мейоза – также до 0, количество нормальных сперматогоний – на 96,2%. Введение животным КСК в количестве

80000 в каждое яичко (3-я группа) привело к следующим позитивным изменениям: по сравнению с группой ЭП индекс сперматогенеза увеличился на 85,5%, количество извитых канальцев не изменилось, количество клеток в 12-й ст. мейоза выросло на 30,0%, количество нормальных сперматогоний – на 93,7%. В 4-й группе животных после введения КСК в количестве 100 000 наблюдалась следующая позитивная динамика: по сравнению с группой ЭП индекс сперматогенеза увеличился на 91,5%, количество извитых канальцев не изменилось, зафиксировано увеличение количества клеток в 12-й ст. мейоза на 44,0%, а количества нормальных сперматогоний на 100,6%. Введение животным 5-й группы КСК в максимальном количестве (200 000) привело к наиболее эффективным изменениям морфометрических характеристик сперматогенного эпителия по сравнению с группой ЭП: увеличился индекс сперматогенеза на 97,6%, количество извитых канальцев на 51,5%, количество клеток в 12-й ст. мейоза на 84,0%, а количество НС на 97,1%.

На срезах яичек самцов крыс 1-й группы извитые семенные канальцы срезаны в поперечном или косом направлении и имеют овальную или округлую форму. Диаметр канальцев обычен, их собственная оболочка, а также белковая и сосудистая оболочки соответствовали норме. Стенка семенных канальцев выстлана половыми клетками. В базальном отделе содержатся самые молодые клетки сперматогенного эпителия – сперматогонии. Среди них различаются клетки с хроматином в ядре конденсируемого (тип В) и неконденсируемого (тип А) видов. Сперматогонии типа А представлены как светлыми (обновляемыми), так и тёмными (резервными) клетками. Иногда виден митоз в сперматогониях. В промежуточном отделе стенки канальца расположен сперматоцит. Большая часть сперматоцита 1-го порядка находилась в третьей стадии профазы, в пахине. В части канальцев хорошо прослеживались метафазы первого и значительно реже второго деления и анафазы этих

Таблица 1. Влияние культуры стромальных клеток на показатели гормонального статуса экспериментальных животных ($M \pm m$)

Группа	Т, нмоль/л	ЛГ, нг/мл	ПР, нг/мл	ГСПГ, нмоль/л	АИ, %
1-я (ИГ)	23,4 ± 2,0	6,0 ± 0,1	38,1 ± 3,8	95,3 ± 8,1	28,7 ± 3,4
2-я (ЭП)	9,7 ± 0,7*	7,1 ± 0,1*	122,4 ± 9,3*	215,9 ± 11,4*	4,7 ± 0,4*
3-я (80 000 КСК)	15,1 ± 1,3**	6,7 ± 0,1**	76,6 ± 6,9**	173,0 ± 9,1**	8,9 ± 0,7**
4-я (100 000 КСК)	19,0 ± 1,4#	6,6 ± 0,1**	49,3 ± 4,7#	136,1 ± 10,7**	15,0 ± 1,2**
5-я (200 000 КСК)	22,6 ± 1,6#	6,0 ± 0,1#	34,1 ± 3,8#	85,0 ± 7,9#	32,6 ± 4,9#

Примечание. $p < 0,05$: * достоверно по сравнению с интактной группой; # – по сравнению с группой ЭП.

Здесь и в табл. 2.

Таблиця 2. Морфометрическая оценка состояния сперматогенного эпителия

Группа	ИС	ИК	12 ст. мейоза	НС
1-я (ИГ)	3,3 ± 0,01	0,33 ± 0,21	5 ± 0,3	52,8 ± 1,4
2-я (ЭП)	0,08 ± 0,01 [*]	0 [*]	0 [*]	2,03 ± 0,2 [*]
3-я (80 000 КСК)	2,9 ± 0,01 ^{*#}	0 ^{*#}	1,5 ± 0,4 ^{*#}	51,5 ± 0,7 [#]
4-я (100 000 КСК)	3,1 ± 0,02 ^{*#}	0 ^{*#}	2,8 ± 0,4 ^{*#}	53,2 ± 1,3 [#]
5-я (200 000 КСК)	3,3 ± 0,02 [#]	0,16 [#]	4,2 ± 0,5 ^{*#}	53,3 ± 2,2 [#]

разделений. В адлюминальном отделе семенных канальцев прослеживаются многочисленные сперматиды и сформированные сперматозоиды, которые расположены головкой к просвету канальца. Половые клетки разных этапов развития размещены в строгом порядке, концентрическими слоями согласно стадиям сперматогенного цикла. Сочетание разных типов половых клеток в канальцах типично. В разных канальцах чётко прослеживается не только сперматогенез (процесс последовательных перестроек зародышевых клеток: сперматогония → сперматозоид), но и спермиогенез – этапы клеточных превращений от сперматиды к сперматозоиду. Лента сперматогенного эпителия содержала не менее 4 – 6 рядов клеток. Между сперматогониями на базальной мембране размещены многочисленные клетки Сертоли. Чётко видно их светлое грушеобразное ядро с ядрышком. Цитоплазматические отростки клеток маскируются половыми клетками дальнейших этапов развития. Межканальцевая соединительная ткань представлена очень ограниченно. В этих межканальцевых локусах видны кровеносные сосуды, вокруг которых собираются немногочисленные фибробласты и клетки Лейдига (интерстициальные эндокриноциты или гландулоциты). Клеточные мембраны последних часто плохо различались, ядра клеток овальной формы, в основном нормохромные, в них видно чёткую россыпь хроматиновой зернистости (рис. 1).

После введения животным токсина наблюдались следующие морфологические изменения: выраженная деструкция большинства семенных канальцев с атрофией сперматогенного эпителия; канальцы уменьшены в размере, контуры их часто извиты, некоторые канальцы в стадии спадения. На части микропрепаратов видно, что вокруг деструктивно изменённых канальцев образуется молодая соединительная ткань, которая вытесняет интерстициальную ткань. Половые клетки как ранних, так и более поздних этапов развития атрофированы или определяются немногочисленные сперматогонии неопределённого типа и индифферентные половые клетки; клетки Сертоли часто деструктивны, немногочисленны, с пробелами в расположении.

В межканальцевых локусах клетки Лейдига пролиферируют, ядра клеток мелкие, гиперхромные (рис. 2). Количественная оценка сперматогенеза соответствовала микроскопической картине яичек и свидетельствовала о потере канальцами сперматогенной функции. Все эти изменения свидетельствуют о развитии у крыс данной группы выраженного гипогонадизма.

Двустороннее интратестикулярное введение крысам 3-й группы КСК в количестве по 80 000 способствовало восстановлению структуры значительного количества извитых семенных канальцев. Их размер, количество рядов половых клеток, правильное расположение рядов и самих половых клеток нормализовалось согласно стадиям развития. Однако канальцы с полностью завершённым сперматогенезом, то есть присутствием зрелых сперматозоидов, отсутствовали. Среди сперматогоний наблюдались разные клетки типа А. Клетки Сертоли также достаточно многочисленны, визуальное их ядро не изменены. Кроме названных, определяются канальцы несколько меньшего размера, содержащие только сперматогонии и сперматоцит, или сперматогонии, сперматоцит и ранние сперматиды. Сперматогонии в таких канальцах часто пролиферируют, чёткость рядов половых клеток и концентрическое расположение их нечёткое. Незначительная часть канальцев (в основном вблизи белковой оболочки) не возобновлялась, оставаясь опустошённой. В них видны лишь сперматогонии и одиночный сперматоцит 1-го порядка (рис. 3). Изучение сперматогенеза в семенных канальцах подтвердило наличие у них морфологических признаков определённой стимуляции регенераторных проявлений. Под воздействием КСК у крыс 2-й группы практически восстановилось количество наиболее молодых половых клеток сперматогоний на один каналец (при почти нулевом показателе у крыс с ЭП), который является решающим для дальнейшего воссоздания полноценного сперматогенеза. В определённой мере возобновляется и эндокринная часть семенников. В межканальцевых локусах количество клеток Лейдига значительно меньше, их ядра нормохромны, хотя визуализируются и тусклые, без хроматиновой зернистости ядра.

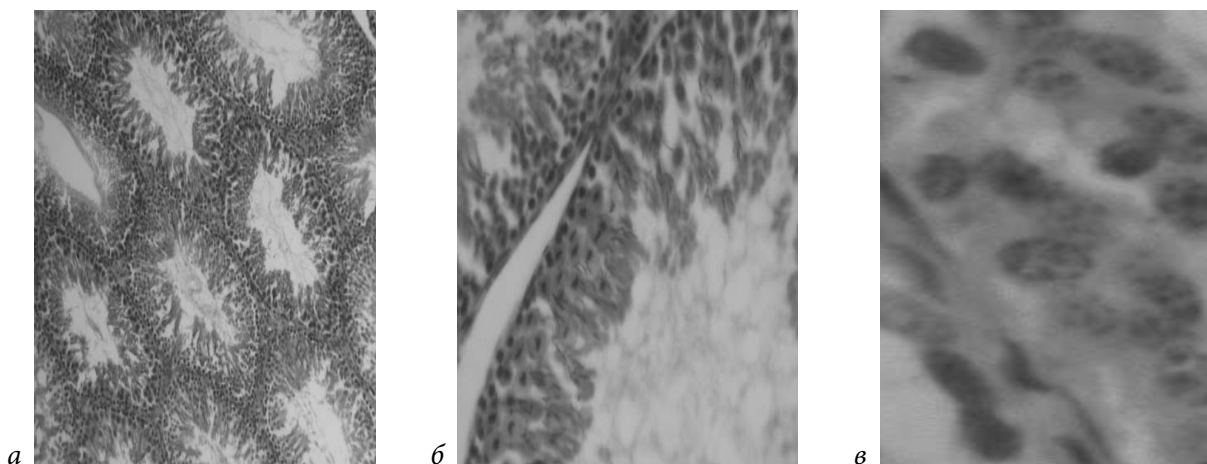
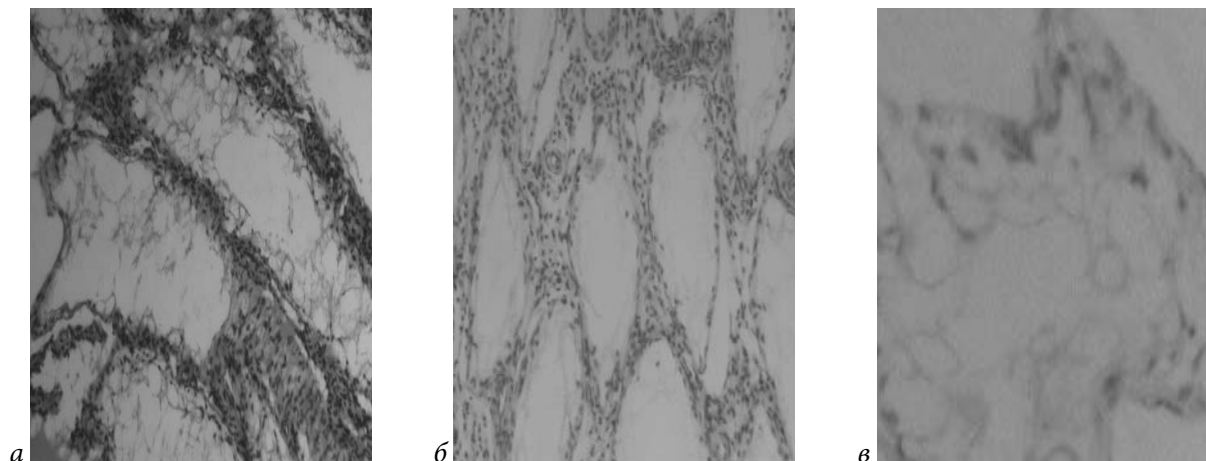


Рис. 1. Яичко крыс интактной группы:

a – в семенных канальцах визуализируется полный пул половых клеток от сперматогоний до сперматозоидов (x100); *б* – в стенке канальца наблюдаются сперматоциты в метафазе 1-го и 2-го деления (x250); *в* – нормохромные клетки Лейдига в межканальцевом локусе (x400). Окраска гематоксилин-эозином

Рис. 2. Яичко крыс после введения CdCl_2 в дозе 150 мкг/100 г:

a – атрофия семенных канальцев с полным нарушением сперматогенеза, пролиферация клеток Лейдига в межканальцевом локусе (x200); *б* – молодая соединительная ткань между атрофированными канальцами (x200); *в* – в семенном канальце видны единичные клетки Сертоли и сперматогонии, индифферентные половые (x400). Окраска гематоксилин-эозином

Двустороннее интратестикулярное введение КСК в количестве по 100 000 клеток способствует более полноценному восстановлению тестикулярной ткани. Подавляющее большинство семенных канальцев имели нормальные размеры. Половые клетки расположены правильно, лишь в некоторых канальцах наблюдается их хаотическое расположение. Опустошённых канальцев не видно. Клоны половых клеток, которые обеспечивают сперматогенез, микроскопически полноценны, но индекс сперматогенеза ещё не достигает уровня интактных животных (табл. 2). Клетки Лейдига в межканальцевых локусах в умеренном количестве, их ядра в большинстве своём нормохромны, у части прослеживается хроматиновая зернистость (рис. 4).

Введение животным 5-й группы интратестикулярно КСК в количестве по 200 000 клеток обеспечило репарацию семенных канальцев с полноценным возобновлением процесса сперматогенеза: семенные канальцы нормального размера, в подавляющем большинстве в стенке выявлены 3–4 слоя сперматогенного эпителия, много клеток Сертоли (рис. 5). Половые клетки расположены правильными рядами. Среди сперматогоний много как тёмных, так и светлых клеток типа А. Прослежено разделение сперматоцита 1-го и 2-го порядка, наличие разных этапов дифференцирования сперматид. Многие канальцы содержали и сперматозоиды. В межканальцевой строме вокруг кровеносных сосудов клетки Лейдига нормохромны с заметной хро-

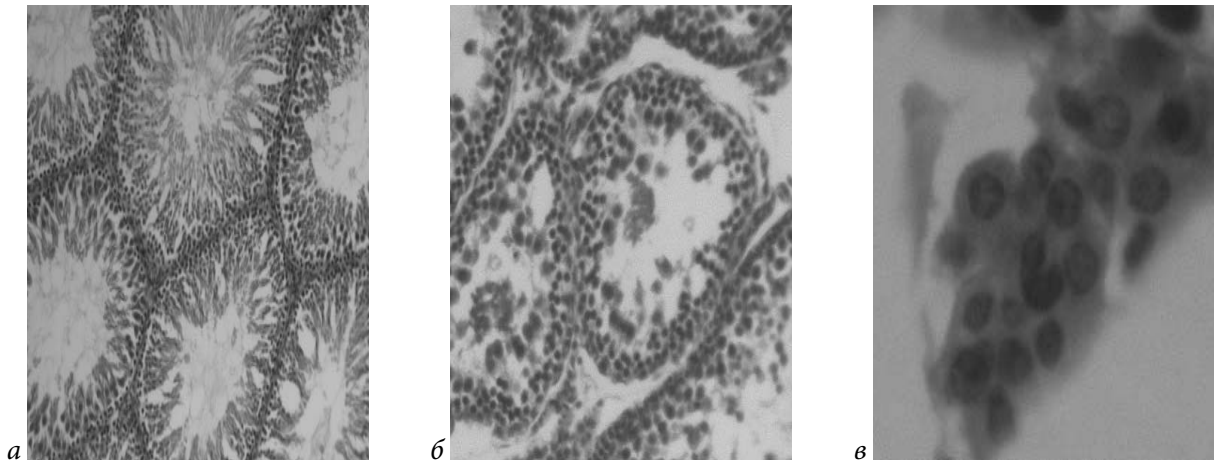


Рис. 3. Яичко крыс 3-й группы после трансплантации КСК (80 000): *a* – семенные канальцы нормального размера, содержат половые клетки от сперматогоний до поздних сперматид (x100); *б* – канальцы уменьшены в размере, развитие половых клеток остаётся на уровне сперматоцитов или ранних сперматид (x100); *в* – в межканальцевом локусе клетки Лейдига с нормохромными ядрами, без хроматиновой зернистости (x400). Окраска гематоксилин-эозином

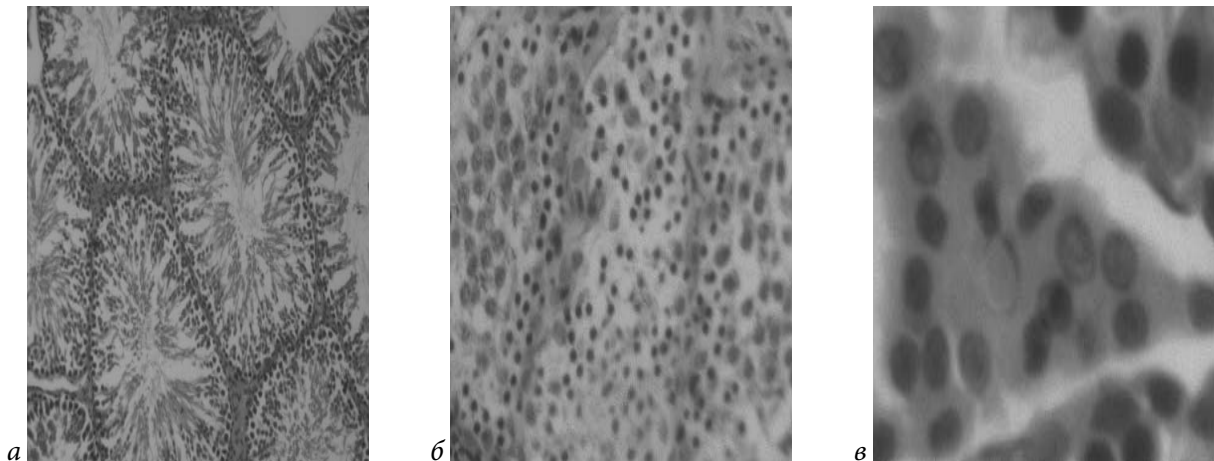


Рис. 4. Яичко крыс после двусторонней интратестикулярной трансплантации КСК дозой 100 000: *a* – половые клетки в большинстве семенных канальцев расположены правильными рядами, в них визуализируются сперматогонии, сперматоциты, ранние сперматиды (x100); *б* – в стенке канальцев половые клетки расположены хаотично (x200); *в* – состояние клеток Лейдига в межканальцевом локусе приближено к нормальному (x400). Окраска гематоксилин-эозином

матиновой зернистостью в ядре.

Выводы

Введение подопытным животным крысам $CdCl_2$ привело к патологическим изменениям гормонального статуса животных: уровень тестостерона снизился и увеличилось содержание лютеинизирующего гормона, пролактина и глобулин-связывающего полового гормона; андрогенный индекс снизился на 83,6%. Существенно ухудшились морфометрические показатели сперматогенного эпителия: уменьшился индекс сперматогнеза, количество извитых канальцев, количество клеток в 12-й стадии мейоза, количество нормальных сперматогоний. Отмечена выразительная деструкция большинства семенных канальцев с атрофией сперматогенного эпите-

лия.

При двустороннем интратестикулярном введении культуры стромальных клеток половозрелым самцам крыс в состоянии экспериментального вторичного андрогенного дефицита наблюдалось существенное улучшение показателей гормонального статуса.

Наиболее эффективным на фоне поражения токсином оказалось двустороннее интратестикулярное введение животным по 200 000 культур стромальных клеток. У животных этой группы увеличился уровень тестостерона, андрогенный статус, содержание прогестерона и глобулин-связывающего полового гормона. Также наблюдались наиболее эффективные изменения морфометрических характеристик сперматогенного

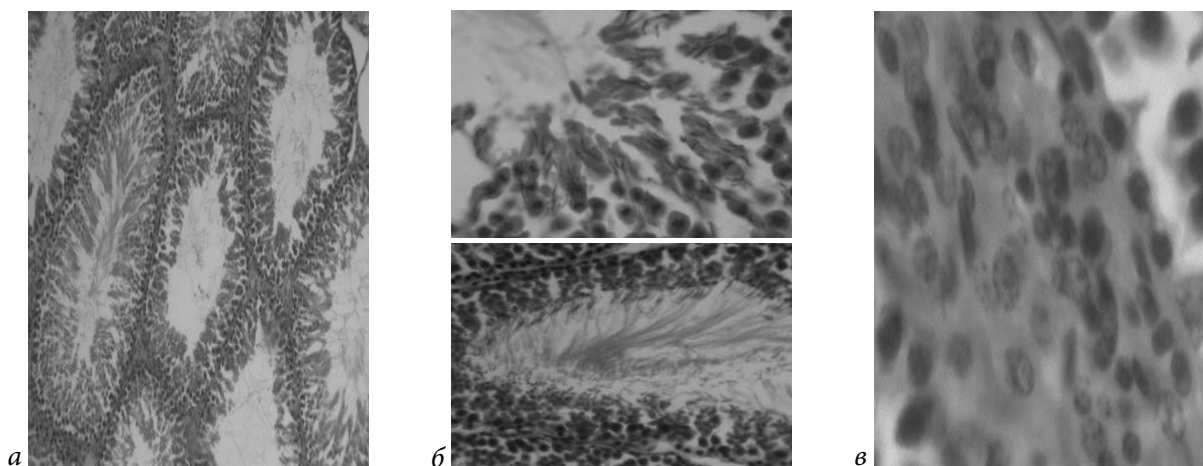


Рис. 5. Яичко крыс после двусторонней интратестикулярной имплантации КСК в дозе 200 000: *а* – нормальное состояние семенных канальцев (x100); *б* – разделение сперматоцитов 1-го и 2-го порядка, в сперматогенном эпителии видны все генерации половых клеток (x250); *в* – нормохромные клетки Лейдига в межканальцевом локусе (x400). Окраска гематоксилин-эозином

эпителия. Введение такого количества клеток обеспечило репарацию семенных канальцев с полноценным возобновлением процесса сперматогенеза.

Двустороннее интратестикулярное введение по 200 000 культур стволовых клеток является наиболее целесообразным для корригирования модельного вторичного андрогенного гипогонадизма.

Список литературы

1. Кудлай Е.Н. Мужские факторы бесплодия на современном этапе / Е.Н. Кудлай // Здоровье мужчины. – 2007. – № 1. – С. 125–128.
2. Зачепило А.В. Особенности этиологии и патогенеза нарушений функций мужской репродуктивной системы, обусловленных экологическими факторами / А.В. Зачепило, С.Б. Аргифексов // Пробл. репродукции. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 76.
3. Корнеев И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин / И.А. Корнеев // Андрология и генитальная хирургия. – 2007. – № 2 – С. 6–9.
4. Shabsigh R. The use of testosterone preparations for erectile dysfunction / R. Shabsigh // Aging Mal. – 2004. – Vol. 7. – P. 312–318.
5. Rhoden E.L. Medical progress: risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring / E.L. Rhoden, A. Morgentaler // NEJM. – 2004. – Vol. 350. – P. 482–492.
6. Prostate cancer in men using testosterone supplementation / F.D. Gaylis, D.W. Lin, J.M. Ignatoff [et al.] // J. Urol. – 2005. – Vol. 174. – P. 534–538.
7. Сериков В.Д. Плацента человека как источник гемопоэтических стволовых клеток / В.Д. Сериков, Ф. Куйперс // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 45–50.
8. Placenta-derived multipotent stem cells induced to differentiate into insulin-positive cells // С.М. Chang, С.Л. Kao, Y.L. Chang [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – Vol. 357 (2). – P. 414–420.
9. Мірошников Я.О. Трансплантація пуповинної крові у лікуванні порушень сперматогенезу при чоловічому безплідді / Я.О. Мірошников. // Медична психологія. – 2010. – № 4. – С. 91–93.
10. Мірошников Я.О. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на варикоцеле з порушенням функції репродуктивної системи / Я.О. Мірошников, В.В. Дриманова // Прак. медицина. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 42–47.
11. Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин: Метод. рекомендації. – К., 2000. – 24 с.
12. Антонян И.М. Определение эффективной концентрации кадмия хлорида для создания модели необратимого бесплодия у самцов крыс / И.М. Антонян // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. – 2010. – № 1. – С. 48–57.
13. Технології виділення клітин строми кісткового мозку людини, розмноження in vitro та індукції в нервові клітини та остеобласти: Метод. рекомендації / О.А. Щегельська, Ю.Ю. Микулинський, О.А. Омельченко [та ін.] – Харків: ХМАПО, 2004. – С. 7–10.

В.М. Лісовий, І.М. Антонян, Ю.Б. Лар'яновська
ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ
ТА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
ПІД ДІЄЮ КУЛЬТУРИ СТРОМАЛЬНИХ
КЛІТИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ГІПОГОНАДИЗМІ

Наведені дані щодо вивчення ефективності використання культури стромальних клітин (КСК) для лікування вторинного андрогенного дефіциту у самців щурів. В результаті проведеного експерименту було доведено, що використання КСК в кількості 200 000 клітин при інтратестикулярному введенні в обидва яєчка призводить до покращення гормонального стану тварин, а також до регенерації морфологічних і морфометричних характеристик тестикулярної тканини тварин.

Ключові слова: культура стромальних клітин, вторинний андрогенний дефіцит.

V.N. Lesovoy, I.M. Antonyan, Yu.B. Laryanovskaya
HORMONAL STATE AND MORPHOMETRIC
VALUES CHANGE UNDER THE INFLUENCE
OF STEM CELLS CULTURE IN
THE EXPERIMENTAL HIPOGONADISM

In the article are results of the experiments as for effectiveness stem cells culture (SCC) using for the secondary androgen deficiency treatment at rats males. The result of the experiment had shown, that the quantity of SCC 200 000 in the every testicle had come to the improvement of the hormonal status of animals. This quantity of the SCC had come to the regeneration of the morphological and morphometrical characteristics of the animals testicles tissue.

Key words: stem cells culture, secondary androgen deficiency

Поступила 23.07.12

УДК 576.3/7+616-008.9-089.843-092.4-089.844

Ю.В. Поляченко*, К.М. Запольська*, Р.В. Салютін*#, В.А. Шаблій**

***ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології**

ім. О.О. Шалімова НАМН України», м. Київ

#Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, м. Київ

****Інститут клітинної терапії, м. Київ**

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ АУТОЛОГІЧНИХ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ
МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ
ДЛЯ ЗАХИСТУ АУТОЛОГІЧНОГО ЖИРОВОГО ГРАФТУ
ВІД ТКАНИННОЇ РЕЗОРБЦІЇ

Показано, що збагачення жирового графту аутологічними мезенхімальними мультипотентними стовбуровими клітинами, які виділено з жирової тканини, приводить до активації репаративно-пластичних процесів і, як наслідок, до збільшення маси графту. Зроблено висновок про доцільність використання в клінічній практиці з метою захисту пересаженої жирової тканини від тканинної резорбції, мезенхімальних стовбурових клітин, що виділені з аутологічної жирової тканини.

Ключові слова: трансплантація, стовбурові клітини, жирова тканина, тканинна резорбція.

Лікування пацієнтів з контурними деформаціями м'яких тканин обличчя і тіла, які формуються внаслідок травматичних пошкоджень, гнійно-запального процесу підшкірної клітковини, аномалій розвитку, геміатрофії, ліподистрофії тощо, є однією з проблем сучасної реконструктивно-пластичної хірургії [1].

В останнє десятиріччя для корекції дефекту м'яких тканин застосовують метод ліпофілінгу – введення в дефект аутологічного анатомічного матеріалу, а саме жирової тканини, що отримана

при ліпосакції. Позитивний результат тканинного ліпофілінгу пов'язаний, насамперед, з наявністю в ліпоаспіраті мезенхімальних стовбурових клітин [2, 3].

В літературі є дані щодо визначення впливу трансплантації стовбурових клітин, що виділені з жирової тканини, на пересажену жирову тканину з метою її захисту від резорбції, але вони носять поодинокий характер та є суперечливими [4–5].

Метою дослідження було визначення мож-

ливості застосування аутологічних мезенхімальних мультипотентних стовбурових клітин, що виділені з жирової тканини, для захисту жирового графту від тканинної резорбції.

Методи. Експериментальне дослідження проведено в Інституті генетичної та регенеративної медицини НАМН України. При роботі з піддослідними тваринами дотримувалися принципів біоетики, норм біологічної безпеки та вимог щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою.

Гетеротопічну трансплантацію (пересадку фрагмента інгвінальної жирової клітковини під шкіру по обидва боки від хребта, формуючи при цьому ложе для трансплантатів) проводили на самках мишей «дикого типу» ліній FVB з середньою масою тіла ($27 \pm 1,12$) г під загальним знеболенням 2,5%-вим розчином авертину в дозі 400 мг/кг. Клітинний матеріал отримували шляхом вилучення з інгвінальних ділянок фрагментів підшкірної клітковини. Після механічної обробки підшкірної клітковини й культивційного процесу отримували мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини (ММСК), які в подальшому використовували для збагачення жирового графту. Середній клітинний вміст для збагачення жирового графту ММСК становив $0,5 \cdot 10^6$ клітин з 25 мкл фосфатно-сольового буфера для однієї трансплантації. В контрольні (тканинні) графти для чистоти експерименту було введено фосфатно-сольовий буфер.

На 14-ту та 28-му добу експерименту після евтаназії у тварин вилучали трансплантовані фрагменти. Після вилучення фрагменти жирової клітковини зважували й готували для проведення гістологічних, імуногістохімічних та морфометричних досліджень.

Результати. Отримані дані свідчать, що на 2-й тиждень експерименту маса клітинно-тканинного графту, збагаченого аутологічними ММСК, збільшувалась на 39,4% та становила в середньому ($3,71 \pm 0,1$) г, вірогідно відрізняючись від початкової маси, яка дорівнювала ($2,68 \pm 0,11$) г ($p \leq 0,01$), рис. 1.

Водночас маса тканинного графту зменшувалась на 28,6% від початкового значення [$(2,71 \pm 0,08)$ г] і становила ($1,93 \pm 0,06$) г ($p \leq 0,01$). На 4-й тиждень експерименту спостерігалось подальше збільшення маси клітинно-тканинного графту на 72,3% у порівнянні з початковим рівнем, таким чином, середня маса досягала ($4,58 \pm 0,12$) г ($p \leq 0,01$).

Однак необхідно зазначити, що 16% клітинно-тканинних трансплантатів не мали значної тенденції до збільшення тканинної маси, їх прирост коливався в межах 43,4 – 52,5% від початко-

вого значення.

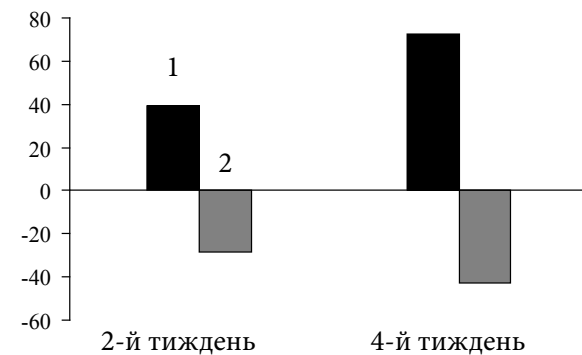


Рис. 1. Динаміка змін клітинно-тканинного (1) та тканинного (2) графту за період експерименту

Щодо маси тканинного трансплантата, то на 4-й тиждень експерименту вона становила ($1,55 \pm 0,08$) г, дефіцит маси складав 42,8% від початкового значення ($p \leq 0,01$).

Зміна маси графтів пояснюється позитивним впливом збагачення жирової тканини аутологічними ММСК, які активують проліферативно-пластичні процеси, що приводять до збільшення тканинної маси. Водночас у тканинному графті відбуваються процеси тканинної резорбції, що і призводить до втрати трансплантатом своєї маси.

Морфологічна структура трансплантованої жирової клітковини, в яку було введено аутологічні ММСК, протягом експерименту фактично не змінювалась. Через 2 та 4 тижні після гетеротопічної трансплантації клітинно-тканинні графти збільшувались в розмірі та масі, причому дуже легко піддавалися дисекції та мали звичайний жовтуватий колір без візуальних дефектів.

Вилучення тканинних графтів супроводжувалося технічними труднощами через формування фіброзної капсули навколо трансплантата.

При дисекції вилучених графтів було відмічено, що тканинні трансплантати були більш в'ялими й крихкими на відміну від клітинно-тканинних трансплантатів, які мали щільно-еластичну консистенцію та добре розділялися.

Гістологічне дослідження, що проведено на 2-й та 4-й тиждень експерименту, свідчило про незначні ознаки запалення та формування кістозних каверн і вакуолей в клітинно-тканинних трансплантатах.

Проявів перивезикального набряку виявлено не було, лише в поодиноких зразках спостерігалися невеликі і локалізовані ділянки запалення (рис. 2).

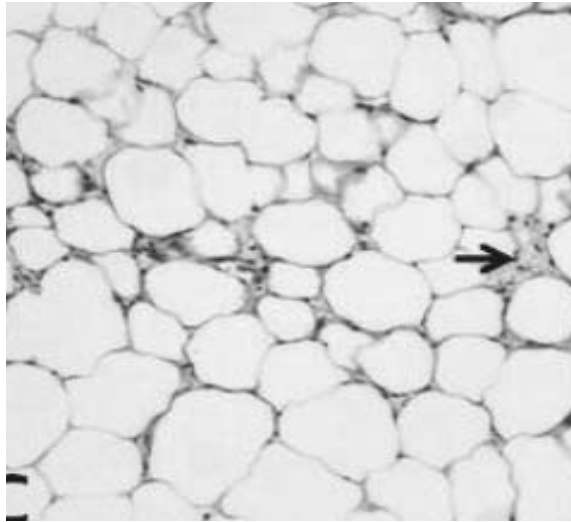


Рис. 2. Мікроструктура клітинно-тканинного графту на 4-й тиждень експерименту. Жирова тканина з ділянкою запалення (стрілка).

Забарвлення гематоксилін-еозином, x 100

В біоптатах, що склалися з клітинного і тканинного компонентів, адипоцити розподілялися рівномірно, без утворення конгломератів і вакуолей. В незначній кількості біоптатів, що склалися з клітинного та тканинного компонентів (12%), на 4-й тиждень експерименту фіксували ознаки незначно вираженого фіброзу жирової тканини.

В тканинному графті вже на 2-й тиждень експерименту були зафіксовані ознаки некрозу жирової тканини з наступним її фіброзуванням (рис. 3), а на 4-й тиждень спостерігали некроз жирової тканини і ацидофільні гранулоцити.

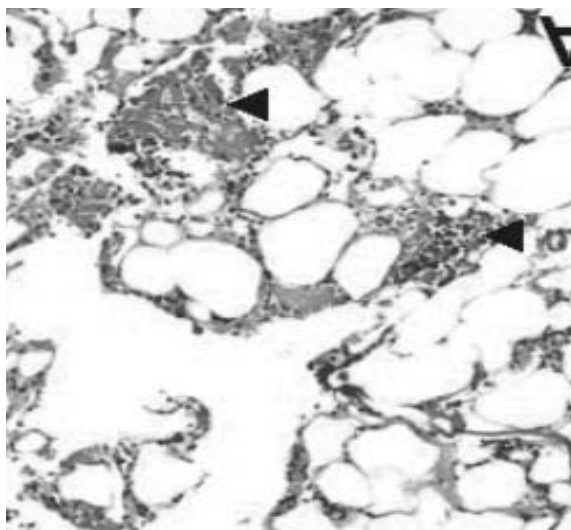


Рис. 3. Мікроструктура тканинного графту на 2-й тиждень експерименту. Жирова тканина з ділянками некрозу і фіброзу (стрілки).

Забарвлення гематоксилін-еозином, x 100

Морфологічний аналіз біоптатів тканинних і клітинно-тканинних графтів свідчив про значні коливання кількості адипоцитів у жировій тканині в залежності від типу графту.

В біоптатах клітинно-тканинних графтів протягом усього терміну дослідження спостерігали за поступовим збільшенням кількості адипоцитів.

На 2-й тиждень після трансплантації адипоцити в біоптатах займали 67,4% від загальної площі біоптата. Водночас кількість адипоцитів у тканинних графтах зменшувалася, вони займали 46,2% від загальної площі трансплантата.

На 4-й тиждень експерименту кількість адипоцитів у трансплантатах, збагачених аутологічними ММСК, збільшувалася, вони займали 78,6% від загальної площі досліджуваних тканин.

Кількість адипоцитів у тканинному графті мала тенденцію до поступового зменшення, що свідчило про інтенсифікацію процесів некрозу клітин, заміщення їх сполучною тканиною і що підтверджується результатами гістологічного дослідження.

Результати імуногістохімічного дослідження свідчили про наявність ММСК в трансплантованій жировій тканині через 2 та 4 тижні. Необхідно зазначити, що кількість ММСК зростала на 4-й тиждень експерименту, що вказує на відсутність ознак їх відторгнення та проліферацію. Крім того, більшість ММСК знаходилися в стінках судин дрібного й середнього калібру, що вказує на їх ендотеліальне диференціювання.

Імуногістохімічний аналіз також показав наявність ММСК в контра-латерально розміщених трансплантатах жирової клітковини, в які вводили фосфатно-сольовий буфер, що свідчить про розселення клітин через системний кровотік.

Отже, можна припустити, що гетеротопічна трансплантація фрагментів жирової тканини разом з аутологічними ММСК приводить до інтенсифікації процесу проліферації жирової тканини, а в подальшому до збільшення маси графту.

Незначні ознаки запалення та ділянки фіброзу є типовою реакцією тканини на введення клітинного трансплантата і саму гетеротопічну трансплантацію.

Зменшення маси тканинного графту внаслідок некрозу адипоцитів, тканинної резорбції та процесу фіброзування є типовою реакцією пересаженого жирового трансплантата, що є головною проблемою при виконанні операцій з ліпофілінгу.

Висновки

В жировому графті фіксуються процеси тканинної резорбції у вигляді запального процесу, лізису адипоцитів, фібриноїдного некрозу, каль-

цифікації та фіброзування, що є проявом тканинної резорбції.

Збагачення жирових графтів аутологічними мультипотентними мезенхімальними стовбуровими клітинами приводить до активації проліферативно-регенераторних процесів і, як наслідок, до збільшення маси графту.

Введені в жировий графт мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини здатні до активної проліферації, міграції та мають потенціал до ендотеліального диференціювання.

Показано, що збагачення жирової тканини, яка призначена для ліпофілінгу, аутологічними мультипотентними мезенхімальними стовбуровими клітинами є перспективним методом запобігання тканинної резорбції і може бути застосовано в клінічній практиці.

Список літератури

1. Урмузин Д.К. Опыт коррекции деформации голени методом липофилинга в сочетании с расслоением мягких тканей АPTOS Wire. / Д.К. Урмузин, А.М. Куимов // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2009. – № 3. – С. 37–44.
2. Характеристика мирового рынка клеточных технологий / В.Л. Зорин, В.Р. Черкасов, А.И. Зо-

рина, Р.В. Давыдов // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* – 2010. – Т. V, № 3. – С. 96–115.

3. Fat Injection: from filling to regeneration. Ed. by S. R. Coleman, R. F. Mazzola. 2009. – 800 p.
4. Павлюк-Павлюченко Л. Я. Отдаленные результаты липофилинга (аутогенной трансплантации жировой ткани) с целью контурной пластики молочных желез / Л. Я. Павлюк-Павлюченко, А. А. Шахов // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2001. – № 2. – С. 21–41.
5. Gomillion C. T. Stem cells and adipose tissue engineering / C. T. Gomillion, K. J. Burg // *Biomaterials.* – 2006. – Dec. – Vol. 27 (36). – P. 6052–6063. Epub. 2006 Sept. 14. Review.
6. Experimental study of the effect of adipose stromal vascular fraction cells on the survival rate of fat transplantation / B. C. Fu, J. H. Gao, F. Lu, J. Li // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* – 2010. – Vol. 26 (4). – P. 289–294.
7. Infusion of mesenchymal stem cells and rapamycin synergize to attenuate alloimmune responses and promote cardiac allograft tolerance / W. Ge, J. Jiang, M. L. Baroja [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2009. Aug. – Vol. 9 (8). – P. 1760–1772.

УДК 615.361.018.5.013.8.014.41:616.921.5:57.08

*Ю.В. Поляченко, Е.М. Запольская,
Р.В. Салютин, В.А. Шаблий*

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ДЛЯ ЗАЩИТЫ АУТОЛОГИЧНОГО ЖИРОВОГО ГРАФТА ОТ ТКАНЕВОЙ РЕЗОРБЦИИ

Показано, что обогащение жирового графта аутологичными мезенхимальными мультипотентными стволовыми клетками, выделенными из жировой ткани, способствует активации репаративно-пластических процессов и, как следствие, увеличению массы графта. Сделан вывод о целесообразности использования в клинической практике с целью защиты пересаженной жировой ткани от тканевой резорбции мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из жировой ткани.

Ключевые слова: трансплантация, стволовые клетки, жировая ткань, тканевая резорбция.

*Yu. V. Polyachenko, K. M. Zapolska,
R. V. Salyutin, V. A. Shabliy*

TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS MULTIPOTENT MESENCHYMAL STEM CELLS, ISOLATED FROM ADIPOSE TISSUE, TO PROTECT THE AUTOLOGOUS FAT GRAFT AGAINST TISSUE RESORPTION

It is shown that enrichment of autologous fat graft by multipotent mesenchymal stem cells, isolated from adipose tissue, leads to activation of reparative processes and consequently to increase the mass of graft. Seems appropriate to use in clinical practice mesenchymal stem cells, derived from autologous fat, with a view to protect the transplanted adipose fat graft from tissue resorption.

Key words: transplantation, stem cells, adipose tissue, tissue resorption.

Поступила 14.12.12

О.Ю. Кожина, М.В. Останков, И.Г. Гриша, Н.А. Бондарович, А.Н. Гольцев
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОГО ЛЕЙКОКОНЦЕНТРАТА КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА С ЦЕЛЮ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Экспериментально доказана эффективность применения криоконсервированного лейкоконцентрата кордовой крови человека (кЛККЧ) для профилактики гриппа. Показано, что применение кЛККЧ положительно влияет на восстановление иммунокомпетентных органов мышей, стимулирует специфическую и неспецифическую защиту организма животных, повышает их выживаемость.

Ключевые слова: криоконсервированный лейкоконцентрат кордовой крови человека, экспериментальная модель гриппа, иммунокомпетентные органы.

Поиск эффективных противовирусных препаратов обусловлен высокой заболеваемостью и широкой распространенностью вирусных инфекций, передающихся воздушно-капельным путём. Среди вирусов, вызывающих эпидемические ситуации, наиболее опасными могут быть новые пандемические вирусы гриппа А, патогенные для человека и животных. Вирусы гриппа обладают уникальной способностью к изменчивости в результате генной рекомбинации или реассортации [1, 2] фрагментов вирусного генома. В случае инфицирования человека одновременно вирусами гриппа различных штаммов возможна реассортация генов вируса в различных комбинациях, что может привести к возникновению нового антигенного шифт-варианта, к которому иммунитет у человека и животных отсутствует [3].

В настоящее время для профилактики вирусных инфекций верхних дыхательных путей применяют методы неспецифической защиты; этиотропные средства, действующие непосредственно на вирусы; различные иммуномодулирующие биологически активные субстраты; вакцины [4]. Однако остаётся актуальным поиск новых средств неспецифической профилактики и лечения гриппа. Среди этих средств хорошо зарекомендовал себя криоконсервированный лейкоконцентрат кордовой крови человека (кЛККЧ), который обладает способностью нейтрализовать вирус гриппа А/Виктория в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [5, 6]. Однако необходимо более глубоко изучить свойства кордовой крови человека, определить степень влияния кЛККЧ на отдельные системы и организм в целом, выявить закономерности развития резистентности к инфекции, возникающей после введения кЛККЧ.

Цель работы – оценка влияния кЛККЧ и его компонентов на структуру и функцию иммунокомпетентных органов, продукцию противовирусных антител и выживаемость мышей в экспериментальной модели гриппа.

Материал и методы. Работа выполнена на 2- и 8-месячных самках мышей линии Balb/C массой 18–20 г в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных» и правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), одобренными Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2007). Лабораторных животных содержали в условиях вивария ИПКиК НАН Украины и использовали в экспериментальной работе согласно рекомендациям [4].

Лейкоконцентрат получали из кордовой крови человека путём пассивной седиментации эритроцитов в градиенте плотности с добавлением стерильного высокомолекулярного декстрана (полиглюкина, «Юриа-фарм», Украина). Криоконсервировали его на программном замораживателе УОП-6 производства ИПКиК по двухэтапной программе, разработанной и запатентованной в ИПКиК [8]. Размораживание осуществляли на водяной бане при температуре 40–41 °С [9]. Плазму из кЛККЧ получали после размораживания и центрифугирования при 25 с⁻¹ в течение 15 мин при 20 °С и затем пропускали через миллипоровый фильтр (Carrigtwohill, Ireland). Ядросодержащие клетки (ЯСК) получали из кЛККЧ двукратным центрифугированием при 16,6 с⁻¹ и 20 °С в течение 10 мин, отмывали в стерильном рингер-фосфатном буфере и ресуспендировали в 2,0 мл этого раствора перед введением животным.

Все мыши были разделены на семь групп по 20 в каждой. Подопытным мышам 1-й группы интраназально вводили кЛККЧ в дозе 0,05 мл/мышь $[(6\pm 2)\cdot 10^5 \text{ кл./мышь}]$; 2-й – плазму кЛККЧ в дозе 0,05 мл/мышь; 3-й – ЯСК кЛККЧ в дозе 0,05 мл/мышь $[(6\pm 2)\cdot 10^5 \text{ кл./мышь}]$; 4-й – вирус гриппа штамма А/Виктория в дозе $LD_{25/10}$ (иммунизированные животные); 5-й – лаферобион (ОАО «Киевмедпрепарат») 14 МЕ/мышь 5 раз в день в течение трёх дней; 6-й – 0,9%-ный раствор хлорида натрия (NaCl) в дозе 0,05 мл/мышь. Интактные животные составили 7-ю группу.

Моделировали вирусную инфекцию путём интраназального введения вируса гриппа штамм А/Виктория (H_3N_2) в дозе $LD_{100/10}$ через шесть месяцев после введения указанных субстратов животным 1-й – 6-й групп. Вирус гриппа был предоставлен Институтом гриппа РАМН (Санкт-Петербург), прошёл шесть пассажей на белых мышах и два пассажа на куриных эмбрионах; титр гемагглютининов инфицированной аллантоисной жидкости соответствовал 1:512, инфекционный титр – $10^4 LD_{50/10}$.

После инфицирования вирусом гриппа в каждой из шести экспериментальных групп были отдельно оставлены незаражённые животные, которые вместе с интактными животными (7-я группа) служили для оценки их выживаемости ($n=10$).

Анализ результатов исследования проводили на 7-е и 14-е сутки после инфицирования животных вирусом гриппа. После декапитации выделяли тимус, селезёнку и внутригрудные лимфатические узлы. Массу органов определяли взвешиванием на торсионных весах. Количество клеток в органах подсчитывали после мягкой гомогенизации в 1 мл суспензии в камере Горяева [10]. Наличие специфических антител к вирусу гриппа определяли в сыворотке крови животных по реакции торможения гемагглютинации [1].

Количество макрофагов и естественных киллеров (ЕК) в селезёнке оценивали суммарно методом проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur, BD, США) с использованием моноклональных антител FITC anti-mouse CD16/32 и PE anti-mouse CD210 с изотипом Rat IgG2b,k и Rat IgG2a,c (BD Biosciences, США). Все процедуры с использованием моноклональных антител выполняли в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Выживаемость животных оценивали ежедневно в течение 14 суток после инфицирования.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью метода Стьюдента-Фишера.

Результаты и их обсуждение. Превентивное введение кЛККЧ и ЯСК не влияло на мас-

су тимуса, селезёнки и лимфоузлов. У мышей, которым вводили только плазму кЛККЧ, отмечалось уменьшение массы селезёнки и увеличение массы лимфатических узлов, масса тимуса не изменялась по сравнению с контролем. У животных 1-й – 3-й групп наблюдалось увеличение количества клеток в тимусе и лимфоузлах разной степени выраженности, а изменения содержания клеток в селезёнке носили разнонаправленный характер (табл. 1 и 2).

Предварительная иммунизация животных (4-я группа) приводила к увеличению массы и количества клеток в тимусе, увеличению массы без изменения содержания клеток в селезёнке, а также к увеличению содержания CD16/32⁺- и CD210⁺-клеток в ней. В лимфоузлах наблюдалось увеличение количества клеток при неизменной их массе.

После заражения вирусом гриппа у мышей 5-й и 6-й групп уже на 2-е – 3-и сутки отмечались клинические проявления заболевания: животные становились малоподвижными, отмечались признаки ринита, шерсть была влажной и взъерошенной, масса тела сниженной. К 7-м суткам большинство животных находилось в преагональном состоянии. Максимальную потерю массы тела у животных (до 37%) в этих группах наблюдали на 10-е сутки после инфицирования. У мышей 6-й группы отмечали значительные изменения массы и количества клеток иммунокомпетентных органов (табл. 1, 2).

Развитие симптоматики респираторной инфекции у мышей 1-й – 4-й групп было менее выражено. Снижение массы тела отмечали у 16% мышей 1-й группы и у 20 и 22% мышей 2-й и 3-й групп на 7-е – 8-е сутки, что совпадало с пиком проявления заболевания. В дальнейшем на 14-е сутки наблюдали тенденцию к восстановлению массы тела мышей, что свидетельствует об их выздоровлении. Наилучший эффект был достигнут у мышей 4-й группы, потеря массы которых к этому сроку составила не более 10%. Однако уже на 14-е сутки масса тела животных 1-й и 4-й групп достоверно не различалась.

На 7-е сутки у мышей 6-й группы наблюдалось увеличение массы селезёнки, а содержание CD16/32⁺- и CD210⁺-клеток в ней достоверно не изменялось по сравнению с этими показателями у интактных животных. В этот период исследования масса лимфоузлов и содержание в них клеток увеличивались, а в тимусе отмечалось уменьшение массы органа и снижение содержания в нём клеток. Аналогичная динамика исследуемых показателей отмечалась у животных 5-й группы. Характер изменений исследуемых параметров на 14-е сутки не оценивали, так как

Таблиця 1. Маса иммунокомпетентных органов мышей до и после инфицирования вирусом гриппа ($M \pm t$)

Группа	Исследуемый материал	До инфицирования (контроль)	После инфицирования	
			7-е сутки	14-е сутки
1-я	Тимус, мг	66,2±3,8	76,4±4,56*	83,0±5,81**
	Селезёнка, мг	147±10	182±13	136±9,5 [†]
	Лимфоузлы, мг	7,36±0,5	9,4±0,66	6,55±0,46
2-я	Тимус, мг	64,7±4,52	59,14±4,1 [†]	49,83±3,5**
	Селезёнка, мг	147±10*	141±10 [†]	132±9 [†]
	Лимфоузлы, мг	8,67±0,6	5,92±0,4	6,91±0,48
3-я	Тимус, мг	65,4±4,5	65,86±4,61*	26,8±1,87**
	Селезёнка, мг	143±10	145±10 [†]	139±10 [†]
	Лимфоузлы, мг	6,92±0,48	7,5±0,52	7,11±0,49
4-я	Тимус, мг	75,2±5,2	68,3±4,78	79,2±5,51*
	Селезёнка, мг	187±13*	117±8**	95±6,6**
	Лимфоузлы, мг	7,21±0,5	8,45±0,6	7,4±0,52
5-я	Тимус, мг	66,5±4,0	53,5±3,7*	–
	Селезёнка, мг	149±10,4	175±11,3*	–
	Лимфоузлы, мг	7,45±0,52	10,9±0,76	–
6-я	Тимус, мг	67,0±4,7	54,6±3,8*	–
	Селезёнка, мг	157±10,3	179±11,5*	–
	Лимфоузлы, мг	7,25±0,5	11,2±0,78	–
7-я	Тимус, мг	67,0±4,7	–	–
	Селезёнка, мг	157±10,3	–	–
	Лимфоузлы, мг	7,25±0,5	–	–

Примечание. $p < 0,05$; * статистически достоверные различия по сравнению с интактным контролем (7-я группа), [†] по сравнению с животными 6-й группы на 7-е сутки инфицирования. Здесь и в табл. 2.

Таблиця 2. Средние значения концентрации клеток иммунокомпетентных органов мышей до и после инфицирования вирусом гриппа ($M \pm t$)

Группа	Исследуемый материал	До инфицирования (контроль)	После инфицирования	
			7-е сутки	14-к сутки
1-я	Тимус, $\times 10^5$ кл/мг	8,4±0,5*	5,1±0,35*	21,74±1,34**
	Селезёнка, $\times 10^6$ кл/мг	1,31±0,09	1,51±0,1**	1,13±0,08 [†]
	Лимфоузлы, $\times 10^4$ кл/мг	17,88±3,37	11,71±3,32**	6,32±0,49**
2-я	Тимус, $\times 10^5$ кл/мг	8,2±0,57*	1,49±0,1**	0,59±0,03**
	Селезёнка, $\times 10^6$ кл/мг	1,58±0,11*	1,85±0,13**	1,68±0,12**
	Лимфоузлы, $\times 10^4$ кл/мг	10,45±0,73*	8,46±0,6*	6,12±0,43#
3-я	Тимус, $\times 10^5$ кл/мг	7,9±0,55*	3,72±0,26**	4,52±0,32**
	Селезёнка, $\times 10^6$ кл/мг	1,49±0,1*	1,54±0,1**	1,3±0,09*
	Лимфоузлы, $\times 10^4$ кл/мг	13,56±0,95*	10,9±0,76**	8,32±0,58*
4-я	Тимус, $\times 10^5$ кл/мг	10,2±1,71*	16,4±1,15**	18,1±1,3**
	Селезёнка, $\times 10^6$ кл/мг	1,23±0,08	1,4±0,1*	1,17±0,08**
	Лимфоузлы, $\times 10^4$ кл/мг	3,41±0,22*	7,89±0,55**	6,11±0,43**
5-я	Тимус, $\times 10^5$ кл/мг	6,9±0,48	5,8±0,4*	–
	Селезёнка, $\times 10^6$ кл/мг	1,18±0,08	1,37±0,09	–
	Лимфоузлы, $\times 10^4$ кл/мг	2,47±0,17	7,91±0,55*	–
6-я	Тимус, $\times 10^5$ кл/мг	7,17±0,4 (интакт)	5,58±0,39*	–
	Селезёнка, $\times 10^6$ кл/мг	1,2±0,08 (интакт)	1,33±0,19	–
	Лимфоузлы, $\times 10^4$ кл/мг	2,55±0,2 (интакт)	8,3±0,58*	–

к этому времени все инфицированные животные 5-й и 6-й групп гибли.

Так, на 7-е сутки после заражения вирусом гриппа масса тимуса и селезёнки у мышей 1-й группы возрастала по сравнению с показателями интактных мышей и не превышала уровень данного показателя у мышей 6-й группы в этот же период наблюдения. Динамика аналогичных показателей у мышей 2-й и 3-й групп была незначительной. Содержание клеток в тимусе мышей 2-й и 3-й групп снижалось, а в селезёнке мышей 1-й – 3-й групп увеличивалось на 7-е сутки развития вирусной инфекции в сравнении с интактными животными и животными 6-й группы. При этом у животных рассматриваемых групп имело место значительное повышение содержания CD16/32⁺- и CD210⁺-клеток в селезёнке с 7-х по 14-е сутки. Наиболее выраженное увеличение данного показателя отмечали у мышей 3-й группы (табл. 2).

На 14-е сутки развития вирусной инфекции отмечалась тенденция к нормализации массы селезёнки и лимфатических узлов мышей 1-й – 3-й групп. У мышей 1-й группы масса тимуса продолжала увеличиваться, а содержание клеток превышало более чем в 3 раза таковое у интактных мышей и соответствующий показатель на 7-е сутки в 5-й и 6-й группах. Содержание клеток в селезёнке мышей 1-й и 3-й групп в рассматриваемый период соответствовало таковому в интактном контроле, а во 2-й группе превышало в 1,5 раза (табл. 1).

Масса лимфатических узлов у мышей 1-й группы после инфицирования вирусом гриппа возрастала к 7-м и снижалась к 14-м суткам по сравнению с показателями у мышей 6-й группы; у животных 2-й и 3-й групп практически не отличалась от таковой в интактном контроле и была значительно ниже, чем у мышей 6-й группы. Количество клеток в лимфоузлах у мышей 1-й – 3-й групп снижалось с 7-х по 14-е сутки исследования относительно средних значений до инфицирования вирусом гриппа, но превышало уровень в интактном контроле во все сроки наблюдения (табл. 2).

Определение титра специфических противовирусных антител (табл. 3) в сыворотке крови животных показало, что на 7-е сутки инфицирования у 71,4% мышей 6-й группы он составил 1 : 64. В этот же период наибольший уровень данного показателя наблюдался в сыворотке крови животных, которым за 6 месяцев до инфицирования вирусом гриппа вводили кЛККЧ (1 : 256 у 42,8%) или его плазму (1 : 128 у 71,4%). На 14-е сутки развития инфекционного процесса у 60% животных 1-й группы титр антител составлял в среднем 1 : 512. Титр

противовирусных антител в сыворотке крови у 71,4% мышей 3-й группы на 7-е сутки составил 1 : 64 и к 14-м суткам не изменился. При этом в сыворотке интактных животных специфических антител к вирусу гриппа не найдено.

Интегральным показателем оценки эффективности профилактики гриппа интраназальным введением кЛККЧ и его компонентов является выживаемость мышей. К 14-м суткам исследования выживаемость мышей в 1-й и 2-й группах составила 85 и 75% соответственно, в 3-й – 45%, в 4-й – 90 %, а в 5-й и 6-й группах все животные погибли к 10-м суткам. При этом отмечалась пролонгация жизни животных 1, 2 и 3-й групп: гибель мышей начиналась на 5-е сутки от момента инфицирования в 3-й группе и на 7-е – 9-е сутки в 1-й и 2-й группах. В 5-й и 6-й группах гибель животных отмечалась уже на 3-и – 4-е сутки.

Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов [5, 11] и дают основание утверждать, что кЛККЧ и его компоненты положительно влияют на состояние иммунокомпетентных органов мышей в течение шести месяцев после введения, повышая их активность при последующем заражении вирусом гриппа А. Можно предположить, что повышение количества клеток в тимусе, селезёнке и лимфоузлах после применения кЛККЧ и его компонентов свидетельствует о возможном депонировании иммунокомпетентных клеток в периферических органах иммунной системы и при развитии гриппозной инфекции в организме происходит мобилизация средств неспецифической защиты (моноцитов, макрофагов, ЕК-клеток), активная клональная селекция вирусоспецифических клонов Т-лимфоцитов в тимусе, что интегрально выражается в активизации противовирусного иммунитета.

Ранее было установлено, что преимущественной причиной гибели животных после инфицирования вирусом гриппа А является геморрагическая пневмония [11, 12], что может быть следствием чрезмерной активности альвеолярных макрофагов и ЕК-клеток [13]. Установлено, что именно на ранних стадиях развития острой вирусной инфекции наблюдается процесс интенсивного увеличения содержания клеток неспецифической защиты для создания стойкого иммунитета [14]. С одной стороны, CD16/32⁺- и CD210⁺-клетки оказывают прямое цитотоксическое действие на инфицированные вирусом клетки, способствуют более эффективной элиминации патогена из организма и продуцируют ряд воспалительных цитокинов [14, 15], с другой – чрезмерная активация ЕК приводит к одномоментному по-

вреждению большого количества клеток-мишеней и выбросу биологически активных веществ, что, в свою очередь, влечёт за собой повреждение неинфицированных клеток, вызывая усиление воспалительной реакции.

Превентивное введение кЛККЧ вызывает повышение реактивности клеточного звена неспецифической защиты, что проявляется увеличением количества CD16/32⁺- и CD210⁺-клеток в селезёнке на 7-е сутки развития вирусной инфекции, однако не допускает чрезмерной их активации. В то же время введение плазмы кЛККЧ не обеспечивает развития адекватной скорости иммунного ответа на патоген, а ЯСК кЛККЧ не препятствуют чрезмерной активации CD16/32⁺- и CD210⁺-клеток, что само по себе может вызывать дополнительное повреждение организма реципиента. Кроме того, повышенная продукция специфических противовирусных антител у животных, получавших превентивно кЛККЧ, стимулирует фагоцитоз макрофагами заражённых вирусом клеток. Введение плазмы и ЯСК кЛККЧ, хотя и способствовало появлению специфических антител, однако не в достаточной высокой титрах.

Введение кЛККЧ оказывает иммуномодулирующее действие на организм реципиента: повышая функциональную активность макрофагов и ЕК-клеток селезёнки, обеспечивающих надёжную иммунную защиту от патогена, не допускает чрезмерной активации факторов неспецифического иммунитета и повреждения ткани лёгких. Суммарный эффект от введения кЛККЧ с профилактической целью проявлялся в повышении функциональной активности иммунокомпетентных органов и пролонгации выживаемости животных после заражения вирусом гриппа в дозе LD_{100/10}*

Выводы

Показано, что интраназальное введение криоконсервированного лейкоконцентрата кордовой крови человека обеспечивает формирование у экспериментальных животных невосприимчивости к вирусу гриппа А на протяжении шести месяцев после его введения.

Превентивное введение криоконсервированного лейкоконцентрата кордовой крови человека животным до инфицирования вирусом гриппа модифицирует активность системы неспецифической иммунологической защиты организма за счёт депонирования клеток в лимфатических узлах и селезёнке.

Установлено, что превентивное введение криоконсервированного лейкоконцентрата кордовой крови человека активизирует специфический иммунный ответ у животных за счёт обеспечения продукции в высоких ти-

трах противовирусных антител.

Показано, что нефракционированный криоконсервированный лейкоконцентрат кордовой крови человека оказывает более выраженное протективное действие, обеспечивая активацию макрофагов, ЕК-клеток, продукцию специфических антител в высоких титрах, но не допускает чрезмерной активации эффекторных механизмов во время элиминации патогена.

Список литературы

1. Носик Н.Н. Лабораторная диагностика вирусных инфекций / Н.Н. Носик, В.М. Стаханова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 70–77.
2. Реассортация и взаимодействие генов при скрещивании низкопатогенного вируса гриппа птиц подтипа H5 с вирусом гриппа человека / Д.К. Львов, И.А. Руднева, Н.В. Каверин [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2007. – № 1. – С. 23–28.
3. Пугачев О.Н. Природный резервуар вирусов гриппа А / О.Н. Пугачев, М.В. Крылов, Л.М. Белова // Междунар. вестник ветеринарии. – 2008. – № 2. – С. 12–17.
4. Романцов М.Г. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 9. – С. 76–87.
5. Волина В.В. Инфицирование животных вирусом гриппа после предварительного введения препарата «Криоцелл-гемокорд» / В.В. Волина, Е.В. Бровко, Е.С. Онасенко, Л.В. Пономарева // Проблемы криобиологии. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 159–169.
6. Препарат кордовой крови человека в профилактике и лечении вирусных заболеваний / А.А. Цуцаева, Е.М. Климова, Е.С. Онасенко и др. // Вісник фармакології та фармацевції. – 2008. – № 5. – С. 56–57.
7. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – К. : Вища шк., 1983. – 383 с.
8. Пат. України № 31847А, МПК А01N01/02. Спосіб криоконсервування кровотворних клітин кордової крові / А.О. Цуцаєва, В.І. Грищенко, О.В. Кудкоцева [та ін.] – Заявл. 05.11.98; Опубл. 15.12.2000. – Бюл. № 7.
9. Гольцев А.Н. Пуповинная кордовая кровь человека как источник гемопоэтических клеток для клинического применения. Ч. 2. Иммунологическая характеристика / А.Н. Гольцев, Т.А. Калиниченко // Проблемы криобиологии. – 1998. – № 2. – С. 3–21.
10. Лабораторные методы исследования. Спра-

- вочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая [и др.]; под ред. В.В. Меньшикова – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
11. Инфицирование животных вирусом гриппа после предварительного введения препарата «Криоцелл-гемокорд». Сообщение III. Изучение морфофункционального состояния лёгких мышей / А.Н. Гольцев, В.В. Волина, Е.С. Онасенко [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 318–326.
 12. Toaranta F.R. Impaired immune responses in the lungs of aged mice following influenza infection / F.R. Toaranta, T.M. Ross // Respiratory research. – 2009. – № 10 (1)– P. 112.
 13. McGill J. Innate immune control and regulation of influenza virus infections / J. McGill, J.W. Neusel, K.L. Legge // J. Leukocyte Biology. – 2009. – № 86 (4). – P. 803–812.
 14. Плехова Н.Г. Роль моноцитов/макрофагов в патогенезе вирусных инфекций / Н.Г. Плехова, Л.М. Сомова // Тихоокеанск. мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 5–9.
 15. Протасова С.Ф. Новые препараты на основе интерферонов против вирусов гриппа, включая А (H5N1) / С.Ф. Протасова, Л.И. Леонтьева, Н.М. Козлова // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 20–26.

*О.Ю. Кожина, М.В. Останков, І.Г. Гриша,
М.О. Бондарович, А.М. Гольцев*

**ЗАСТОСУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО
ЛЕЙКОКОНЦЕНТРАТУ
КОРДОВОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ
З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Експериментально доведено ефективність застосування кріоконсервованого лейкоконцентрату кордової крові людини (кЛККЧ) для профілактики грипу. Показано, що застосування кЛККЧ позитивно впливає на відновлення імункомпетентних органів мишей, стимулює розвиток специфічного та неспецифічного імунного захисту організму тварин, підвищує їх виживаність.

Ключові слова: кріоконсервований лейкоконцентрат кордової крові людини, експериментальна модель грипу, імункомпетентні органи.

*O.Yu. Kozhyna, M.V. Ostankov, I.G. Grisha,
N.A. Bondarovich, A.N. Goltsev*

**APPLICATION OF CRYOPRESERVED
HUMAN CORD BLOOD
LEUCOCONCENTRAT FOR
PROPHYLACTIC OF INFLUENZA
(EXPERIMENTAL RESEARCH)**

Experimentally proved an efficacy of cryopreserved human cord blood leucoconcentrat's (сНСВЛ) to prevent influenza. It was exhibited that сНСВЛ has a positive influence on restoration of murine lymphocompetent organs, stimulates specific and non-specific mice resistance and raises their survival rate.

Key words: cryopreserved human cord blood leucoconcentrat, experimental model of influenza, immunocompetent organs.

Поступила 23.10.12

УДК 612.821: 159.9:615.1

Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт, Л.М. Киричок*
ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев
*ОАО «Фармак», г. Киев

**КОРВАЛОЛ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОДТВЕРЖДАЮТСЯ –
ЗНАЧИТ ЖИЗНЬ ПРЕПАРАТА ПРОДОЛЖАЕТСЯ.
СООБЩЕНИЕ I. ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ СОЗДАНИЯ НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
(РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

Огромная популярность препарата Корвалол, его эффективность и безопасность обуславливают целесообразность создания новых, более удобных в применении, с улучшенным фармакокинетическим профилем лекарственных форм. В работе представлены результаты доклинического исследования препарата Корвалол в лекарственной форме таблетки для сублингвального и/или перорального применения. Показаны низкая токсичность, отсутствие местно-раздражающего и алергизирующего действия, а также высокая специфическая фармакологическая активность как седативного лекарственного средства.

Ключевые слова: корвалол в форме таблетки, острая токсичность, местно-раздражающее действие, алергизирующие свойства, седативный эффект.

Многим из нас с детства знаком запах «бабушкиных капель», и их название – Корвалол. Именно этот препарат не одно десятилетие широко применяется в Украине и странах ближнего зарубежья [1, 2].

Корвалол фактически является полным советским аналогом валокордина, разработанного в 1963 г. в Германии. Он, как и валокордин, обладает снотворным, сосудорасширяющим, седативным и спазмолитическим действием. Действующие вещества Корвалола представлены этиловым эфиром альфа-бромизовалериановой кислоты (20,0 мг), фенобарбиталом (18,26 мг), маслом мяты перечной (1,42 мг). Аналогами Корвалола являются, в частности, корвалдин, барбовал (капли, производитель ООО «Фармак», Украина), корвалтаб (таблетки, производитель «Фарма Стар», Украина), реладорм (таблетки, производитель «Польфа АО», Польша).

Корвалол – бренд сверхпопулярный, не нуждающийся в особых рекомендациях. Но в некоторых странах (за пределами Восточной Европы) этот препарат неизвестен, а в США ещё в 1997 г. FDA запретила даже ввоз его на территорию страны, аргументируя этот запрет наличием в составе препарата компонента группы барбитуратов – фенобарбитала. В Российской Федерации, в частности, в 2008 г. Корвалол и Валокордин предполагали изъять из свободной, безрецептурной продажи из-за того, что препараты содержат психотропные

компоненты – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты и фенобарбитал. Однако протесты населения и, по нашему мнению, здравый смысл руководства МЗ РФ способствовали тому, что представители Федеральной службы по контролю за оборотом наркотиков согласились, что Валокордин и Корвалол, содержащие незначительное количество сильнодействующих и ядовитых веществ, будут по-прежнему продаваться без рецептов.

В сети Internet содержится огромное количество сообщений не только об «абсолютной бесполезности», бездейственности, неэффективности препарата Корвалол, но и его «потенциальной вредности», высокой токсичности, наличии значительных побочных эффектов. К сожалению, большинство из подобных публикаций не базируются на анализе научных данных, не подтверждены методами доказательной медицины, имеют популистский характер. К слову, следует отметить, что потенциально вредными являются фактически все лекарства. Весь вопрос в том, какое, как, кому, как долго и при какой патологии, в том числе сочетанной, следует применять лекарство.

На самом же деле в большинстве случаев Корвалол действительно является полезным, действенным и безвредным препаратом, способным быстро купировать определённые симптомы, которые вызваны не столь серьёзными заболеваниями или собственно

стрессом: тревогу, боли и неприятные ощущения в области сердца, волнение, нервозность, бессонницу и др. Корвалол и сегодня остаётся одним из наиболее запрашиваемых в аптеках лекарств, достаточно широки объёмы его производства и продаж, расширяется арсенал лекарственных форм этого препарата, что также продиктовано, в определённой степени, достаточно высоким спросом.

Авторы публикации считают целесообразным высказать своё мнение об эффективности и безопасности препарата Корвалол, а также о его новой лекарственной форме – таблетках для перорального и/или сублингвального применения, и научно обосновать действенность этого лекарства (в том числе по результатам клинического применения, освещённым в научной литературе), его безвредность при условии правильного (рационального) применения, а также доказать целесообразность проведения хорошо спланированных экспериментальных и клинических исследований, основываясь на принципах доказательной медицины, которые могли бы опровергнуть неправильные или сомнительные представления о препарате, расширить диапазон его использования, в том числе и при сочетанной патологии, то есть при взаимодействии препаратов разных фармакотерапевтических групп.

Производство Корвалола в виде капель для перорального применения давно осуществляется ОАО «Фармак» (Украина). В настоящее время предприятием разработана лекарственная форма Корвалола – таблетки для перорального и/или сублингвального применения. Обоснованием для данной разработки было то, что препарат в лекарственной форме капли обладает сильным и стойким, не весьма приятным, ощутимым на значительном расстоянии, запахом. Этот запах присущ летучему веществу – этиловому эфиру альфа-бромизовалериановой кислоты. В форме таблеток фактически не ощущается запах ингредиента, входящего в состав препарата. Кроме того, улучшены фармакокинетические свойства препарата. Именно эти свойства, по-видимому, обусловили проявление более существенного специфического фармакологического эффекта изучаемого препарата. Не последнее значение имеет удобство в применении и дозировании таблеток по сравнению с каплями.

Физиологическая активность Корвалола обусловлена активностью его ингредиентов, клинические эффекты которых приведены в табл. 1, что и предопределяет возможности применения препарата [3–7].

В составе Корвалола, как седативного препарата, имеется соединение, содержащее бром, что

обосновывает целесообразность применения Корвалола при нервной возбудимости с кардиофобией и сердцебиением [8–13].

Фармакодинамические свойства Корвалола позволяют использовать его наряду с фитопрепаратами (в том числе комбинированными) – персеном, ново-пасситом, фитоседом, седасеном, седафлором, седофлором и др., для устранения или ослабления проявлений психоэмоционального стресса, избавляя не только от общих тревожных симптомов (психических и вегетативных), а и от специфических симптомов тревоги [14–18].

Препарат зарегистрирован в Украине в разных лекарственных формах [2].

Так, например, в 1996 г. в Институте фармакологии и токсикологии АМН Украины были проведены доклинические испытания Корвалола (капли во флаконах производства ОАО «Фармак», Украина).

Результаты этих испытаний показали, что ЛД₅₀ для мышей при пероральном введении составляет 6,5 мл/кг массы тела животного. При продолжительном (15 суток) пероральном введении Корвалола крысам в терапевтической (0,015 мл/кг) и субтоксической (0,13 мл/кг) дозе не было выявлено отрицательного влияния на морфологическую структуру миокарда, печени, почек, селезёнки, лёгких, пищевода, желудка, кишечника, а также на показатели крови. Корвалол не проявлял алергизирующего действия. Было установлено наличие противоаритмического эффекта в опытах на кроликах. Седативное действие Корвалола было доказано в опытах по изучению подавления активности крыс методом «открытого поля».

Разработанная лекарственная форма Корвалола – таблетки для перорального и/или сублингвального применения производства ОАО «Фармак» – прошла доклиническое испытание в Институте фармакологии и токсикологии НАМН Украины, где и были изучены острая токсичность и специфическая фармакологическая активность, местно-раздражающее и алергизирующее действие в сравнительном аспекте с одноимённым препаратом того же производителя в лекарственной форме капли.

Состав действующих веществ Корвалола в разработанной лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения отвечает таковому в препарате Корвалол в лекарственной форме капли для перорального применения, а по количественному составу ингредиентов – несколько отличается тем, что дозы действующих компонентов в таблетке уменьшены фактически в среднем на 1/3 по сравнению с содержанием их в 1 мл раствора (табл.

Таблиця 1. Клинические эффекты активных ингредиентов Корвалола

Наименование ингредиента	Клинические эффекты
Этиловый эфир альфа-бромизо-валериановой кислоты	Успокаивающее, спазмолитическое действие, обусловленное снижением рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы и усилением процессов торможения в нейронах коры и подкорковых структурах головного мозга, а также снижением активности центральных сосудодвигательных центров и местным прямым спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру. Использоваться может как антисептическое средство: при наружном применении оказывает противомикробное действие, при системном применении обладает способностью вызывать анальгезию и общую анестезию
Фенобарбитал	Снотворный, противосудорожный и наркотический эффекты, обусловленные угнетающим влиянием на ЦНС. Вызывает привыкание. Может вызывать слабую эйфорию. Спазмолитическое и миорелаксирующее действие. Противосудорожный эффект. В малых дозах (0,01–0,03 г на приём) оказывает седативное действие, то есть в малых дозах действует как транквилизатор, в больших – как снотворное. Обладает прямым угнетающим действием на дыхательный центр (снижает чувствительность к углекислому газу), понижает тонус гладкой мускулатуры пищеварительного тракта. В снотворных дозах несколько уменьшает интенсивность основного обмена, что проявляется незначительной гипотермией. Существенно не влияет на сердечно-сосудистую систему. Вызывает «индукцию» ферментов и усиливает активность монооксигеназной ферментной системы печени. Уменьшает гипербилирубинемия
Мята перечная (масло мяты)	Спазмолитический, седативный, желчегонный, слабо обезболивающий и гипотензивный, противодиарейный, антисептический эффекты. Ослабляет головную боль, проявляет антиангинальное, антигипоксическое действие, рефлекторно расширяет сосуды головного мозга, уменьшает возбудимость ЦНС, повышает тормозные процессы в нейронах корковых и подкорковых структур. В составе моно- и комбинированных лекарств используется для лечения повышенной возбудимости нервной системы, неврозов, лёгких расстройств сна, кардиалгии, стенокардии, нейроциркуляторной дисфункции с тахикардией и артериальной гипертензией

2). Однако количество каждого из компонентов, содержащегося в суточной дозе препарата в лекарственной форме капли – 60 капель, соответствует таковому в двух таблетках разработанной лекарственной формы, приём которых за сутки предусматривается инструкцией по медицин-

скому применению. Другими словами: доза каждого из ингредиентов препарата, содержащаяся в одной таблетке, идентична содержащейся в 20 каплях раствора.

Опыты по изучению острой токсичности препарата при использовании метода наимень-

Таблиця 2. Состав разных лекарственных форм Корвалола

Наименование ингредиента	Капли, мг	Таблетки, мг
Активные ингредиенты		
Этиловый эфир α-бромизовалериановой кислоты	20,0	12,42
Фенобарбитал	18,26	11,34
Масло мяты	1,42	0,88
Вспомогательные вещества		
	Стабилизатор Этанол Вода очищенная	Лактозы моногидрат Магния стеарат β-циклодекстрин Ацесульфам калия

ших квадратов проводились на белых крысах массой 175–200 г, которые содержались на стандартном пищевом режиме вивария. Во время эксперимента животные находились при температуре воздуха +22...+25 °С, влажности 55–62%, стандартном световом режиме «день-ночь» [19]. По методу наименьших квадратов определяли показатели острой токсичности препарата, вводя каждую из испытуемых доз двум животным.

Животные были рандомизированы на четыре группы, 1-й из которых вводили Корвалол сублингвально; 2-й группе животных препарат в этой же лекарственной форме вводили в желудок через специальный металлический зонд; 3-й группе животных – сублингвально препарат в лекарственной форме капли, 4-й группе капли Корвалола вводили в желудок.

Для оптимального дозирования и удобства введения таблетки Корвалола измельчали в фарфоровых ступках, для каждого животного рассчитывали необходимую дозу. При ручном удержании животного в вертикальном положении цапками с резиновыми наконечниками раскрывали рот крысы, оттягивали язык и сублингвально наносили в 1 или 2 приёма (в зависимости от массы препарата; интервал между введениями 5–7 мин) таблеточную массу. В указанном положении животное удерживали в течение 1,5–2 мин после нанесения таблеточной массы для увлажнения препарата. Аналогичным образом сублингвально наносили капли. Для введения препарата в желудок таблеточную массу измельчали в 1%-ном крахмальном клейстере, а препарат в форме капли вводили в нативном виде.

Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток. Основным критерием оценки токсичности препарата была гибель животных, с параллельным исследованием изменений массы тела, внешнего вида, поведения, зоосоциальных взаимоотношений, способности потреблять корм и воду, функционирования пищеварительного тракта и дыхания, изменений реакции на внешние раздражители.

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о том, что при введении препаратов в дозах 5,0 г/кг или 5 мл/кг (таблетки и капли соответственно) не наблюдалось гибели животных ни при сублингвальном введении, ни при поступлении препарата в желудок (табл. 3). При введении более высоких доз Корвалола в лекарственной форме капли (от 7,94 до 10,0 мл/кг) в желудок была установлена его среднесмертельная доза для крыс – 11,2(10,0÷12,4) мл/кг. Введение в столь высоких дозах препарата сублингвально в лекарственной форме таблетки не представляется технологически возможным.

Однако отсутствие гибели животных при введении препарата в максимальной дозе 5,0 г/кг позволяет по показателю среднесмертельной дозы отнести Корвалол – таблетки для перорального и/или сублингвального применения, равно как и препарат сравнения, к классу практически нетоксичных веществ.

Таблица 3. Показатели токсичности препарата Корвалол в исследуемых лекарственных формах

Препарат, лекарственная форма, путь введения	Доза	Результат*
Корвалол, таблетки, мг/кг, сублингвально	1000,0	0/2
	1580,0	0/2
	2000,0	0/2
	2500,0	0/2
	3980,0	0/2
	5000,0	0/2
Корвалол, таблетки, мг/кг, в желудок	1000,0	0/2
	1580,0	0/2
	2000,0	0/2
	2500,0	0/2
	3980,0	0/2
	5000,0	0/2
Корвалол, капли, мл/кг, сублингвально	1,0	0/2
	1,58	0/2
	2,0	0/2
	3,16	0/2
	3,98	0/2
	5,0	0/2
Корвалол, капли, мл/кг, в желудок	1,0	0/2
	1,58	0/2
	2,0	0/2
	3,16	0/2
	3,98	0/2
	5,0	0/2
	7,94	0/2
	10,0	1/2
	12,6	1/2
15,8	2/2	

Примечание. * Отношение количества погибших животных к количеству животных, которым была введена соответствующая доза препарата.

По данным ежедневного клинического наблюдения за животными в течение 14 суток установлено, что симптомы отравления при применении препаратов в дозах 5,0 г/кг или 5,0 мл/кг массы тела проявлялись в течение первых 30–60 мин после введения препарата. Животные характеризовались настороженностью, изменением ритма и глубины дыхания, снижением дви-

гательной активности, повышением тонуса хвоста и рефлекса ушной раковины, экзофтальмом, незакономерным изменением частоты уринаций и дефекаций. Других реакций на введение препарата Корвалол в обеих лекарственных формах в другие сроки наблюдения у крыс выявлено не было.

Температура тела не претерпевала существенных изменений, масса животных увеличивалась в физиологических пределах с течением срока наблюдения.

Проведённые исследования позволяют констатировать, что препарат Корвалол в лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения по показателям острой токсичности идентичен референтному препарату – Корвалолу в виде капель.

Изучение местно-раздражающего действия Корвалола в виде таблеток для перорального и/или сублингвального применения проводилось на половозрелых животных обоего пола: белых крысах массой 150–200 г и кроликах массой 2500–3200 г. Перед началом исследования тщательно оценивали целостность, наличие/отсутствие эритемы, отёка слизистой полости рта у животных. При отсутствии видимых изменений на слизистую переходной складки щеки и дёсен ежедневно в течение 4-х суток 4 раза в день с интервалом 2 часа с помощью стеклянной палочки наносили таблеточную массу препарата, приготовленную на 1%-ном крахмальном клейстере. По аналогичной схеме применяли препарат в виде капель, однако в этом случае слизистую полости рта орошали нативным препаратом из шприца. Период наблюдения за животными составил 7 суток (4 дня – нанесение препарата и 3 дня после его применения).

Оценка раздражающего действия Корвалола проводилась в динамике через 1, 3, 5 и 7 суток после первой аппликации с определением коэффициента раздражения.

Результаты опытов, проведённых на белых крысах, свидетельствовали, что после нанесения таблеточной массы на слизистую полости рта при осмотре места аппликации не было выявлено кровенаполнения сосудов, изменения цвета слизистой, отдельных очагов эритемы или отёка. Не было установлено симптомов раздражения слизистой полости рта крыс и при микроскопическом её исследовании после эвтаназии животных. Аналогичный результат был получен и при исследовании Корвалола в лекарственной форме капли.

Отсутствие раздражающего эффекта у препарата Корвалол в форме таблеток для перорального и/или сублингвального применения было подтверждено в опытах на кроликах. На-

кануне определяли массу и температуру тела животных, делали микроскопический анализ смывов полости рта на предмет выявления в них эпителиальных клеток и лейкоцитов. Препараты на слизистую полости рта кроликов наносили способом, аналогичным описанному для крыс. Результаты опытов, представленные в табл. 4, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых изменений исследуемых показателей при применении Корвалола в форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения, не зарегистрировано эритемы, отёка, сухости слизистой полости рта ни у одного из животных.

Таблица 4. Влияние Корвалола в лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения на состав смыва полости рта у кроликов (n=7)

Срок наблюдения, сут	Содержание элементов в смывах*	
	клетки эпителия	лейкоциты
Исходное значение	4,6±0,7	7,2±1,2
1-е	5,1±0,9	7,6±1,3
3-и	4,9±0,8	7,8±1,4
5-е	4,3±0,5	7,1±1,02
7-е	4,4±0,8	7,0±1,1

Примечание. * В поле зрения.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что Корвалол в лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения, равно как и референтный препарат, не приводит к органическим или функциональным изменениям слизистой полости рта при многократном применении у животных разных видов. При анализе клинических симптомов установлено, что препараты Корвалола в разных лекарственных формах не вызывают ни лакримации, ни ринореи, ни саливации, что позволяет констатировать факт отсутствия местно-раздражающих свойств у названных лекарств.

Сенсибилизирующее действие исследуемого препарата изучали методом окклюзионной аппликационной пробы [20].

Опыты провели на белых крысах – небеременных 20 самках, не имевших ранее потомства, массой 180–200 г. За сутки до исследования препарата у животных выстригали шерсть на левом боку на участке площадью 4 см². После мягкой фиксации животного на выстриженную поверхность стеклянной палочкой наносили таблеточную массу Корвалола в виде взвеси в тви-

не-80. В фиксированном состоянии животное находилось в течение 30 мин после нанесения препарата (во избежание механического удаления его с кожного покрова).

Состояние кожного покрова оценивали в ходе визуального наблюдения через 6, 24 и 48 часов по наличию/отсутствию эритемы, степени её выраженности, наличию/отсутствию струпа и/или отёка. Препарат наносили один раз в неделю в течение трёх недель, а через 14 суток после последней аппликации проводили провокационную пробу всем животным путём нанесения препарата на выстриженную поверхность правого бока крысы. Состояние кожного покрова повторно оценивали также через 6, 24 и 48 часов по названным показателям. Признаков сенсibiliзирующего действия исследуемого препарата во время фазы индукции выявлено не было. Отсутствие сенсibiliзирующих свойств препарата подтверждено углублёнными исследованиями при внутрикожной инъекции 0,01 мл 0,1%-ного раствора гистамина гидрохлорида в зоне аппликации препарата с последующим (через 30 мин) внутривенным введением 1%-ного раствора Эванса синего (2,5 мл/кг).

блеток для перорального и/или сублингвального применения.

Представленные результаты изучения безвредности комбинированного препарата Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, могут быть свидетельством не только низкой токсичности препарата в целом, но и низкой опасности каждого из ингредиентов, особенно фенобарбитала, в тех дозах, в которых они используются в данном препарате. Кроме того, очевидно, не происходит такого взаимодействия между ингредиентами препарата в исследуемой лекарственной форме, которое могло бы повысить токсичность любого из них либо препарата в целом или вызвать не прогнозируемое побочное действие.

Исследование специфической фармакологической активности препарата Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, как лекарства, обладающего седативным действием, было проведено на половозрелых белых крысах массой 170–200 г, которые до опыта находились на голодной диете в течение 12 часов со свободным доступом к воде. Животные были разделены

Таблица 5. Диаметр окрашенного пятна в зоне аппликации препарата Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, при внутрикожной инъекции гистамина гидрохлорида, ($M \pm m$) мм

Группа животных, фаза сенсibiliзации	Время наблюдения, мин				
	30	60	120	240	360
Интактные (контроль)	4,15±0,48	5,60±0,45	4,75±0,38	0,85±0,42	Пятна нет
Подопытные, фаза индукции	4,20±0,42	5,55±0,47	4,30±0,40	0,90±0,46	<<
Подопытные, фаза провокационной пробы	4,20±0,42	5,45±0,49	4,45±0,40	0,84±0,35	<<

Примечание. $p > 0,05$; достоверных изменений диаметра окрашенного пятна не выявлено.

Наибольший диаметр окрашенного пятна у животных контрольной группы регистрировался в течение 60–120 мин, а спустя 4–6 часов отёка, эритемы и каких-либо видимых изменений кожного покрова не наблюдалось (табл. 5).

Аналогичные результаты зарегистрированы и у животных подопытных групп. Увеличения диаметра окрашенного пятна на месте инъекции гистамина гидрохлорида у животных после аппликации препарата по отношению к таковому у крыс контрольной группы не зарегистрировано ни в фазу индукции, ни в фазу провокационной пробы.

Динамическое наблюдение и оценка размеров окрашенных пятен на месте инъекции гистамина гидрохлорида свидетельствовали об отсутствии сенсibiliзации организма под воздействием препарата Корвалол в форме та-

на три группы (по 7 в каждой). К 1-й группе были отнесены интактные крысы (контроль), животным 2-й и 3-й групп вводили Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, и Корвалол, капли, соответственно. Седативное действие препаратов оценивали по их способности влиять на динамику сна, вызванного внутрибрюшинным введением тиопентала натрия. Животные контрольной группы получали тиопентал натрия в дозе, вызывающей сон у 42,8 % крыс (доза определена предварительно опытным путём) – 30 мг/кг массы тела животного. Животные подопытных групп в течение пяти суток ежедневно подвергались воздействию исследуемых препаратов в условно-терапевтических дозах для человека. Последнее введение препаратов осуществляли за 60 мин до применения тиопентала натрия

После введения тиопентала натрия у животных контрольной группы наблюдалось боковое положение через $(6,32 \pm 0,11)$ мин, а продолжительность наркотического сна составила $(58,94 \pm 10,8)$ мин (табл. 6). Введение препарата Корвалол в форме таблеток для перорального и/или сублингвального применения способствует существенному сокращению времени наступления сна и увеличивает его продолжительность в 2,5 раза. Сокращение времени наступления сна и увеличение его продолжительности наблюдалось и при введении препарата сравнения, лишь животные 3-й группы спали в два раза дольше, нежели контрольные. Очевидно, фармакокинетический профиль новой разработанной лекарственной формы препарата Корвалол обеспечивает данный результат.

Результаты исследований двигательной активности животных по методу «открытого

рата Корвалол являются идентичными. При использовании дозы препарата в лекарственной форме таблетки, которая на два порядка превышает суточную максимальную терапевтическую дозу, не было зарегистрировано гибели животных. В дозах, которые использованы при моделировании и создании изучаемой лекарственной формы Корвалола, ни один из его ингредиентов не обладает тератогенным эффектом, не влияет на репродуктивную функцию, не обладает генотоксичностью, не установлено канцерогенности при применении указанных доз действующих веществ, а также препаратов, подобных Корвалолу [2, 16, 17].

Таким образом, анализ экспериментальных данных по доклиническому изучению препарата Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, а также анализ литературных данных доклинического изучения

Таблица 6. Влияние Корвалола на динамику тиопенталового сна у белых крыс

Группа	Начало сна, мин	Продолжительность сна, мин (n)	Эффект [^]
1-я (контроль)	$6,32 \pm 0,11$ (n=3)	$58,94 \pm 10,8$ (n=3)	3/7
2-я	$3,70 \pm 0,38$ (n=5) ^{*#}	$147,0 \pm 12,1$ (n=5) ^{*#}	5/5
3-я	$4,5 \pm 0,2$ (n=4) [*]	$116,5 \pm 9,5$ (n=4) [*]	4/5

Примечания: 1. $p < 0,05$; *достоверность изменений по отношению к показателям у животных контрольной группы; #по отношению к показателям у животных 3-й группы.

2. [^] Отношение количества животных с позитивным эффектом (сон) к общему количеству животных в группе.

поля» при введении Корвалола в форме таблеток, равно как и Корвалола в форме капель для перорального использования, полученные в опытах на белых крысах, продемонстрировали снижение двигательной активности животных по горизонтальной поверхности на 48,5 и 50,2 % соответственно. Данный результат может быть свидетельством угнетения деятельности ЦНС при применении Корвалола.

По степени выраженности специфической фармакологической активности препарат Корвалол, производителем которого является ОАО «Фармак», в лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения идентичен препарату в форме капли.

Данные доклинического исследования Корвалола в форме как таблеток, так и капель свидетельствуют о седативной, успокаивающей, снотворной активности препарата в обеих лекарственных формах.

По показателям острой токсичности, которая была установлена в течение 14 суток наблюдения за животными, с учётом клинических симптомов интоксикации можно утверждать, что исследуемые лекарственные формы препа-

ингредиентов, входящих в состав этого препарата, свидетельствуют о выраженной специфической фармакологической активности Корвалола в форме таблетки при его низкой токсичности, отсутствии местно-раздражающего и алергизирующего эффектов, что обосновывает возможность его клинического применения.

В последние 10 лет в российской научной литературе появились сведения об исключении «традиционных» антиангинальных средств, в частности Корвалола, из перечня жизненно-важных препаратов из-за отсутствия объективных убедительных данных о его действенности [21]. В то же время, принимая во внимание популярность препарата Корвалол, спрос на него, спектр показаний к применению, обусловленный фармакодинамическими свойствами действующих компонентов, отсутствие существенно-го побочного действия, высокую безопасность, успешный клинический опыт применения, стоит усомниться в отсутствии или низкой эффективности препарата. О клинической эффективности и безопасности препарата Корвалол в целом, а также его компонентов, об их эффективных дозах и фармакокинетических свойствах, сведения

о дизайне проведённых клинических испытаний препарата и целесообразности его применения при различных патологических состояниях речь пойдёт в следующем сообщении.

Список литературы

1. Корвалол / Фармация. – 1968. – № 4. – С. 92.
2. Чекман И.С. Клинико-фармакологические свойства корвалола / И.С. Чекман // Журн. практ. лікаря. – 2004. – № 5–6. – С. 108–112.
3. Изучение нейротропной и адаптогенной активности экстрактов валерианы, черники и их смеси / Н.С. Фурса, П.Ю. Шкроботько, Н.Г. Марсов [и др.] // Запорожск. мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 102–106.
4. Валерианотерапия психоневрологических расстройств / Н.С. Фурса, Е.А. Григорьева, С.Н. Соленникова [и др.] // Томск: Печатная лит-ра, 2005. – 200 с.
5. Фурса Н.С. Валерианотерапия нервно-психических болезней (обобщение возможности создания новых лекарственных препаратов и опыта традиционной медицины) / Н.С. Фурса, Е.А. Григорьева, Е.Г. Корниевская. – Запорожье: ЗАО «ИВЦ с/х», 2000. – 348 с.
6. Изучение влияния экстрактов валерианы, черники и их смеси на биохимические показатели крыс на фоне иммобилизационного стресса / Н.Г. Марсов, П.Ю. Шкроботько, И.М. Белай [и др.] // Запорожск. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 53–57.
7. Шкурупий В.А. Эффективность использования ингаляций эфирного масла мяты перечной в комплексном лечении туберкулеза легких / В.А. Шкурупий, Г.В. Мостовая, Н.В. Казаринова // Проблемы туберкулеза (Москва). – 2002. – № 4. – С. 36–39.
8. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis / S. Bent, A. Padula, D. Moore [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, № 12. – P. 1005–1012.
9. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress / D.O. Kennedy, W. Little, C.F. Haskell, A.B. Scholey // *Phytother. Res.* – 2006, Feb. – Vol. 20, № 2. – P. 96–102.
10. Тананакина Т.П. Влияние настоя мяты на секрецию иммуноглобулинов слюны / Т.П. Тананакина, Н.В. Архипова, Л.В. Ларионова // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 138–140.
11. Мята перечная – *MENTHA PIPERITA L.* // Мир медицины и лекарственных растений. – 2000. – № 3–4. – С. 8–12.
12. Ford A.C. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford, N.J. Talley, B.M. Spiegel // *BMJ.* – 2008. – Nov. – Vol. 13. – P. 337–2313.
13. Kligler B. Peppermint oil / B. Kligler, S. Chaudhary // *Am. Fam. Physician.* – 2007. – № 75. – P. 1027–1030.
14. Воробьева В.О. Психовегетативный синдром, ассоциированный с тревогой (вопросы диагностики и терапии) / В.О. Воробьева // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 23. – С. 1693–1699.
15. Ушкалова А.В. Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения / А.В. Ушкалова, Т.С. Илларионова // Фарматека. – 2007. – № 20. – С. 10–14.
16. Вознесенская Т.Г. Персен-форте в лечении тревожных расстройств у больных психовегетативным синдромом / Т.Г. Вознесенская, А.В. Федотова, Н.М. Фокина // Лечение нервных болезней. – 2002. – № 3 (8). – С. 38–41.
17. Использование препарата ПЕРСЕН при вторичных невротических нарушениях у детей с ограниченным поражением нервной системы / В.Ю. Мартынюк, С.М. Зинченко, О.А. Майструк [и др.] // Современная педиатрия. – 2004. – № 1 (2). – С. 73–76.
18. Ефективність і переносимість комбінованого препарату «МЕНОВАЛЕН» у хворих з астеноневротичним синдромом за результатами II фази клінічних випробувань / І.А. Зупанець, Є.Ф. Грінцов, С.Б. Попов [та ін.] // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 4–8.
19. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова // К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
20. Buehler E.V. Delayed contract hypersensitivity in the Guinea pig / E.V. Buehler // *Arch. Dermatol.* – 1965. – № 91. – P. 1771–1775.
21. Яицкий Н.А. Доказательная медицина и клинические исследования / Н.А. Яицкий, Э.Э. Звартау, П.В. Мирошенков // Мир медицины. – 2001. – № 9 – С. 10.

*Н.М. Серединська, М.І. Борщевська,
М.А. Мохорт, Л.М. Киричок*
**КОРВАЛОЛ: ЕФЕКТИВНІСТЬ
І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПІДТВЕРДЖУЮТЬСЯ –
ЗНАЧИТЬ ЖИТТЯ ПРЕПАРАТУ
ПРОДОВЖУЄТЬСЯ
ПОВІДОМЛЕННЯ І: ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ
СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ
ФОРМ І ДОЦІЛЬНІСТЬ ЇХНЬОГО
ВИКОРИСТАННЯ (РЕЗУЛЬТАТИ
ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)**

Широка популярність препарату Корвалол, його ефективність і безпечність обумовлюють доцільність створення нових, більш зручних у застосуванні, з покращеним фармакокінетичним профілем лікарських форм. Наведено результати доклінічного дослідження препарату Корвалол в лікарській формі таблетки для сублінгвального та/або перорального застосування. Доведено, що препарат має низьку токсичність, йому не притаманний місцево-подразнюючий та алергізуючий вплив. Препарату властива висока специфічна фармакологічна активність – виразний седативний ефект.

Ключові слова: корвалол у формі таблетки, гостра токсичність, місцево-подразнююча дія, алергізуючі властивості, седативний ефект.

*N.N. Seredynskaya, M.I. Borshchevskaya,
N.A. Mokhort, L.M. Kirychok*
**CORVALOL: EFFICACY AND SAFETY
ARE CONFIRMED, THEREFORE
THE DRUG WILL GO ON
REPORT 1: PERSPECTIVE CREATION
OF NEW DOSAGE FORMS AND EXPEDIENCY
OF THEIR USE (PRECLINICAL STUDIES)**

Enormous popularity of the drug Corvalol, its efficacy and safety stipulate the expediency of creation the new drug forms with improved pharmacokinetic profile which are more convenient for use. The results of pre-clinical studies of the drug Corvalol in tablet dosage form for sublingual and / or for oral administration are given in this work. There was shown low toxicity, absence of locally irritating and allergenic effect as well as high specific pharmacological activity which are appropriate to a sedative drug.

Key words: Corvalol-tablet, acute toxicity, local irritant action, allergenic properties, sedative effect.

Поступила 30.10.12

УДК 615.28:576.31.4:616.831-006.482-006.483-053.2-089.166

*І.Г. Васильєва, Л.М. Вербова, Ю.О. Орлов, О.С. Галанта, Н.Г. Чопик, А.В. Шаверський,
О.І. Цюбко, Н.П. Олексенко, А.Б. Дмитренко, Т.А. Макарова*
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України», м. Київ

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ ХІМІОПРЕПАРАТІВ ЗА ЗМІНОЮ ВМІСТУ
НЕСТИН-ПОЗИТИВНИХ КЛІТИН ПРИ КОРОТКОСТРОКОВОМУ
КУЛЬТИВУВАННІ ОПЕРАЦІЙНИХ ЗРАЗКІВ МЕДУЛОБЛАСТОМ
І АНАПЛАСТИЧНИХ ЕПЕНДИМОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ДІТЕЙ**

Досліджено вплив препаратів ломустину, цисплатину та фторурацилу на вміст нестинпозитивних клітин медулобластом і анапластичних епендимом головного мозку дітей. Показано, що нестинпозитивні клітини медулобластом і анапластичних епендимом головного мозку дітей є чутливими до обраних препаратів, але відсоток зниження їх кількості та реакція на певний препарат є індивідуальними. Метод короткострокового культивування з додаванням хіміопрепарату в культуральне середовище може бути рекомендований для узгодження схеми хімотерапії. Алкілатори та похідні платини є ефективними препаратами, спрямованими проти стовбурових і прогеніторних клітин пухлини.

Ключові слова: медулобластома, анапластична епендимома, ломустин, цисплатин, фторурацил.

Сучасне уявлення про утворення і прогресію пухлин базується на гіпотезі існування невели-

кої популяції ракових стовбурових клітин. Відсоток цих клітин у пухлинах різного походжен-

ня коливається від 1% (хронічний мієлоїдний лейкоз) до 60% (меланома) [1]. За даними авторів [2], медулобластоми дітей містять 14–25%, а епендимомми до 8% клітин, здатних утворювати нейросфери в первинній культурі.

Ракові стовбурові й прогеніторні клітини нервової тканини можуть бути ідентифіковані за експресією нестину – одного з білків проміжних філаментів, що є загальноновизнаним маркером нейрогенезу й виявляється в нейроепітеліальних клітинах, клітинах радіальної глії та вентрикулярній зоні 6–24-тижневих ембріонів людини [3, 4]. Разом із поступовим диференціюванням відбувається зниження синтезу нестину та підвищення синтезу інших проміжних філаментів, серед яких гліальний фібрилярний кислий білок, віментин та ін. У постнатальний період нестинпозитивні клітини ідентифікуються лише в субвентрикулярній зоні бічних шлуночків, зубчастій звивині гіпокампа та зоні пошкодження нервової тканини при травмуванні [4].

Існує гіпотеза, що, окрім утворення та прогресії, молекулярно-біологічні особливості стовбурових і прогеніторних клітин обумовлюють різну чутливість пухлин до опромінення та медикаментозної терапії. Ефективність застосування хіміотерапії при лікуванні пухлин головного мозку як дорослих, так і дітей лишається дискусійною. Особливо актуальним є застосування медикаментозної терапії при неможливості радикального видалення пухлини та опромінення онкохворих дітей. Препарат має підбиратися індивідуально з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей новоутворення та попередньою перевіркою чутливості до нього клітинної популяції пухлини.

Медулобластоми й епендимомми дітей складають відповідно 20–45 та 7–13% усіх пухлин нейроектодермального походження [5]. Вони є мало диференційованими та метастазуючими пухлинами, радикальне видалення яких можливе лише приблизно у 20% випадків [6]. Медикаментозна терапія, призначена з урахуванням молекулярно-біологічних особливостей клітин пухлини, має покращити як тривалість життя пацієнта, так і тривалість безрецидивного періоду.

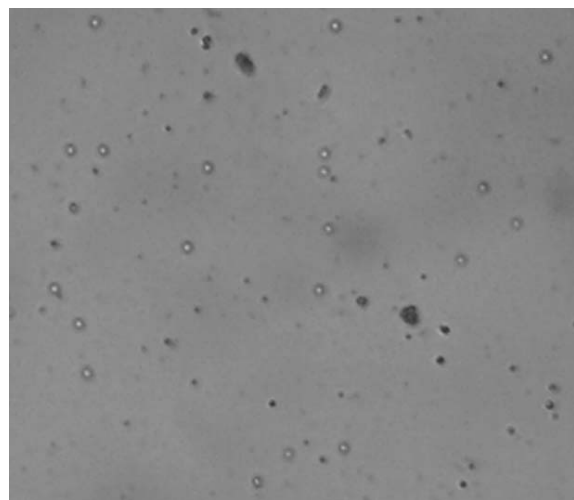
Алкілатори й антиметаболіти є найпоширенішими препаратами, які призначають при лікуванні пухлин головного мозку. Тому метою роботи стало дослідження впливу ломустину, цисплатину та фторурацилу на вміст нестинпозитивних клітин у медулобластомах і анапластичних епендимоммах головного мозку дітей.

Матеріал і методи. Досліджували тканину анапластичних епендимом (n=5) і медулобластом (n=9) дітей віком від 2 до 16 років, які були

оперовані вперше та не проходили курси хіміо- та радіотерапії. Суспензію клітин пухлини отримували з операційного матеріалу шляхом механічного піпетування на фізіологічному розчині. Життєздатність клітин гетерогенної популяції суспендованих клітин знаходилася в межах 50–80%. Концентрацію клітин для культивування доводили до 5 млн/мл. Культуру вели на безсироватковому середовищі DMEM протягом 4 діб при температурі 37 °C та 5% CO₂ [7]. В культуральне середовище дослідних зразків додавали хіміопрепарати: цисплатин (19 мкг/мл, ТЕВА, Ізраїль), фторурацил (107 мкг/мл, ЗАТ «Дарниця», Україна) та ломустин (16 мкг/мл, Medac, Німеччина). Кількість живих клітин підраховували за включенням трипанового синього в камері Горяєва по закінченні терміну культивування.

Для проведення імуноцитохімічних реакцій культуральні зразки фіксували 4%-вим параформальдегідом (Janssen Chemica, Бельгія) при 4 °C. Для виявлення нестину були використані первинні антитіла (Rabbit Anti-neslin Polyclonal antibody, Dako, Данія) у розведенні 1:200 та відповідні вторинні антитіла (Dako, Данія). Візуалізація зв'язування проводилася за допомогою системи Multivision Polymer Detection (Dako, Данія). Препарати поміщали у Faramount aqueous mounting medium (Dako, Данія) та проводили їх подальший аналіз за допомогою світлового мікроскопа. Обчислення відсоткового вмісту нестинпозитивних клітин проводили за результатами підрахунку їх кількості в 10 полях зору.

Результати. Отримані дані підтвердили наявність нестинпозитивних клітин у медулобластомах і анапластичних епендимоммах головного мозку дітей (рисунок).



Імуногістохімічне забарвлення на нестин. Клітини медулобластоми головного мозку дитини. 4-та доба культивування в суспензії у безсироватковому середовищі DMEM, x 400

Вміст цих клітин у медулобластомах після культивування становив 11,9–34,3%, а в анапластичних епендимомах 5,9–22,8% (таблиця), що корелює з даними [2] щодо стовбурових ракових клітин, але отриманий нами вищий відсоток нестинпозитивних клітин у групі епендимом пов'язаний із тим, що для дослідження була обрана менш диференційована анапластична форма цього типу пухлин. Крім того, в роботі була використана вся нестинпозитивна популяція, а не лише її клоноутворююча фракція.

до багатьох ліків [10].

Проте можна відмітити деякі загальні тенденції впливу хімотерапевтичних препаратів на клітини досліджених пухлин. У найбільшому ступені впливав на нестинпозитивні клітини пухлин головного мозку дітей ломусти́н. Це пов'язане з тим, що похідні нітрососечовини не є фазоспецифічними, а найбільший ефект відмічається у змінах фаз G0/G1 та G1/S [11].

За виключенням зразка № 11, зразки, що відповідали значним зниженням кількості

Вплив ломусти́ну, цисплатину та фторурацилу на вміст нестинпозитивних клітин у медулобластомах і анапластичних епендимомах головного мозку дітей при короткостроковому культивуванні

Номер зразка	Гістотип пухлини	Вік, років	Локалізація пухлини	Вміст нестинпозитивних клітин, %			
				контроль	лomuсти́н	цисплатин	5'-фторурацил
1	Медулобластома	2	Мозочок	30,3	16,2	-	-
2	«	13	«	25,6	11,8	-	-
3	«	16	«	34,3	32,6	27,7	10,2
4	«	4	«	28,2	14,5	13,7	15,8
5	«	2	Задня черепна ямка	24,0	20,3	5,1	6,0
6	«	5	«	13,3	7,0	6,9	10,8
7	«	3	«	27,3	16,8	21,2	-
8	«	8	«	14,4	3,7	13,8	12,5
9	«	5	IV шлуночок	11,9	2,9	8,3	7,9
10	Анапластична епендимома	13	«	5,9	-	2,1	-
11	«	11	«	17,1	1,8	13,3	1,8
12	«	9	Мозочок	22,8	4,5	8,2	17,4
13	«	4	«	9,6	6,5	5,6	8,8
14	«	15	Задня черепна ямка	21,0	13,2	10,8	-

Обговорення. Популяція нестинпозитивних клітин більшості досліджених зразків пухлин головного мозку дітей є чутливою до обраних хімотерапевтичних препаратів, але відсоток зниження їх кількості під дією різних препаратів був індивідуальним. Реакція на препарати не залежала від віку пацієнта і локалізації пухлини. Різна чутливість злоякісних клітин може бути обумовлена порушенням акумуляції та виведення медикаменту, мутацією мішені препарату та посиленням систем його інактивації. Особливою причиною резистентності є здатність клітини реалізувати програму клітинної смерті. Так, відомо, що ампліфікація гена тимідилатсинтази обумовлює резистентність пухлин до дії фторурацилу [8], а підвищений вміст тіолів приводить до інактивації цисплатину [9]. Наявність мутацій у гені p53 є найпоширенішим явищем у клітинах пухлин, що корелює зі стійкістю

ті нестинпозитивних клітин на дію ломусти́ну, демонстрували меншу чутливість до фторурацилу. Така тенденція особливо помітна для зразків № 3, 5, 8 та 12. Це може бути пов'язане з тим, що до фторурацилу найбільш чутливими є клітини у S-фазі клітинного циклу [12]. І, якщо врахувати, що прогеніторні клітини мають більшу проліферативну активність, ніж власне стовбурові клітини пухлини [13] (нестинпозитивними є обидва типи клітин), можна зробити припущення, що в популяціях зразків № 3 та 5 переважають власне пухлинні стовбурові клітини, а в зразках № 8 та 12 – незрілі прогеніторні клітини.

Очікувана кореляція між вмістом нестинпозитивних клітин і резистентністю до цисплатину, що описана в літературі для прогресуючого серозного раку яєчників [14], не спостерігалася у проведених нами дослідженнях. Поясненням

такої розбіжності може бути методологічний аспект, тому що автори визначали вміст нестин-позитивних клітин імуногістохімічним методом у операційних зразках без подальшого культивування. Крім того, проліферативна активність клітин медулобластом є нижчою, ніж клітин раку яєчників, і варіює між зразками [15, 16], що могло вплинути на отримані результати.

Висновки

1. Нестинпозитивні клітини медулобластом і анапластичних епендимом головного мозку дітей є чутливими до обраних препаратів, але відсоток зниження їх кількості та реакція на певний препарат є індивідуальними.

2. Метод короткострокового культивування з додаванням хіміопрепарату в культуральне середовище після проведення паралельного клінічного дослідження може бути використаний при виборі ефективної схеми лікування.

3. Алкілатор ломустин і похідне платини цисплатин є ефективними препаратами, спрямованими проти стовбурових і прогеніторних клітин пухлини.

Список літератури

- Сураева Н.М. Стволовые клетки и рак – современные представления / Н.М. Сураева // Русский журнал «СПИД, рак и общественное здоровье». – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 33–36.
- Identification of cancer stem cells in human brain tumors / S.K. Singh, I.D. Clarke, M. Terasaki, V.E. Bonn // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 5821–5828.
- Expression of nestin-a stem cell associated intermediate filament in human CNS tumors. Indian / S.B. Rani, A. Mahadevan, S.R. Anilkumar [et al.] // *J. Med. Res.* – 2006. – Vol. 124. – P. 269–280.
- Гиляров А.В. Нестин в клетках центральной нервной системы / А.В. Гиляров // *Морфология.* – 2007. – № 1. – С. 85–90.
- Орлов Ю.А. Комбинированное лечение детей с опухолями головного мозга / Ю.А. Орлов // *Онкология.* – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 332–338.
- Орлов Ю.А. Эффективность лечения опухолей головного мозга у детей / Ю.А. Орлов // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* – 2002. – № 1. – С. 53–61.
- Культура животных клеток. Методы / под. ред. Р. Фрешни – М.: Мир, 1989. – 302 с.
- 5-fluorouracil: mechanisms of resistance and reversal strategies / N. Zhang, Y. Yin, S.J. Xu, W.S. Chen // *Molecules.* – 2008. – Vol. 13. – P. 1551–1569.
- Florea A.M. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects / A.M. Florea, D. Büsselberg // *Cancers.* – 2011. – Vol. 3. – P. 1351–1371.
- Mutation of p53 and consecutive selective drug resistance of prior Dna-damaging chemotherapy / J. Sturm, A.G. Bosanguet, S. Hermann [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2003. – Vol. 10., № 4 – P. 477–484.
- Z. Dobrova. Comparative study of the effect of spin-labelled 1-ethyl-1-nitrosourea and CCNU on the specific antibody production / Z. Dobrova, V. Gadjeva, S. Stanilova // *Trakia J. Scienc.* – 2005. – Vol. 3, № 3. – P. 20–26.
- Федянин М.Ю. Капецитабин и флуороурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований / М.Ю. Федянин, А.А. Трякин. // *Клин. онкология.* – 2012. – № 5(1). – С. 115–118.
- Murray K. Adult neural stem cells: fate and function / K. Murray, P.M. Lledo // *Pathologie Biologie.* – 2006. – Vol. 54. – P. 266–269.
- Expression of putative stem marker nestin and CD133 in advanced serous ovarian cancer / Q. Qin, Y. Sun, M. Fei [et al.] // *Neoplasma.* – 2012. – Vol. 59, № 3. – P. 310–315.
- Антонеева И.И. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника / И.И. Антонеева, С.Б. Петров // *Онкология.* – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 234–237.
- Черненко О.Г. Особенности продолженного роста та метастазування медулобластом мозочка / О.Г. Черненко // *Укр. нейрохірург. журн.* – 2007. – № 2.– С. 29–36.

*И.Г. Васильева, Л.Н. Вербова, Ю.А. Орлов,
Е.С. Галанта, Н.Г. Чопик, А.В. Шаверский,
О.И. Цюбко, Н.П. Олексенко, А.Б. Дмитренко,
Т.А. Макарова*

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ
ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПО ИЗМЕНЕНИЮ
СОДЕРЖАНИЯ НЕСТИНПОЗИТИВНЫХ
КЛЕТОК ПРИ КРАТКОСРОЧНОМ
КУЛЬТИВИРОВАНИИ ОПЕРАЦИОННЫХ
ОБРАЗЦОВ МЕДУЛЛОБЛАСТОМ
И АНАПЛАСТИЧЕСКИХ ЭПЕНДИМОМ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЕТЕЙ**

Исследовано влияние препаратов ломустина, цисплатина и фторурацила на содержание нестинпозитивных клеток медуллобластом и анапластических эпендимом головного мозга детей. Показано, что нестинпозитивные клетки медуллобластом и анапластических эпендимом являются чувствительными к выбранным препаратам, но процент снижения их количества и реакция на определённый препарат являются индивидуальными. Метод краткосрочного культивирования с добавлением химиопрепарата в культуральную среду может быть рекомендован для согласования схемы химиотерапии. Алкилаторы и производные платины являются эффективными препаратами, направленными против стволовых и прогениторных клеток.

Ключевые слова: медуллобластома, анапластическая эпендимома, ломустин, цисплатин, фторурацил.

*I.G. Vasilyeva, L.M. Verbova, Y.O. Orlov,
O.S. Galanta, N.G. Chopik, A.V. Shaversky,
O.I. Tsyubko, N.P. Oleksenko, A.B. Dmitrenko,
T.A. Makarova*

**ANALYSIS OF DRUG EFFECTIVENESS
BY MONITORING OF NESTIN-POSITIVE
CELLS AMOUNT DURING SHORT-
TERM CULTIVATION OF PEDIATRIC
MEDULLOBLASTOMAS AND
EPENDYMOMAS**

It was investigated the influence of Lomustine, Cisplatin and Fluorouracil on nestin-positive cells amount medulloblastomas and anaplastic ependymomas of encephalon of children. We determined that nestin-positive cells of pediatric anaplastic ependymomas and medulloblastomas are sensitive to Lomustine, Cisplatin and Fluorouracil, but percent of nestin-positive cells decline was individual. Short-term cultivation of surgical specimens of pediatric medulloblastomas and ependymomas with anticancer drugs may be useful for cancer chemotherapy selection. Alkylating agents and platinum-based drugs are effective chemotherapeutic agents that kill cancer stem and progenitor cells.

Key words: anaplastic ependymoma, medulloblastoma Lomustine, Cisplatin, Fluorouracil.

Поступила 20.09.12

УДК 616.329-091.8:616.329-072.1

В.В. Гаргин, В.В. Сакал
*Харьковский национальный медицинский университет
ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков*

**СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ
И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ
ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

Обследованы пациенты с типичными и атипичными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. У всех пациентов была проведена верхняя эндоскопия с использованием Лос-Анджелесской классификации для оценки степени рефлюкс-эзофагита. Сопоставление микроскопических и эндоскопических данных свидетельствует о расхождениях в диагностике приблизительно до 5% для некоторых форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эндоскопия, гистология.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это комплекс характерных симптомов с воспалительными изменениями дистальной

части слизистой оболочки пищевода вследствие желудочно-пищеводного рефлюкса. ГЭРБ занимает одно из лидирующих мест в структуре

© В.В. Гаргин, В.В. Сакал, 2012

гастроэнтерологической патологии, охватывая около 20 – 40% взрослого населения [1]. Следует отметить, что мужчины болеют ГЭРБ чаще, чем женщины [2]. Распространённость данной патологии на территории Украины изучена недостаточно [3].

ГЭРБ трактуют как хроническое рецидивирующее заболевание, которое проявляется характерными клиническими признаками и обусловлено спонтанным, регулярным рефлюксом кислого желудочного содержимого в пищевод с дальнейшим повреждением его нижней части [4, 5]. Клиническая картина ГЭРБ разнообразна по своим симптомам и осложнениям, таким как стриктуры пищевода, кровотечения, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, что свидетельствует о необходимости своевременной диагностики данного заболевания [4, 6]. При этом эндоскопическое исследование и последующее изучение биоптата являются ведущими диагностическими мероприятиями для данного страдания. В то же время их результаты не всегда совпадают.

Целью исследования было сопоставление эндоскопических и гистологических изменений слизистой пищевода при ГЭРБ.

Материал и методы. Исследован пищевод 223 больных, у которых была диагностирована ГЭРБ (72 женщины и 151 мужчина в возрасте от 22 до 80 лет). Пациентам проводилось эндоскопическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта с целью диагностики и установления эндоскопической формы ГЭРБ. Степень поражения пищевода оценивали в соответствии с действующей Лос-Анджелесской классификацией [7]. Эндоскопическое исследование проводили с выполнением множественной биопсии пищевода. В исследование были отобраны биоптаты всех 223 больных.

Результаты и их обсуждение. Согласно Международной классификации болезней X пересмотра принято выделять эндоскопически позитивную (с эзофагитом – ЭПРБ) и эндоскопически негативную (без эзофагита – ЭНРБ) формы рефлюксной болезни:

ЭПРБ (K21.0. Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом) – с наличием эндоскопически видимых морфологических изменений в дистальном отделе пищевода;

ЭНРБ (K21.9. Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита) – присутствует клиническая симптоматика ГЭРБ без эндоскопически видимых морфологических изменений в дистальном отделе пищевода.

В настоящее время более широко используется эндоскопическая Лос-Анджелесская классификация (1994), таблица. Её достоинство – подроб-

ная классификация эндоскопических изменений в пищеводе, включая осложнения ГЭРБ.

Лос-Анджелесская классификация рефлюкс-эзофагита

Степень тяжести	Характеристика изменений
A	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, каждое из которых длиной не более 5 мм, ограниченное одной складкой слизистой оболочки
B	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки, причём повреждения не распространяются между двумя складками
C	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки, причём повреждения распространяются между двумя складками, но занимают менее 75% окружности пищевода
D	Повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие 75% и более по его окружности
Осложнения	Язва, кровотечение, перфорация, стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома

Согласно Лос-Анджелесской классификации среди ЭПРБ ГЭРБ степени А соответствовало состояние слизистой у 91 (40,81%) пациента, степени В – у 59 (24,46%), степени С – у 17 (7,62%), степени D – у 14 (6,28%) пациентов. Ещё у 42 (18,84%) пациентов наблюдались осложнения.

Для сравнения эндоскопических и гистологических данных представляет интерес клинико-эндоскопическая классификация, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме, согласно которой ГЭРБ подразделяется на три группы:

- неэрозивная ГЭРБ – наиболее частая форма (считается, что занимает 60% всех случаев ГЭРБ), к которой относят ГЭРБ без признаков эзофагита и катаральный эзофагит – наиболее благоприятная форма;
- эрозивно-язвенная форма ГЭРБ (34%) и её осложнения: язва и стриктура пищевода;
- пищевод Барретта (6%) – метаплазия многослойного плоского эпителия на цилиндрический в дистальном отделе пищевода как следствие ГЭРБ.

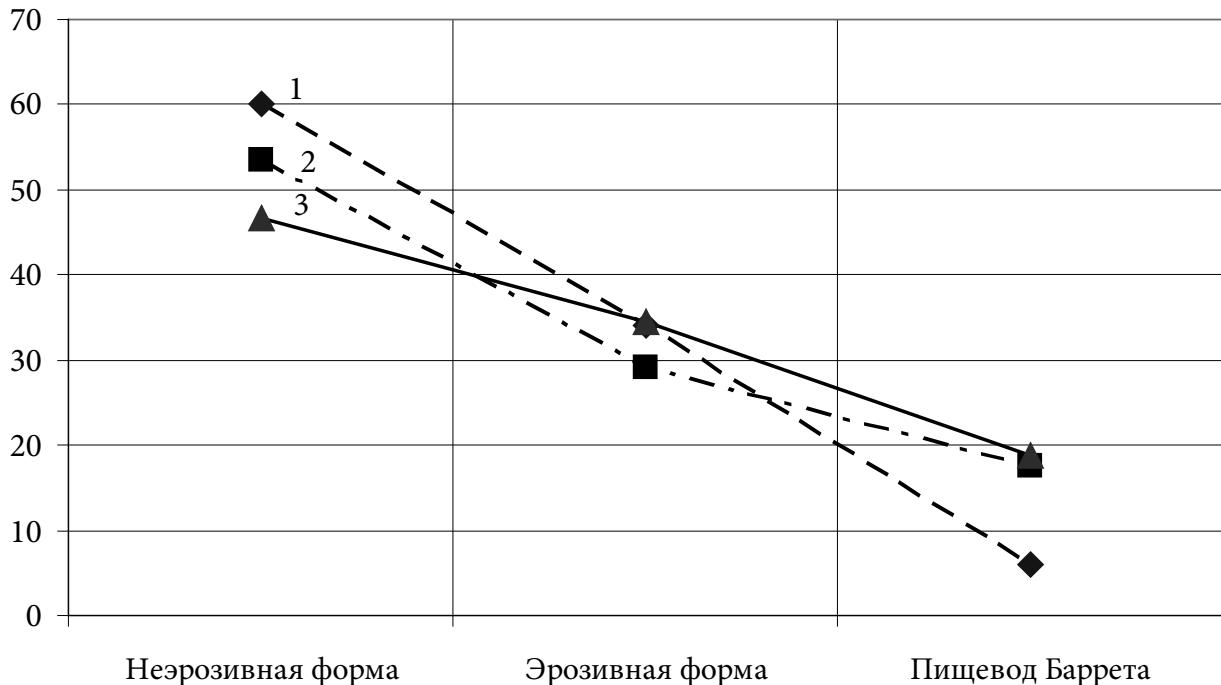
При проведении эндоскопического исследо-

вания неэрозивная ГЭРБ была выявлена у 119 (53,36%) больных, при этом у 22 из них признаков эзофагита выявлено не было. Эрозивно-язвенная форма ГЭРБ эндоскопически выявлена у 65 (29,15%) пациентов, при этом у 56 из них были выявлены эрозии, у 9 – язвенные поражения. Пищевод Барретта эндоскопически диагностирован у 39 (17,49%) пациентов.

При гистологическом исследовании структура патологических изменений была несколько иной. Так, к неэрозивной ГЭРБ можно отнести 104 (46,64%) случая. Эрозивно-язвенной форме соответствует картина у 77 (34,53%) пациентов. Пищевод Барретта гистологически подтверждён или установлен у 42 (18,8%) пациентов. Соотношение литературных, эндоскопических и гистологических данных представлено на рисунке.

логических данных практически всегда сопровождалось выявлением при микроскопическом исследовании признаков более тяжёлой формы, то для пищевода Барретта картина была иной. В этом случае наблюдалась эндоскопическая как гипо-, так и гипердиагностика. В 9 случаях пищевода Барретта диагноз, установленный эндоскопическим исследованием, не получил своего подтверждения гистологическим исследованием. В 12 случаях был установлен гистологический диагноз пищевода Барретта при отсутствии эндоскопических данных. То есть для пищевода Барретта несоответствие эндоскопического и гистологического диагноза наблюдалось практически в каждом втором случае (21 пациент).

В настоящее время нередко обсуждают



Соотношение литературных (1), эндоскопических (2) и гистологических (3) данных

В целом наши данные расходятся с литературными данными относительно большего удельного веса пищевода Барретта и меньшего удельного объёма неэрозивной ГЭРБ. Частота эрозивной формы, определённая как эндоскопически, так и гистологически, практически совпадает с литературными данными.

Сопоставление собственных результатов эндоскопических и гистологических исследований свидетельствует об «утяжелении» формы ГЭРБ после гистологического исследования. Расхождение данных может быть объяснено щадящим выбором тактики диагностирования. Если в случае эндоскопически неэрозивной ГЭРБ несоответствие эндоскопических и гисто-

логических данных практически всегда сопровождалось выявлением при микроскопическом исследовании признаков более тяжёлой формы, то для пищевода Барретта картина была иной. В этом случае наблюдалась эндоскопическая как гипо-, так и гипердиагностика. В 9 случаях пищевода Барретта диагноз, установленный эндоскопическим исследованием, не получил своего подтверждения гистологическим исследованием. В 12 случаях был установлен гистологический диагноз пищевода Барретта при отсутствии эндоскопических данных. То есть для пищевода Барретта несоответствие эндоскопического и гистологического диагноза наблюдалось практически в каждом втором случае (21 пациент).

В настоящее время нередко обсуждают

ся целесообразность проведения первичных и контрольных эзофагоскопий [8]. С нашей точки зрения, важность выявления формы заболевания трудно переоценить не только с точки зрения выбора тактики лечения, но и прогноза в каждом конкретном случае. Так, до настоящего времени однозначно не решён вопрос о том, может ли со временем неэрозивная НЭРБ прогрессировать в следующую эрозивно-язвенную форму заболевания. Возможно, у какой-то части больных неэрозивная НЭРБ при отсутствии лечения или при неполноценной или неправильно проводимой терапии действительно может эволюционировать в эрозивный рефлюкс-эзофагит. Однако считается, что у большей части

пациентов неэрозивная НЭРБ характеризуется непрогрессирующим течением.

Вместе с тем именно неэрозивная форма ГЭРБ наиболее часто сопровождается внепищеводными проявлениями заболевания, при этой форме заболевания имеет значение первичное нарушение восприятия боли (висцеральная гиперчувствительность).

Следует отметить, что в диагностике ГЭРБ (как и в диагностике хронического гастрита) «золотым стандартом» является морфологический метод [1, 9]. Исследование биопсий пищевода при эндоскопически негативной ГЭРБ показывает, что у значительной части таких больных гистологически выявляются признаки рефлюкс-эзофагита. При сопоставлении визуальных и морфологических данных рефлюкс-эзофагит гистологически диагностируют до 2,5–3 раз чаще, чем при эндоскопии [10]. Именно изменения, обнаруживаемые в зоне кардиоэзофагеального перехода, считаются гистологическим маркером начальной стадии ГЭРБ при отсутствии других её признаков.

Выводы

Гистологическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является необходимым этапом, который позволяет достоверно интерпретировать форму заболевания. Даже при статистически схожих показателях встречаемости различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни несоответствие эндоскопического и гистологического диагноза может наблюдаться в 50% случаев.

Перспектива дальнейших исследований состоит в раскрытии патогенетических звеньев гастроэзофагеальной рефлюксной болезни для улучшения качества диагностики данного страдания.

Список литературы

1. De Vault K.R. Updated Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux diseases / K.R. De Vault, D.O. Castell // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 190–200.
2. Гончар Н.В. Эндоскопические изменения желудка и двенадцатиперстной кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2005. – № 1–2. – С. 33.
3. Zayachivska O.S. A study of the prevalence of gastroesophageal reflux disease in Ukraine and determination risk factors / O.S. Zayachivska, Ya.M. Savitsky // *Materials of 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus.* – Adelaide, Australia, February 22–25, 2006. – P. 115.
4. Эндоскопическая диагностика заболеваний

пищевода, желудка и тонкой кишки / Н.Е. Чернеховская, В.Г. Андреев, Д.П. Черепянец, А.В. Поваляев. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 192 с.

5. Tytgat G. The value of esophageal histology in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients with heartburn and normal endoscopy / G. Tytgat // *Current Gastroenterology Reports.* – 2008. – № 3, Vol. 10. – P. 231–234.
6. Філіппов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О. Філіппов // *Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология).* – 2008. – № 239. – С. 6–7.
7. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification / L. Lundell, J. Dent, J. Bennett, [et al.] // *Gut.* – 1999. – № 45. – P. 172–80.
8. Основные принципы диагностики и лечения гастроэзофагорефлюксной (ГЭРБ) болезни в поликлинических условиях: Метод. рекомендации / В.И. Кузнецов, С.А. Чорбинская, А.М. Ходорович, И.С. Вялов. – М.: Изд-во РУДН, 2010. – 21 с.
9. Ismail-Beigi F. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux disease in the distal esophagus of man / F. Ismail-Beigi, C.E. Pope // *Gastroenterol.* – 1974. – № 66. – P. 1109–1113.
10. Biopsy surveillance is still necessary in patients with Barrett's esophagus despite new endoscopic imaging techniques / K. Egger, M. Werner, A. Meining [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 18–23.

В.В. Гаргін, В.В. Сакал
**ЗІСТАВЛЕННЯ ЕНДОСКОПІЧНИХ
 І ГІСТОЛОГІЧНИХ ДАНИХ ПРИ
 ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНІЙ
 ХВОРОБИ**

Обстежені пацієнти з типовими й атиповими проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. У всіх пацієнтів була проведена верхня ендоскопія з використанням Лос-Анджелеської класифікації для оцінки ступеня рефлюксо-езофагиту. Зіставлення мікроскопічних і ендоскопічних даних свідчить про розбіжності у діагностиці приблизно у 50% для деяких форм гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ендоскопія, гістологія.

V.V. Gargin, V.V. Sakal
**COMPARISON OF ENDOSCOPIC
 AND HISTOLOGICAL DATA
 IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE**

We studied patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. They underwent upper GI endoscopy and Los Angeles classification was used for grading reflux-esophagitis. Microscopic and histological changes are different almost in 50% in detection of different forms of gastroesophageal reflux disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, endoscopy, histology.

Поступила 29.10.12

УДК 618.11-006.2:618.11-008.61-089-055.26

И.З. Гладчук, И.В. Сорокина, О.Я. Назаренко
Одесский национальный медицинский университет
Харьковский национальный медицинский университет
Военно-медицинский клинический центр Южного региона, г. Одесса

**ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛИЗАЦИИ КОЛЛАГЕНА I И III ТИПОВ
 В СТРОМЕ ЖЁЛТОГО ТЕЛА ПРИ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА**

Особенности образования интерстициальных коллагенов выявлены в строме источника апоплексии яичников в зависимости от клинического течения заболевания, в основном определяемого объёмом внутрибрюшного кровотечения. Эти особенности однонаправленны у пациенток с минимальным (до 200 мл) и умеренным (200 – 500 мл) гемоперитонеумом, тогда как интерстициальное коллагенообразование в строме жёлтых тел наблюдений апоплексии яичников, сопровождаемой значительной внутрибрюшной кровопотерей (более 500 мл), значительно отличается от первых двух. У больных с указанным гемоперитонеумом выявлены признаки склероза стромального компонента жёлтых тел яичников. У больных с гемоперитонеумом, превышающим названные, склеротические изменения не выражены, степень созревания стромального компонента расценивается как умеренная.

Ключевые слова: апоплексия яичника, экстрацеллюлярный матрикс, коллаген I и III типов, желтое тело яичника, иммуногистохимия.

Апоплексия яичника является одной из причин «острого живота» в гинекологии, степень нарастания клинических проявлений которой зависит от объёма гемоперитонеума и в отдельных случаях требует ургентного оперативного вмешательства. Причиной возникновения подобного состояния у женщин репродуктивного возраста в подавляющем большинстве случаев (55 – 90%) являются повреждения сосудов жёлтого тела или кисты жёлтого тела [1]. В связи с этим апоплексию яичника некоторые клиницисты рассматривают как частную патологию физиологической эволюции жёлтого тела

яичника [2, 3].

В последнее десятилетие значительное внимание уделяется роли экстрацеллюлярного матрикса в регуляции функционирования яичников, в частности, в созревании фолликулов, овуляции с последующим формированием, расцветом и регрессом жёлтого тела [4, 5]. Известно, что составной частью внеклеточного матрикса являются фибриллярные структуры, в которых основную роль играют белки коллагена I и III типов, образуя каркас всех структур яичника, включая и жёлтое тело. В работе Т.Г. Филоненко [6] на иммуногистохимическом

уровне показано, что уже на ранних стадиях воспаления в интерстиции лёгких происходит накопление всех типов коллагена с преобладанием «зрелого» коллагена I типа. В свою очередь, в эмбриональном и здоровом лёгком отмечается доминирование «незрелого» коллагена III типа, что является наиболее благоприятным стромальным компонентом для формирования и функционирования лёгочной ткани [7]. «Зрелый» коллаген I типа относится к группе труднодеградируемых белков, накапливающихся в соединительной ткани паренхиматозных органов вследствие воспалительного процесса [8, 9]. В литературе отсутствуют сведения о наличии и распространённости типов фибриллообразующих коллагенов в овариальной строме, а также в соединительнотканых оболочках фолликулов и жёлтом теле яичника. Кроме того, содержание фибриллообразующих коллагенов разной степени зрелости предполагает неоднозначную роль их в межклеточных взаимодействиях и в развитии овуляторной патологии, к которой относится и апоплексия яичника [5, 10].

Цель данной работы – определить морфологические особенности соединительной ткани жёлтого тела у больных с апоплексией яичников и оценить значение экспрессии коллагенов I и III типов в строме жёлтого тела при различных клинических вариантах течения заболевания.

Материал и методы. Было обследовано 30 пациенток с апоплексией яичников, возникшей вследствие повреждения сосудов жёлтого тела и кисты жёлтого тела. Всем пациенткам в связи с внутрибрюшным кровотечением яичникового происхождения была выполнена лапароско-

пическая операция в объёме резекции яичника с удалением источника кровотечения. Больные были разделены на три группы по 10 в каждой в зависимости от объёма интраабдоминального кровотечения. В 1-ю группу включены женщины с гемоперитонеумом до 200 мл, во 2-ю – 200 – 500 мл и в 3-ю группу – более 500 мл.

Иммуногистохимическое исследование удалённого источника овариального кровотечения, полученного оперативным путём, проводили на парафиновых срезах толщиной 5 – 6 мкм непрямым и прямым методами Кунса по методике Brosman [11]. Коллагены I и III типов определяли с помощью моноклональных антител (МКА), меченных ФИТЦ, к соответствующим типам коллагенов. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Компьютерно-морфометрическое исследование проводили с помощью люминесцентного микроскопа «Axioskop 40» (Германия). Оптическую плотность иммунофлюоресценции коллагенов I и III типов определяли по методу Г.И. Губиной-Вакулик с соавт. [12].

Результаты и их обсуждение. При иммуногистохимическом исследовании соединительнотканного компонента жёлтых тел у пациенток 1-й группы обращало на себя внимание, как правило, интенсивное и линейное свечение коллагена I типа (рис. 1, а) и очаговое, чаще слабое, реже – умеренной интенсивности свечение коллагена III типа (рис. 1, б).

Практически зоны свечения этих коллагенов не совпадали, что, по-видимому, свидетельствует о том, что они продуцируются различными

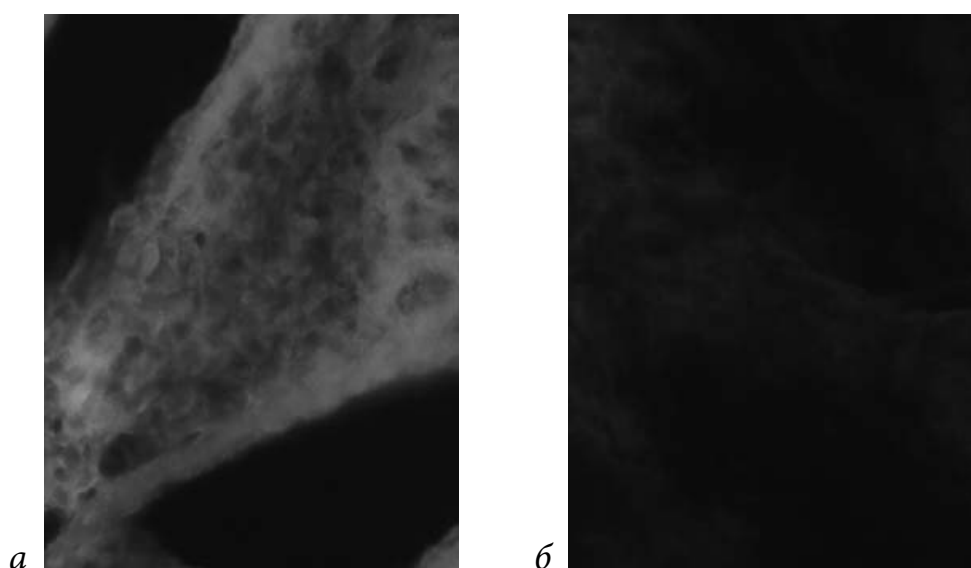


Рис. 1. Яркое свечение коллагена I типа (а) и слабое свечение коллагена III типа (б) в строме жёлтого тела яичника в наблюдениях 1-й группы. Прямой метод Кунса с МКА к коллагену I и III типов, х 400

клонами соединительнотканых клеток.

Результаты, полученные при иммуногистохимическом исследовании интерстициальных коллагенов соединительнотканного компонента жёлтых тел у пациенток 2-й группы, близки к таковым у пациенток 1-й группы. В препаратах, обработанных МКА к коллагенам I и III типов, визуально более интенсивное свечение линейного характера было характерно для коллагена I типа, тогда как более слабое свечение, преимущественно очагового характера, отмечалось в зонах локализации коллагена III типа (рис. 2 а, б). Как и в 1-й группе, зоны свечения этих коллагенов не совпадали. По-видимому, эти коллагены продуцируются различными клонами соединительнотканых клеток.

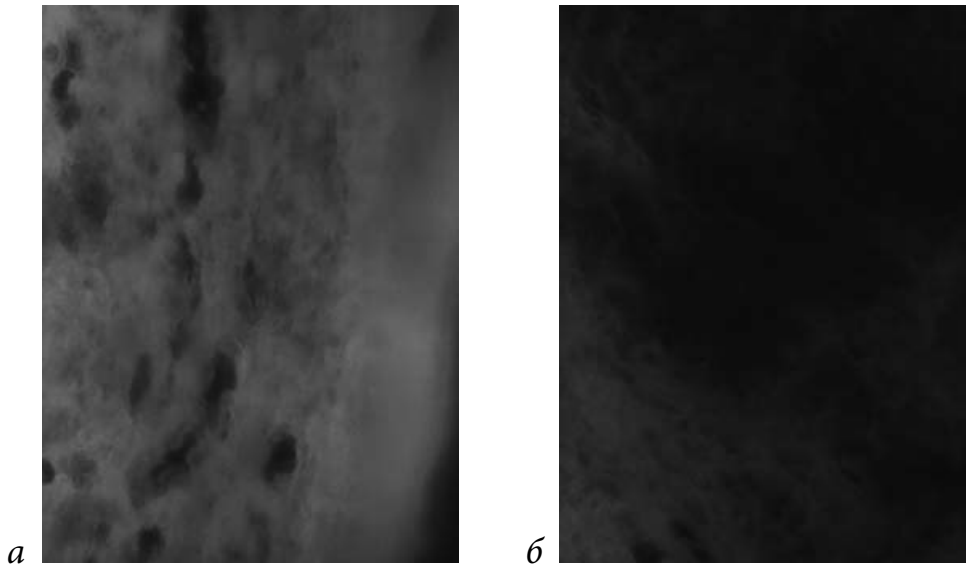


Рис. 2. Яркое свечение коллагена I типа (а) и слабое свечение коллагена III типа (б) в строме жёлтого тела яичника в наблюдениях 2-й группы.

Прямой метод Кунса с МКА к коллагену I и III типов, х 400

При иммуногистохимическом исследовании интерстициальных коллагенов в препаратах пациенток 3-й группы выявлено специфическое свечение как линейного, так и очагового характера (рис. 3, а, б). При этом визуально в строме жёлтого тела отмечалось преобладание коллагена III типа, тогда как свечение коллагена I типа было менее интенсивным, а зоны его свечения — менее обширными. При количественном определении оптической плотности свечения этих коллагенов в строме жёлтых тел получены те же результаты.

В таблице представлены показатели оптической плотности свечения коллагенов I и III типов в строме жёлтых тел яичников, являющихся источником интраабдоминального кровотечения у пациенток с различным объёмом гемоперитонеума и, следовательно, с различным клиничес-

ким течением заболевания.

Как следует из таблицы, у больных 1-й и 2-й групп в стромальном компоненте жёлтых тел «зрелый» коллаген I типа преобладает над «молодым» коллагеном III типа. По данным [7], повышенное накопление коллагена I типа в соединительнотканном компоненте свидетельствует о выраженных в большей или меньшей мере склеротических изменениях. Во 2-й группе оптическая плотность «зрелого» коллагена I типа преобладает над «молодым» коллагеном III типа, однако по сравнению с 1-й группой количество коллагена III типа в стромальном компоненте жёлтых тел достоверно больше, что может свидетельствовать о более выраженном склерозе в строме источников апоплексии

яичников. В операционных макропрепаратах 3-й группы в стромальном компоненте жёлтых тел «молодой» коллаген III типа преобладает над «зрелым» коллагеном I типа. Такое сочетание интерстициальных коллагенов в строме характерно для умеренно созревшей соединительной ткани и невыраженных склеротических процессов.

Выводы

Стромальный компонент в главном источнике апоплексии яичника имеет ряд иммуногистохимических особенностей. Экстрацеллюлярный матрикс кистозно изменённого жёлтого тела у больных с апоплексией яичников, сопровождаемой умеренным внутрибрюшным кровотечением, характеризуется выраженным склеротическим процессом вследствие избыточного накопления фибриллярных волокон «зрело-

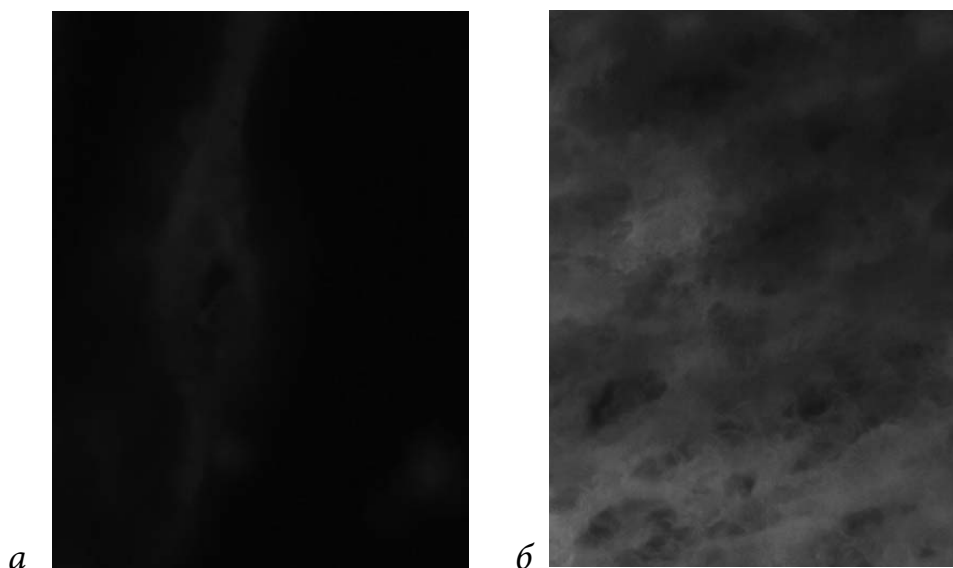


Рис. 3. Слабое свечение коллагена I типа (а) и яркое свечение коллагена III типа (б) в строме жёлтого тела яичника наблюдения 3-й группы.
Прямой метод Кунса с МКА к коллагену I и III типов, х 400

Оптическая плотность иммунофлуоресценции коллагенов в строме жёлтых тел при апоплексии яичника с различным объемом гемоперитонеума, (M±m) усл. ед.

Коллаген	Группы		
	1-я	2-я	3-я
I типа	4,10±0,37	4,20±0,35	2,10±0,23
III типа	1,15±0,14	1,75±0,26	3,00±0,33

Примечание. $p < 0,05$ по сравнению с показателем 3-й группы.

го» коллагена I типа. У пациенток с большим объемом гемоперитонеума (более 500 мл) наименее выражены склеротические процессы в источниках интраабдоминального кровотечения яичникового происхождения, что совпадает с клиническими наблюдениями, свидетельствующими о значительном преобладании явлений адгезивного периоофорита, послеоперационного и поствоспалительного спаечного процесса у больных с апоплексией яичников, сопровождаемой минимальным или умеренным гемоперитонеумом. Поскольку среди женщин детородного возраста в последние годы отмечается увеличение частоты апоплексии яичников и её рецидивов, которые в большинстве случаев сопровождаются умеренным гемоперитонеумом, отсутствие патогенетической терапии с целью профилактики развития склеротических процессов в функциональной овариальной ткани делает необходимым проведение дальнейших исследований.

Список литературы

1. Гладчук І.З. Апоплексія яєчника в сучасній гінекології / І.З. Гладчук, В.Л. Кожаків, О.В. Якименко // Репродуктивне здоров'я жєнщини. — 2005. — № 4 (24). — С. 56–58.
2. Тимошенко Л.В. Апоплексія яєчника / Л.В. Тимошенко // Практ. гінекологія. — К., 1988. — С. 104–106.
3. Соляник-Шилейко В.Н. Особенности клинїки и діагностики разрывов яєчника / В.Н. Соляник-Шилейко, А.А. Зелїнський, И.В. Бордюков // Общая и неотложная хирургия. — К.: Здоров'я, 1984. — Вып. 14. — С. 28–32.
4. Richardson M.C. Rearrangement of extracellular matrix during cluster formation by human luteinising granulosa cells in culture / M.C. Richardson, C. Slack, I.J. Stewart // J. Anat. — 2000. — Feb. — Vol. 196 (Pt. 2). — P. 243–248.
5. Curry T.E.Jr. Impact of extracellular matrix remodeling on ovulation and the folliculo-luteal transition / T.E.Jr. Curry, M.F. Smith // Semin. Reprod. Med. — 2006. — Sept. — Vol. 24 (4). — P. 228–241.
6. Філоненко Т.Г. Особенности локализации коллагена IV при фїброзно-кавернозном туберкулєзе / Т.Г. Філоненко // Таврич. мед.-биол. вєстник. — Т. 15, № 1(57). — С. 272–276.
7. Bitterman P. Mechanisms of pulmonary fibrosis. Spontaneous release of the alveolar macrophage-derived growth factor in the interstitial lung dis-

- orders / P. Bitterman, S. Adelberg, R. Crystal // J. Clin. Invest. — 1983. — Vol. 72. — P. 1801—1814.
8. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології / Л.П. Горальський, В.Т. Хомич, О.І. Кононський. — Житомир: Полісся, 2005. — 288 с.
9. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
10. Anticoagulant heparan sulfate proteoglycans and collagen expression in the rat ovary peaks in preovulatory granulosa cells / M. Princivalle, S. Hasan, G. Hosseini, A.I. de Agostini // Glycobiology. — 2001. — Mar. — Vol. 11(3). — P. 183—194.
11. Brosman M. Immunofluorescencne vysetrovanie formal-parafinovego materialu / M. Brosman // Čs. patol. — 1979. — Vol. 15, № 4. — P. 215—220.
12. Пат. на корисну модель Україна G01N 33/00. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Губіна-Вакулик Г.І., Сорокіна І.В., Марковський В.Д. та ін.; заявл. 21.07.2009; опубл. 25.12.2009. Бюл. № 4.

I.Z. Gladchuk, I.V. Sorokina, O.Ya. Nazarenko
**ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛІЗАЦІЇ КОЛАГЕНУ
 І Й ІІІ ТИПІВ У СТРОМІ ЖОВТОГО ТІЛА
 ПРИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА**

Особливості утворення інтерстиціальних колагенів виявлені в стромі джерела апоплексії яєчників залежно від клінічного перебігу захворювання, переважно зумовленого об'ємом внутрішньочеревної кровотечі. Такі особливості односпрямовані у пацієток з мінімальним (до 200 мл) і помірним (200 – 500 мл) гемоперитонеумом, тоді як інтерстиціальне колагенотворення в стромі жовтих тіл яєчників спостережень апоплексії яєчників, що супроводжується значною внутрішньочеревною крововтратою (більше 500 мл), значно відрізняється від перших двох. У хворих з указаним гемоперитонеумом виявлені ознаки склерозу стромального компонента жовтих тіл яєчників. У хворих зі значним гемоперитонеумом склеротичні зміни не виражені, ступінь дозрівання стромального компонента розцінюється як помірний.

Ключові слова: апоплексія яєчника, екстрацелюлярний матрикс, колаген I й III типів, жовте тіло яєчника, імуногістохімія.

I.Z. Gladchuk, I.V. Sorokina, O.Ya. Nazarenko
**PECULIARITIES OF BOTH THE 1ST AND THE
 3RD COLLAGEN TYPES LOCALIZATION
 INSIDE THE CORPUS LUTEUM STROMA
 IN CASE OF OVARIAN APOPLEXY**

Interstitial collagens expansion peculiarities were identified in the ovarion apoplexy source stroma that is dependent upon disease clinical manifestation determined mainly by the haemoperitoneum volume. These peculiarities are similar in the ovarion apoplexy patients with minimal (200 ml) and moderate (200 – 500 ml) haemoperitoneum volume. Interstitial collagen synthesis inside the ovarian corpus luteum stroma in patients with the ovarion apoplexy followed by the maximal (> 500 ml) intraabdominal bleeding differs significantly while compare with the first two groups patients'. Ovarian corpus luteum stromal sclerosis signs were identified in patients with this haemoperitoneum. Sclerotic changes are not evident in patients with high haemoperitoneum, stromal component maturisation degree regarded as moderate.

Key words: ovarian apoplexy, extracellular matrix, the 1st and the 3rd types of collagen, ovarian corpus luteum, immune-histochemistry

Поступила 01.08.12

УДК 616.36+616.89-008.44.13:541.515

А.Н. Захарова*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь***ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕЧЕНИ
ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Изучены особенности морфологических изменений тканей печени на ультраструктурном уровне при эндотоксической интоксикации в эксперименте. При воздействии эндотоксина кишечной микрофлоры определялись выраженные дисциркуляторные изменения, жировая и гидропическая дистрофия гепатоцитов с признаками токсического повреждения их ядер, но вместе с тем сохранялась повышенная гиперпластическая активность синусоидальных клеток. Выявленные изменения связаны как с прямым токсическим действием эндотоксина, так и с последствиями окислительного стресса, мощным индуктором которого и является эндотоксин. Являясь фактором токсического поражения печени, эндотоксин приводит к ухудшению её морфологической структуры и функциональных свойств.

Ключевые слова: эндотоксин, печень, крысы, морфология.

В физиологических условиях эндотоксин, поступающий из кишечника, является необходимым фактором стимуляции иммунной системы. Постоянно всасываясь из кишечника, он участвует в сложных процессах гомеостаза. При определённых патологических состояниях (нарушении кровоснабжения кишечной стенки, опухолях, портальной гипертензии любой этиологии, сердечно-сосудистой недостаточности, воспалительных заболеваниях гепатобилиарной зоны, шоке различной этиологии) возникает эндотоксинемия кишечного происхождения. В её основе лежит нарушение барьерной функции кишечной стенки и механизмов нейтрализации эндотоксина [1].

В норме эндотоксин, содержащийся в портальной крови, подвергается детоксикации в гепатоцитах [2, 3].

Преодолевая физиологический барьер, эндотоксин вступает во взаимодействие с клетками макрофагально-моноцитарной системы, тем самым активируя их и индуцируя выделение цитокинов, ведущее место среди которых принадлежит фактору некроза опухоли, интерлейкину-1, интерлейкину-6 [4].

Взаимодействуя с различными клетками макроорганизма, цитокины усиливают фагоцитоз, вызывают дегрануляцию базофилов и макрофагов, что сопровождается оксидантным стрессом и увеличением выработки супероксидных радикалов и гидролаз, что вызывает глубокие дистрофически-деструктивные изменения на тканевом и клеточном уровнях [5, 6].

Целью исследования было оценить характер и тяжесть повреждений гепатоцитов из-за воз-

действия эндотоксина, а также установить особенности морфологических изменений печени при перитонеальном введении эндотоксина.

Материал и методы. Опыты проведены на 40 нелинейных крысах, разделённых на две группы по 20 особей в каждой. Животным 1-й группы в течение 14 дней вводили интраперитонеально инъекции эндотоксина кишечной палочки (фирмы «Sigma» USA K-235) из расчёта 0,1 мг/кг массы тела. Животные 2-й группы служили контролем [7]. Ткань печени для морфологического исследования забирали в течение 10–20 мин после декапитации животных. Характер и степень повреждений печени изучали морфологически, включая электронную и световую микроскопию.

Результаты и их обсуждение. При внутрибрюшинном введении эндотоксина некоторая его часть поглощается перитонеальными макрофагами, однако даже при таких условиях опыта происходила заметная активация пролиферативной функции синусоидальных клеток, в том числе и звёздчатых ретикулоцитов. У подопытных животных, наряду с мелкокапельным ожирением центров долек, определялись гидропическая дистрофия и набухание цитоплазмы гепатоцитов, что сопровождалось сужением и даже исчезновением просвета синусоидов. В некоторых наблюдениях удалось обнаружить в стенках синусоидов отдельные клетки – макрофаги с цитологическими признаками активации: многочисленными цитоплазматическими отростками и мелкими перинуклеарными вакуолями (рис. 1).

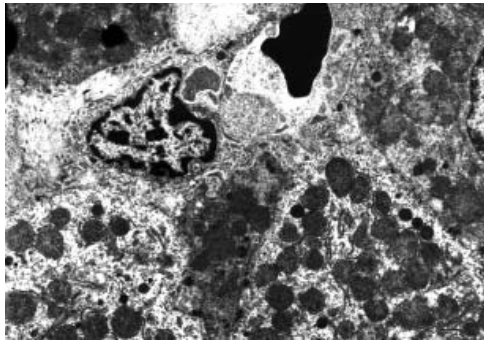


Рис. 1. Макрофаг с признаками фагоцитарной активности. Электронная микрофотография, x 2000

На фоне резкого полнокровия с явлениями стаза и сладжа эритроцитов отмечалось разрыхление цитозоля гепатоцитов, сопровождающееся снижением чёткости клеточной мембраны, что свидетельствовало об интрацеллюлярном отёке (рис. 2).

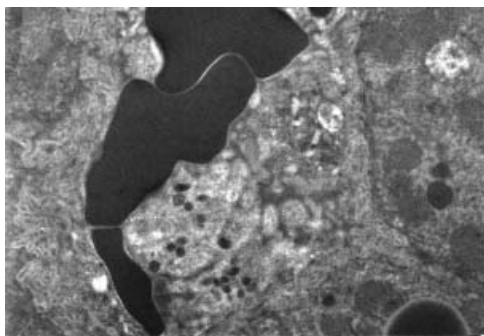


Рис. 2. Полнокровие синусоидов с явлениями сладжа эритроцитов, жировые вакуоли в цитоплазме. Электронная микрофотография, x 4000

В некоторых синусоидах содержались единичные полиморфноядерные лейкоциты и иногда мелкие хроматофильные частицы с чёткими контурами, напоминающие апоптотные тельца, по ходу портальных трактов появляется лимфогистоцитарная инфильтрация, в некоторых случаях пролиферация дуктального эпителия, что можно расценить как признаки интерстициального (интерлобулярного) гепатита.

Ультраструктурное исследование выявило существенные изменения в клетках печени дистрофического, а иногда и деструктивного характера. Происходило резкое нарушение балочной структуры долек, была выражена мелкая и крупнокапельная вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов, много гепатоцитов имели признаки токсического повреждения ядер. Ядра гепато-

цитов имели разрыхлённую наружную мембрану с зонами лизиса. Ядерный хроматин был как в конденсированной, так и неконденсированной форме, наружная оболочка ядра местами была лизирована. Во многих гепатоцитах ядра сохраняли лишь бледноокрашенные фрагменты оболочки и превращались в свободно лежащие глыбки хроматина. Границы синусоидов нечётко контурировались, в их просветах наблюдалось скопление эритроцитарных масс, сливающихся в гомогенные структуры (стаз).

Митохондрии гепатоцитов набухали, содержали электронно-прозрачный матрикс. Кристы были частично разрушены. Их количество в митохондриях существенно снижалось (рис. 3). Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума были расширены и представляли собой разной формы и размеров электронно-прозрачные вакуоли. На мембранах гранулярной эндоплазматической сети локализовались рибосомы, количество которых было значительно меньше, чем в группе интактных крыс.

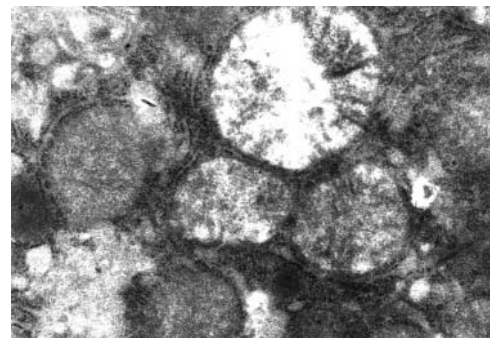


Рис. 3. Митохондрии с электронно-прозрачным матриксом и очагами деструкции крист. Электронная микрофотография, x 8000

В цитоплазме значительно снижалось количество гранул гликогена, рибосом и полисом. Жёлчные капилляры и пространства Диссе были расширены, Выстилающие микроворсинки были укороченными, отёчными и частично разрушенными, иногда цитоплазма выбухала в пространство Диссе в виде хлопьевидных масс.

Отдельные гепатоциты имели гиалоплазму высокой электронной плотности с плотноупакованными органеллами. В митохондриях матрикс был гомогенизирован, кристы отсутствовали. Эндотелиоциты имели дистрофические и деструктивные изменения органелл. Перинуклеарные пространства были значительно расширены. Ядра эндотелиоцитов имели глубокие инвагинации ядерной мембраны. В отдельных эндотелиоцитах выявлялся лизис цитоплазматической мембраны, который сопро-

вождался выходом в просвет капилляра оргanelл и внутриклеточных включений. В митохондриях встречались очаги деструкции мембран и крист.

Активность звёздчатых макрофагов была повышена (рис. 4). Мембраны гранулярной эндоплазматической сети расширены. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи гипертрофирован. Ядра звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов сохраняли типичную локализацию в цитоплазме, хроматин находился преимущественно в конденсированном состоянии. Цитоплазматическая мембрана, обращённая в пространство Диссе, образовывала многочисленные ворсинки. Часть звёздчатых макрофагов содержала большое количество фагоцитированного материала, деструктивно изменённые митохондрии.

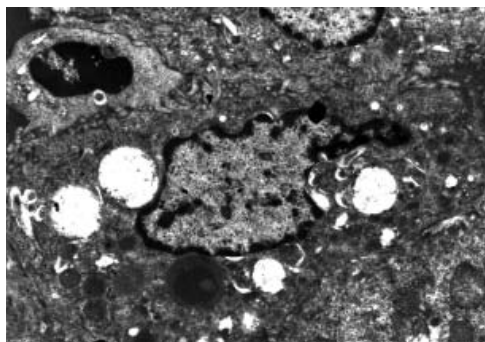


Рис. 4. Звёздчатый ретикулоэндотелиоцит с признаками фагоцитарной активности. Электронная микрофотография, х 2500

При поражении печени эндотоксином отмечались гидропическая дистрофия, а также альтеративные изменения ядер, повреждения эндоплазматической сети и митохондрий, что свидетельствует о тяжёлом повреждении печени.

Выводы

1. При воздействии эндотоксина кишечной микрофлоры определялись выраженные дисциркуляторные изменения, жировая и гидропическая дистрофия гепатоцитов с признаками токсического повреждения их ядер, но вместе с тем сохранялась повышенная гиперпластическая активность синусоидальных клеток, связанная с влиянием эндотоксина.

2. Имелись морфологические признаки интерстициального (интерлобулярного) гепатита в виде гистиолимфоцитарных (иногда с примесью лейкоцитов) инфильтратов портальных полей. Эти изменения связаны как с прямым токсическим действием эндотоксина, так и с последствиями окислительного стресса, мощным индуктором которого и является эндотоксин.

Список литературы

1. Пермяков Н.К. Эндотоксин кишечной микрофлоры и его роль в патологии печени / Н.К. Пермяков, М.Ю. Яковлев, В.Н. Галанкин // Архив патологии. – 1989. – Вып. 5. – С. 3–12.
2. Hewett J.A. Hepatic and extrahepatic pathobiology of bacterial lipopolysaccharides / J.A. Hewett, R.A. Roth // Pharmacol. Rev. – 1993. – Vol. 45. – P. 3.
3. Hsu D.Z. Sesame oil protects against lipopolysaccharide-stimulated oxidative stress in rats / D.Z. Hsu, M.Y. Liu // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 227–231.
4. The role of the liver in the response to LPS: experimental and clinical findings / E. Jirillo, D. Caccav, T. Magrone [et al.] // J. Endotoxin Res. – 2002. – Vol. 8, № 5. – P. 319–327.
5. Hoek J.B. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury / J.B. Hoek, J.G. Pastoriño // Alcohol. – 2002. – Vol. 27, № 1. – P. 63–68.
6. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury / H. Jaeschke // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – № 15. – P. 718–724.
7. Кожем'якін Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін. – К., 2002. – 155 с.

Г.М. Захарова

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНА
ОЦІНКА ПЕЧІНКИ ПРИ
ЕНДОТОКСИНОВОМУ УРАЖЕННІ**

Вивчено особливості морфологічних змін тканин печінки на ультраструктурному рівні при ендотоксिनній інтоксикації в експерименті. При впливі ендотоксину кишкової мікрофлори визначалися виражені дисциркуляторні зміни, жирова та гідропічна дистрофія гепатоцитів з ознаками токсичного ушкодження їхніх ядер, але разом з тим зберігалася підвищена гіперпластична активність синусоїдальних клітин. Виявлені зміни пов'язані як із прямою токсичною дією ендотоксину, так і з наслідками окисного стресу, потужним індуктором якого і є ендотоксин. Будучи чинником токсичного ураження печінки, ендотоксин призводить до погіршення її морфологічної структури та функціональних властивостей.

Ключові слова: ендотоксин, печінка, щури, морфологія.

A.N. Zacharova

**EXPERIMENTAL-MORPHOLOGICAL
EVALUATION OF THE LIVER BY ENDOTOXIN
INTOXICATION**

Pekuliarities of morphological changes of liver tissues at ultra-structural level by endotoxin intoxication has studied

The following results were revealed in actions of endotoxins of the intestinal microflora were founded severe discirculatory changes, fat and hydropic dystrophy of hepatocytes with symptoms of toxic damage of the nucleus, meanwhile the hyperplastic activity of sinusoidal cells were present. This changes happened due to direct effects of the endotoxin, and also as a result of oxidized stress. Powerful inductor of these changes is endotoxin. It has been shown that endotoxin is the main factor of increasing level of toxic compounds which leads to worsening of vital activity of the liver.

Key words: endotoxin, liver, rats, morphology.

Поступила 27.08.12

УДК 616.314.17-008.1:579.84:616.33/345

*И.И. Соколова, Е.Н. Рябоконт, В.В. Олейничук
Харьковский национальный медицинский университет*

**ВИДОВОЙ СОСТАВ АНАЭРОБНОЙ МИКРОФЛОРЫ
ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ У БОЛЬНЫХ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ ПАРОДОНТИТА
НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

Проведено сравнительное изучение видового состава анаэробной микрофлоры пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом, протекающим на фоне *H. pylori*-ассоциированной патологии органов пищеварения методом мультипраймерной полимеразно-цепной реакции. Установлено, что при контаминации пародонтальных карманов *H. pylori* в них увеличивается количество анаэробной микрофлоры. Предложенная схема полимеразно-цепной реакции может быть полезна для диагностики и обоснования выбора метода антимикробной терапии.

Ключевые слова: полимеразно-цепная реакция, *H. pylori*, пародонтит.

Факт существования тесной связи между заболеваниями пародонта и патологией органов пищеварительной системы общеизвестен [1, 2]. Высокая распространённость и особенности клинического течения болезней органов пищеварения делают их значимой медико-социальной проблемой [3]. Инфекционная теория генеза патологии гастроинтестинальной системы после открытия австралийскими учёными В. Marshall и Р. Warren бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является приоритетной в гастроэнтерологии

[4]. В литературе появились публикации, авторы которых доказывают способность *H. pylori* индуцировать не только болезни органов пищеварения, но и внегастральную патологию [5–8]. Данная проблема является актуальной для разных отраслей медицины, в том числе и для стоматологии, поскольку бактерия в высоких концентрациях выявляется в зубном налёте и пародонтальных карманах [9]. Многие исследователи считают микробный фактор пусковым механизмом в развитии заболеваний

© И.И. Соколова, Е.Н. Рябоконт, В.В. Олейничук, 2012

пародонта, определяющим характер течения воспалительных реакций.

В 1994 – 1995 гг. ВОЗ рекомендовала среди нормальной или резидентной флоры полости рта выделять так называемые «периодонтопатогенные виды», относящиеся к группе анаэробов, которые обладают высокими адгезивными, инвазивными и токсическими свойствами по отношению к тканям пародонта. К ним относят бактерии *Actinobacillus (Aggregatibacter) Actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus (Tannerella forsythia)* и *Treponema denticola*. Отличительной особенностью этих бактерий является то, что при их разрушении выделяются чрезвычайно активные эндотоксины, которые приводят к длительному воспалению и разрушению тканей десны и альвеолярного отростка челюсти [10]. Они также вызывают общую интоксикацию организма с поражением иммунной и эндокринной систем, провоцируют развитие атеросклероза сосудов мозга и сердца, повышают риск развития инсульта и инфаркта миокарда [11]. Ввиду того, что тесные анатомические, нервные и гуморальные взаимосвязи между органами пищеварения и полостью рта создают предпосылки для вовлечения пародонта в воспалительный процесс при патологии органов пищеварения, возникает вопрос: как отражается контаминация *H. pylori* на видовом составе микрофлоры пародонтальных карманов у больных с генерализованным пародонтитом, протекающим в сочетании с *H. pylori*-ассоциированной патологией органов пищеварения?

Следует указать, что основная трудность изучения как анаэробных бактерий, так и *H. pylori* связана с техническими проблемами культивирования данных микроорганизмов. Полимеразно-цепная реакция (ПЦР), как современный метод молекулярной биологии, позволяет решить эту проблему. Обладая высокой специфичностью, ПЦР даёт возможность идентифицировать видоспецифичный фрагмент бактериальной ДНК и, таким образом, типировать и дифференцировать штаммы бактерий. Материалом для проведения диагностики могут служить биоптаты слизистой оболочки, смывы из полости рта, зубной налёт, содержащее пародонтальных карманов [12].

Целью данной работы явилось сравнительное изучение видового состава анаэробной микрофлоры пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с *H. pylori*-ассоциированной патологией органов пищеварительной системы.

Материал и методы. Было сформировано

две группы обследуемых по 20 человек в каждой: 1-я – лица с генерализованным пародонтитом I–II степени тяжести, с хроническим течением, обусловленным местными неблагоприятными факторами (аномалии прикуса, нерациональное протезирование, плохая гигиена полости рта), без гастродуоденальной патологии, проходившие лечение на клинической базе кафедры терапевтической стоматологии в учебном стоматологическом центре ХНМУ; 2-я группа – лица, имеющие аналогичный пародонтальный статус, но проходившие стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении областной клинической больницы г. Харькова, с установленным диагнозом язвенная болезнь желудка или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Пациенты 2-й группы имели положительный результат ПЦР на инфицированность *H. pylori* биоптатов, полученных при фиброгастродуоденоскопии.

Детекцию патогенов в полости рта осуществляли методом мультипраймерной ПЦР. Материал исследования – зубной налёт и содержимое пародонтальных карманов. Забор материала осуществляли стерильными бумажными абсорбирующими штифтами (Meta Dental, Корея) № 35. ДНК выделяли щелочным методом с помощью наборов «ДНК-экспресс» (НПФ «ЛИТЕХ», Москва). В качестве ДНК-мишени использовали нуклеотидные последовательности генов *H. pylori*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*. Амплификацию осуществляли под контролем компьютерной программы МС16 на мультициклере «Терцик» МС-2 (АО «ДНК-Технологии», Москва). Температурный режим реакции: предварительная денатурация ДНК при температуре 94 °С в течение 5 мин; 35 циклов, включающих денатурацию ДНК при 95 °С в течение 1 мин, отжиг праймеров при 61 °С в течение 1 мин, синтез комплементарной цепи при 72 °С в течение 2 мин. До проведения электрофоретического разделения к амплификационной смеси добавляли раствор бромистого этидия, образующий с двухцепочечными фрагментами ДНК прочные соединения внедрения. Эти соединения под действием ультрафиолетового облучения способны флуоресцировать, что регистрировалось в виде оранжево-красных светящихся полос после электрофоретического разделения амплификационной смеси в 1,5%-ном агарозном геле в трис-боратной буферной системе.

Молекулярно-генетические методы обследования проведены на базе Научно-производственной фирмы «АНАЛИТИКА», г. Харьков (лицензия МОЗ Украины № 202798).

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты исследования отражены в таблице.

ния *H. pylori*, рассматривать *H. pylori* как симбионт, приспособленный к жизнедеятельности

Микрофлора пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом по данным ПЦР

Виды микроорганизмов	1-я группа (n=20)		2-я группа (n =20)	
	n	%	n	%
<i>Helicobacter pylori</i>	3	15	20	100
<i>Bacteroides forsythus</i>	7	35	11	55
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	3	15	5	25
<i>Prevotella intermedia</i>	8	40	10	50
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	8	40	12	60
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	4	20	7	35
<i>Treponema denticola</i>	9	45	14	70

В результате исследований зубного налёта и содержимого пародонтальных карманов было установлено, что *H. pylori* встречался у всех пациентов 2-й группы (100%) и у 3 пациентов 1-й группы (15%). *Bacteroides forsythus* – у 7 пациентов 1-й группы (35%) и у 11 пациентов 2-й группы (55%). Выявлено 3 положительных результата детекции *Fusobacterium nucleatum* у больных 1-й группы (15%) и у 5 больных 2-й группы (25%); *Prevotella intermedia* встречалась у 8 пациентов 1-й группы (40%) и у 10 – 2-й (50%). *Porphyromonas gingivalis* определялась у 8 пациентов 1-й группы (40%) и у 12 – 2-й (60%). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* был обнаружен у 4 пациентов 1-й группы (20%) и у 7 пациентов 2-й группы (35%). Положительный результат детекции *Treponema denticola* в 1-й группе был получен у 9 пациентов (45%) во 2-й – у 14 (70%). Не было обнаружено корреляции между наличием в пробе какого-либо микроорганизма и степенью тяжести генерализованного пародонтита, однако полученные данные позволяют выявить некоторые закономерности.

Так, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Fusobacterium nucleatum* встречались реже других анаэробов как в 1-й, так и во 2-й группе. Доля таких микроорганизмов, как *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, была диагностически значимым показателем. Тем не менее, встречаемость представителей анаэробной микрофлоры была выше у больных 2-й группы. Данный факт можно трактовать следующим образом.

Хотя физико-химические условия полости рта значительно отличаются от таковых в желудке, приспособляемость *H. pylori* к условиям существования остаётся высокой, что подтверждается положительными результатами ПЦР, полученными у больных 2-й группы. Если учитывать оральный путь инфицирова-

в неблагоприятных условиях желудка, среди которых наиболее агрессивные штаммы становятся патогенными, а также учитывать, что бактерия обладает мощной уреазной активностью, закономерно будет предположить, что колонизация пародонтальных карманов *H. pylori* не может не отразиться на микробном пейзаже пародонтальных карманов. В то же время возникающие вследствие язвенной болезни дисфункции различных регуляторных систем влекут за собой снижение барьерных свойств эпителия, благодаря чему возникают благоприятные условия для проявления патогенности условно-патогенной микрофлоры полости рта.

Выводы

1. Показано, что инфекция *H. pylori* в значительной мере отягощает течение генерализованного пародонтита. Контаминация *H. pylori* пародонтальных карманов может использоваться в качестве диагностического маркера смещения качественного состава микробиоценоза последних в сторону увеличения анаэробной микрофлоры.
2. Учёт выявленных особенностей изменения микрофлоры позволит более точно и своевременно прогнозировать, диагностировать и проводить адекватное лечение заболеваний пародонта у больных с гастроудоденальной патологией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*.

Список литературы

1. Робакидзе Н.С. Развитие гастроудоденальной патологии у больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, в стоматологическом аспекте / Н.С. Робакидзе, А.В. Цимбалитов, М.А. Дубова // Вестник С.-Пб. ун-та. – 2006. – Сер. 11. – Вып. 1. – С. 110–116.
2. Лосев В.М. Воспалительные заболевания пародонта у пациентов с язвенной болезнью две-

- надцятиперстної кишки: особливості лічення / В.М. Лосев // Матер. VI Съезда Научного общества гастроэнтерологов России. – М., 2006. – С. 259.
3. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 17–20.
 4. Свинцицкий А.С. Патогенез язвенной болезни в свете современных представлений / А.С. Свинцицкий, Г.А. Соловьева // Сучасна гастроентерологія. – 2000. – № 1. – С. 27–28.
 5. Фадеенко Г.Д. Helicobacter pylori и внегастральные проявления / Г.Д. Фадеенко // Укр. терап. журн. – 2004. – № 2. – С. 95–99.
 6. Исмоилов А.А. К вопросу о патогенетической взаимосвязи заболеваний пародонта с состоянием других органов и систем (обзор литературы) / А.А. Исмоилов, Д.Т. Махмудов // Стоматология Таджикистана. – Душанбе, 2008. – № 1. – С. 48–51.
 7. Николаев А.И. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта на фоне язвенной болезни с наличием дуоденогастрального рефлюкса / А.И. Николаев, М.Г. Сойхер // Сб. трудов VI Межрегиональной научн.-практ. конф. врачей Приволжско-Уральского округа «Актуальные вопросы военной и практической медицины». – Оренбург, 2005. – Т. II. – С. 347–349.
 8. Young K. A. Morphological analysis of Helicobacter pylori from gastric biopsies and dental plaque by scanning electron microscopy / К.А. Young, R.P. Allaker, J.M. Hardie // Oral Microbiol. Immunol. – 2001. – № 3. – P. 178–181.
 9. Bauermeister C.-D. Микробиологическая диагностика заболеваний тканей пародонта / С.-D. Bauermeister // Новое в стоматологии. – 2003. – № 7. – С. 27–30.
 10. Starka M. Parodontologia 2000 / M. Starka // N. Y., 2000. – Vol. 1 – P. 64.
 11. Царёв В.Н. Перспективы применения молекулярно-генетических методов исследования в диагностике пародонта / В.Н. Царёв, Е.Н. Николаева, Л.А. Плахтий // Рос. стомат. журн. – 2002. – № 5. – С. 6–9.

I.I. Sokolova, E.M. Ryabokon, V.V. Oleynichuk
ВИДОВИЙ СКЛАД АНАЕРОБНОЇ
МІКРОФЛОРИ ПАРОДОНТАЛЬНИХ
КИШЕНЬ У ХВОРИХ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМИ ФОРМАМИ
ПАРОДОНТИТУ НА ФОНІ ПАТОЛОГІЇ
ОРГАНІВ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

Проведено порівняльне вивчення видового складу анаеробної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на генералізовані форми пародонтиту, поєднані з *H. pylori*-асоційованою патологією органів травлення методом мультипраймерної полімеразно-ланцюгової реакції. Встановлено, що при контамінації пародонтальних кишень *H. pylori* в них збільшується кількість анаеробної мікрофлори. Запропонована схема полімеразно-ланцюгової реакції може бути корисною для діагностики й обґрунтування вибору методу антимікробної терапії.

Ключові слова: полімеразна ланцюгова реакція, *H. pylori*, пародонтит.

I.I. Sokolova, E.N. Ryabokon, V.V. Oleynichuk
SPECIFIC STRUCTURE OF ANAEROBIC
MICROFLORA OF PERIODONTAL POCKETS
AT PATIENTS WITH GENERALIZED
FORMS OF A PERIODONTAL DISEASE
AGAINST PATHOLOGY OF BODIES OF THE
GASTROINTESTINAL HIGHWAY

The comparative study of specific composition of anaerobic microflora of periodontal pockets is conducted for patients by the generalised forms of periodontitis combined with *H. pylori*-combined with pathology of organs of gastrointestinal tract by the method of polymerase chain reaction PCR. It is set that at contamination in parodontal pocket *H. pylori* increases in them amount of anaerobic microflora. An offer chart of PCR can be useful to diagnostics and ground of choice method of antimicrobial therapy.

Key words: polymerase chain reaction, *H. pylori*, periodontitis.

Поступила 18.10.12

УДК 616.314-77-06:616.311

*Ю.Г. Романова, И.К. Новицкая, В.В. Вит**
Одесский национальный медицинский университет
Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В.П. Филатова, г. Одесса

ДЕЙСТВИЕ МЕТИЛМЕТАКРИЛАТА НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПОЛОСТИ РТА (МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Изучали изменения слизистой оболочки полости рта (СОПР) под влиянием метилметакрилата – мономера акриловой пластмассы. Проведено морфологическое изучение СОПР. Показано, что при длительном воздействии метилметакрилата на СОПР наблюдаются структурные изменения во всех слоях слизистой, формирующие развитие токсического воспалительного процесса.

Ключевые слова: метиловый эфир метакриловой кислоты, слизистая оболочка полости рта, воспалительный очаг.

В ортопедической стоматологии наиболее распространённым конструкционным материалом, используемым для устранения как малых, так и больших дефектов зубных рядов, является акриловая пластмасса. До 80% съёмных зубных протезов изготавливают из акриловой пластмассы [1]. Однако акриловые протезы, при всей притязательности по технологическим, эстетическим и другим показателям, имеют ряд недостатков. В первую очередь это высокая токсичность и способность вызывать аллергические реакции [2, 3], что связано с действием остаточного мономера, содержащегося в пластмассе в количестве 0,2%. При нарушении режима полимеризации его концентрация увеличивается до 8% [4–6]. Метилметакрилат способен проникать через эпителиальный барьер слизистых оболочек, оказывая токсическое действие [7]. Поэтому зубные протезы, изготовленные из акриловых пластмасс, нередко являются причиной воспаления слизистой оболочки полости рта, или «акрилового стоматита». По статистике у 35% больных после протезирования стоматологическими пластмассами появляется аллергия в виде симптомокомплекса [8–10].

Следует отметить, что воспалительный ответ представляет собой комплексное событие и вовлекает в процесс иммунную систему организма для элиминации угрозы со стороны стоматологического материала [11].

Цель данного исследования состояла в выявлении морфологических изменений слизистой оболочки полости рта (СОПР) под влиянием метилметакрилата – мономера акриловой пластмассы.

Материал и методы. Исследование проведено на 20 половозрелых белых крысах линии

Вистар, разделённых на две группы по 10 особей в каждой: 1-я – интактные животные; 2-я – животные, которым СОПР обрабатывали 1%-ным раствором мономера (метиловый эфир метакриловой кислоты).

Используя свойство высокой всасывательной способности СОПР, мономер наносили в виде аппликаций на её поверхность 1 раз в сутки в течение 30 с на протяжении 30 суток. При расчёте концентрации метилметакрилата, наносимого на СОПР, исходили из среднего количества мономера, выходящего из акрилового зубного протеза во время его эксплуатации (в среднем до 1% в сутки).

По окончании исследований проводили эвтаназию животных (под тиопенталовым наркозом) и затем забор фрагментов СОПР (десна, переходная складка) для морфологического исследования. Материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, обезживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 2–3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали на микроскопе Jenamed 2 (ФРГ) с последующим видеомикроскопическим фотографированием.

Результаты и их обсуждение. Морфологическое изучение СОПР у интактных животных показало, что слизистая оболочка представлена многослойным плоским ороговевающим эпителием. Ороговение равномерное. Чётко выявляется базальная мембрана. Эпителиальные клетки чётко дифференцированы по слоям. В поверхностно расположенных клетках выявляются зёрна кератогиалина. Отмечается незначительно выраженный акантоз. В субэпителиальном слое встречаются единичные лимфоциты (рис. 1).

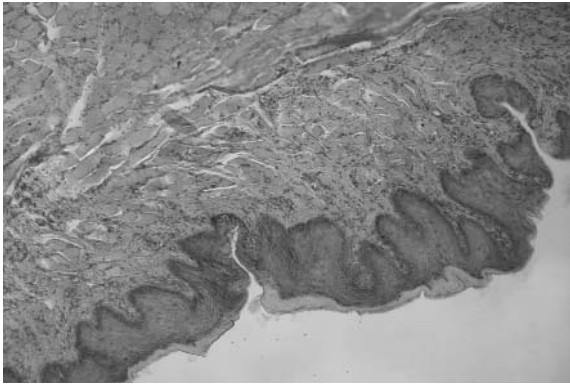


Рис. 1. Слизистая оболочка полости рта интактной крысы. Окраска гематоксилином и эозином, х 20

Результаты морфологического исследования СОПР у крыс после обработки её метилметакрилатом показаны на рис. 2. Как показали исследования, состояние СОПР у этих животных значительно отличается от такового у интактных животных.

Так, при применении метилметакрилата спустя 30 суток после воздействия выявляются довольно выраженные изменения как эпителиального слоя, так и подэпителиального (рис. 2, а). В эпителии слизистой десны выражены явления акантоза (ак). Отмечаются нарушения

ороговения и неравномерная толщина рогового слоя (рс) с явлениями его слущивания, нарушение дифференциации клеток по слоям (дк), воспалительный инфильтрат (ви).

Роговой слой становится неравномерной толщины, слущивается. В нём выявляются отдельные дегенеративно изменённые эпителиальные клетки. Отмечается нарушение дифференциации эпителиальных клеток по слоям (рис. 2, б и в). Затем отмечается неравномерное истончение эпителиального покрова, местами отсутствует роговой слой (рс). В субэпителиальном слое выявляется выраженный отёк с незначительной дезорганизацией коллагеновой стромы (кс). Возможно нарушение дифференциации клеток по слоям (дк), роговой слой истончён. Отмечаются отёк и вакуольная дегенерация эпителиоцитов (вд). В субэпителиальном слое выявляется диффузная инфильтрация лимфоцитами. При этом дегенеративно изменённые эпителиальные клетки преобладают в средних и поверхностных слоях. Выражен фокальный отёк эпителиоцитов, а местами их вакуольная дегенерация (рис. 2, в и г). В некоторых случаях выявляется разрушение базальной мембраны и изъязвление (рис. 2, г и д). Разрушение базальной мембраны эпителия сопровождается вакуольной дегенерацией (вд) и некрозом клеток (нк) базального слоя. Слизистая десны

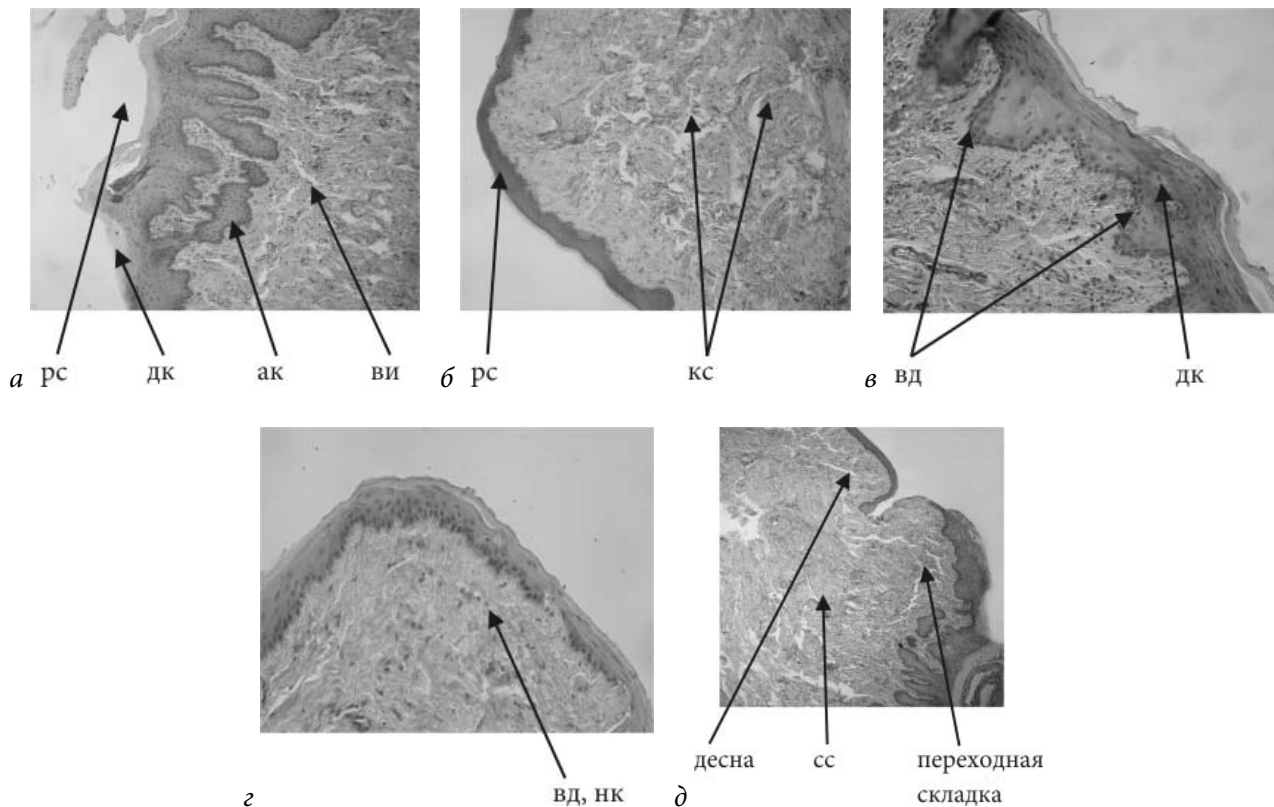


Рис. 2. Слизистая десны крысы при воздействии метилметакрилата на 30-е сутки: а-д – разные её участки. Окраска гематоксилином и эозином, х 20

истончена. Акантоз эпителия и фокальное его изъязвление в области переходной складки. Отёк субэпителиального слоя (сс), в котором определяется периваскулярная лимфоидная инфильтрация, свидетельствующая о наличии негранулематозного воспаления (рис. 2, д).

Следовательно, СОПР имеет все признаки дегенерации. Наблюдаются структурные изменения во всех слоях слизистой, формирующие развитие токсического воспалительного процесса.

Таким образом, результаты исследований показали, что длительное воздействие метилметакрилата на слизистую оболочку полости рта способствует формированию воспалительного очага.

При зубном протезировании с использованием акриловых пластмасс необходимо учитывать возможное токсическое действие метилметакрилата и проводить мероприятия по уменьшению этого влияния. При этом необходимо использовать методы экранирования протеза, снижения концентрации остаточного мономера в зубном протезе, применять средства, направленные на детоксикацию метилметакрилата.

Выводы

1. Показано, что длительное воздействие на слизистую оболочку полости рта крыс метилметакрилата в концентрации 1% на протяжении 30 суток приводит к дегенеративным изменениям эпителиоцитов, признакам репарации эпителия, проявляющимся его гиперплазией, акантозом и фокальным гиперкератозом. В подслизистом слое в части случаев выявляются признаки негранулематозного воспаления.

2. При зубном протезировании с использованием акриловых пластмасс необходимо учитывать возможное токсическое действие метилметакрилата и проводить мероприятия по уменьшению этого влияния.

Список литературы

1. Физико-механические характеристики эластичных материалов для съёмных зубных протезов / Б.Н. Корехов, А.Н. Ряховский, И.Я. Поюровская, Т.Ф. Сутугина // *Стоматология*. – 2009. – № 6. – С. 55–59.
2. Гризодуб В.И. Сенсбилизация к базисным акриловым пластмассам у пациентов, пользующихся съёмными пластиночными протезами / В.И. Гризодуб, К.В. Жуков // *Укр. стомат. альманах*. – 2001. – № 6. – С. 54–55.
3. Причины непереносимости стоматологических материалов / К.А. Лебедев, Н.Б. Журули, И.Д. Понякина [и др.] // *Стоматология для всех*. – 2007. – № 2. – С. 18–23.
4. Comparative adaptation accuracy of acrylic den-

ture bases evaluated by two different methods / C.J. Lee, S.B. Bok, J.Y. Bae [et al.] // *Dent. Mater. J.* – 2010. – Vol. 29. – P. 411–417.

5. Elution of residual monomers from dental composite materials / E.B. Tuna, O. Aktoren, Y. Oshida, [et al.] // *Eur. J. Paediatr. Dent.* – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 110–114.
6. Gendreau L. Epidemiology and etiology of denture stomatitis / L. Gendreau, Z.G. Loewy // *J. Prosthodont.* – 2011. – № 2. – P. 67–72.
7. Лепилин А.В. Влияние съёмных пластиночных протезов, изготовленных из акриловых пластмасс, на структурно-функциональные свойства клеточных мембран слизистой оболочки полости рта / А.В. Лепилин, В.И. Рубин, Н.Г. Прошин // *Стоматология*. – 2003. – № 1. – С. 51–54.
8. Bauer A. Denture-induced local and systemic reactions to acrylate / A. Bauer, U. Wollina // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63. – P. 722–723.
9. Жолудев С.Е. Лечение и профилактика протезных стоматитов у лиц старше 55 лет, пользующихся съёмными пластиночными протезами / С.Е. Жолудев, И. Жмакин // *Стоматолог*. – 2004. – № 9. – С. 21–24.
10. Титов П.Л. Аллергические реакции и непереносимость материалов, используемых в клинике ортопедической стоматологии / П.Л. Титов, П.Н. Мойсейчик, Г.П. Богдан // *Совр. стоматология*. – 2010. – № 1. – С. 48–52.
11. Иммунологические аспекты патогенеза непереносимости стоматологических конструкционных материалов / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, Н.В. Шабашова [и др.] // *Стоматология*. – 2006. – № 4. – С. 66–68.

Ю.Г. Романова, І.К. Новицька, В.В. Віт
**ВПЛИВ МЕТИЛМЕТАКРИЛАТУ
НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ
ПОРОЖНИНИ РОТА
(МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Вивчали зміни слизової оболонки порожнини рота (СОПР) під впливом метилметакрилату – мономера акрилової пластмаси. Проведено морфологічне вивчення СОПР. Показано, що при тривалому впливі метилметакрилату на слизову оболонку порожнини рота спостерігаються структурні зміни у всіх шарах слизової, що формують розвиток токсичного запального процесу.

Ключові слова: метиловий ефір метакрилової кислоти, слизова оболонка порожнини рота, запальний процес.

Ju.G. Romanova, I.K. Novitskaya, V.V. Vit
**INFLUENCE
OF METHYLMETHACRYLATE
ON THE MOUTH
MUCOUS MEMBRANE
(MORPHOLOGICAL RESEARCH)**

It was detected changes in the mouth mucous membrane (MMM) under the influence of methylmethacrylate – an acryl plastic monomer. Morphological examination of MMM has been done. It has been shown that under the continuous influence of methylmethacrylate on the mouth mucous membrane structural changes in all mucous layers take place, which cause development of toxic inflammatory process.

Key words: metil ether of methacrylic acid, mouth mucous membrane, inflammatory focus.

Поступила 18.07.12

УДК 616.31-008.1-008.87-093:579.8

Н.М. Савельєва
Харківський національний медичний університет

**ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЙ МІКРООРГАНІЗМІВ
У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ ХВОРИХ НА ПАРАЗИТОЗИ**

Проведено дослідження мікрофлори ротової порожнини у 90 хворих на різні паразитози. Виявлено різноманітні порушення нормальної мікрофлори, в тому числі виділені гриби *Candida albicans*, представники родини кишкових бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Staphylococcus aureus*. Методом кореляційного аналізу визначені найбільш постійні асоціації мікроорганізмів – *C. albicans* з *S. epidermidis*, *C. albicans* з *S. mitis*, а також *Lactobacillus* spp. з *Corynebacterium* spp. і *N. subflava* з *E. coli*; крім того, виявлені мікроорганізми із негативною кореляцією (між *Lactobacillus* spp. і *E. faecalis*), що свідчить про їх антагоністичний вплив один на одного. Отримані дані відкривають нові перспективи у лікуванні порушень мікробіоценозу ротової порожнини у хворих на паразитози.

Ключові слова: мікрофлора ротової порожнини, асоціації мікроорганізмів, кореляції.

Добре відомо, що серед факторів, які визначають якість здоров'я населення, особливе місце займають соціально-обумовлені захворювання. Явища, що спостерігаються в сучасному суспільстві, такі як низький матеріальний рівень життя, міждержавні і міжнаціональні конфлікти, міграція населення, екологічні зміни навколишнього середовища, погіршують епідеміологічну ситуацію при паразитарних захворюваннях. По даним медичної статистики, в Україні щорічно реєструється 300–400 тис. гельмінтозів [1], які не можна вважати місцевим патологічним явищем, а слід розглядати як захворювання усього організму [2].

Одним із проявів паразитарних інвазій є зміни мікрофлори ротової порожнини, які проявляються не тільки клінічно у вигляді змін слизової оболонки, дорсальної поверхні язика, тканин зубів, пародонта тощо [3], але й ускладнюють перебіг паразитарної інвазії із-за впливу на системне функціонування організму. Дисбактеріози ротової порожнини часто провокують розвиток хвороб дихальних шляхів, стравоходу, шлунка та кишечника; крім того, розташування даного біотопу поблизу головного мозку підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень центральної нервової системи [4].

Нормальна мікрофлора ротової порожнини

являє собою складний симбіоз різних видів мікроорганізмів, в основному, аеробних, факультативно- та облигатно-анаеробних бактерій, значно рідше виявляються деякі простіші та гриби [5–7]. Переважають у нормі коковидні бактерії (до 85–90%), у тому числі α -гемолітичні стрептококи та епідермальні стафілококи; також зазвичай в достатній кількості виділяються молочно-кислі бактерії [8–10].

В літературі недостатньо висвітлено питання мікрофлори ротової порожнини у хворих з паразитарними інвазіями. Тому метою роботи стало вивчення характеру асоціацій мікроорганізмів у ротовій порожнині хворих на різноманітні паразитози.

Матеріал і методи. Було обстежено 90 хворих із трьома видами паразитозів – лямбліозом, токсокарозом та ентеробіозом (по 30 хворих у кожній групі). Підтвердження наявності протозойної або глистяної інвазії проведено за допомогою світлової мікроскопії фекалій, а також дуоденального вмісту (у разі лямбліозу). Крім того, для підтвердження діагнозу була досліджена сироватка крові для виявлення специфічних антитіл класів IgM або IgG до збудників токсокарозу та ентеробіозу за допомогою імуноферментного аналізу.

Матеріал із ротової порожнини забирали натще або через 3–4 години після прийому їжі. У день взяття проби обстежуваний повинен був утриматися від чищення зубів, застосування лікарських препаратів і полоскання порожнини рота. Змив з тканин порожнини рота здійснювали одним тампоном в послідовності від внутрішньої поверхні щік, піднебіння, язика, особливо ретельно протирали дорсальну його поверхню, далі по зовнішній поверхні ясен.

Бактеріологічне дослідження матеріалу проводили згідно з наказом № 535 від 22.04.1985 р. [11]. Після приготування розведень досліджуваного матеріалу від 10^1 до 10^{12} проводили посів із кожного розведення на наступні поживні середовища: 5%-вий кров'яний агар, цукровий бульйон, середовище Ендо. Посіви інкубували при температурі 37 °С. При появі росту на твердих поживних середовищах підраховували колонії різної морфології, беручи до уваги їх співвідношення. При помутнінні бульйону робили мазки на склі з фарбуванням за Грамом й відповідно до результатів мікроскопії робили висіви на щільні поживні середовища (кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, середовище Ендо). Потім ідентифікували мікроорганізми до виду за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями, у разі неможливості – до роду.

Культивування анаеробних мікроорганізмів

здійснювали з використанням анаеростатів і газорегенераторних пакетів «Anaerocult-A mini» (Merck, Darmstadt, Germany) згідно з загальноприйнятими рекомендаціями [11].

Для визначення постійних асоціацій мікроорганізмів, виділених у хворих, був використаний кореляційний аналіз: наявність мікроорганізму у хворого позначалося як «1», відсутність – «0», потім розраховувалися непараметричні коефіцієнти кореляції Спірмена (r) [12]. Подальшому аналізу піддавалися тільки статистично значущі зв'язки ($p < 0,05$) [13].

Результати та їх обговорення. Із досліджених зразків було виділено 441 штамп мікроорганізмів. Значно переважали бактерії – 395 штамів (89,6%); крім того, було також виділено 46 штамів (10,4%) грибів *Candida albicans*.

Серед бактерій переважали факультативно анаеробні мікроорганізми – 363 штамів (91,96% від загальної кількості виділених бактерій), значно рідше були виділені аеробні бактерії – 25 штамів (6,25%), та облигатні анаероби – 7 штамів (1,79%). У цілому співвідношення між аеробними та анаеробними бактеріями складало 1 : 15.

Серед факультативних анаеробів переважали грампозитивні коки (226 штамів – 51,2% від загальної кількості виділених штамів мікроорганізмів), включаючи бактерії роду *Streptococcus* (134 штамів; 30,4%), *Staphylococcus* (92 штамів – 20,8%) і *Enterococcus* (12 штамів – 2,8%). Було виділено 33 (7,6%) штамів *S. aureus*. Також були виявлені грампозитивні палички роду *Lactobacillus* – 67 штамів (15,2%). До родини *Enterobacteriaceae* належали 84 виділені штамів (7,6%): *Escherichia coli* (21 штамп – 4,8%), *Klebsiella pneumoniae* (7 штамів – 1,6%) та *Enterobacter aerogenes* (5 штамів – 1,2%). Крім того, були виділені ще 7 штамів (1,6%) *Haemophilus influenzae*.

Аеробні бактерії представлені трьома родами – грамнегативними коками *Neisseria subflava* (19 штамів – 4,4% від загальної кількості), грамнегативними паличками роду *Moraxella* (4 штамів – 0,8%) та грампозитивними паличками *Bacillus subtilis* (2 штамів – 0,4%).

Серед 7 виділених штамів облигатних анаеробів було 5 штамів грамнегативних паличок роду *Fusobacterium* (1,2%) та 2 штамів (0,4%) грампозитивного коку роду *Peptostreptococcus*.

Отже, у обстежених хворих, крім представників «нормальної» ауто-флори, із ротової порожнини були виділені різноманітні умовно-патогенні мікроорганізми, що свідчить про наявність дисбактеріозу ротової порожнини і потребує відповідної корекції.

Лише в одного хворого була виділена монокультура, а в усіх інших хворих мікроорганізми

виділені в асоціаціях (рис. 1), при цьому переважали асоціації з п'яти, двох та шести мікроорганізмів.

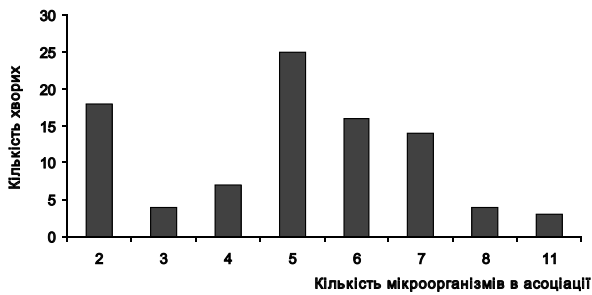


Рис. 1. Частота виділення асоціацій із різної кількості мікроорганізмів

Нами був використаний метод кореляційного аналізу для встановлення складу постійних асоціацій з побудовою кореляційних циліндрів (рис. 2). Наявність прямого кореляційного зв'язку між виділеними мікроорганізмами означає, що дані мікроорганізми утворюють між собою стійкі асоціації; наявність зворотної кореляції свідчить про те, що мікроорганізми одночасно виділяються досить рідко.

Прямі кореляційні зв'язки були знайдені між виділенням *S. epidermidis* та *C. albicans* ($r = 0,30$); між виділенням *Lactobacillus* spp. і *Corynebacterium* spp. ($r = 0,29$); між виділенням *N. subflava* і *E. coli* ($r = 0,38$); між виділенням *C. albicans* та *S. mitis* ($r = 0,41$), рис. 2, А. Таким чином, у пацієнтів із паразитозами вірогідність виділення мікроорганізмів у перерахованих асоціаціях є високою, що необхідно враховувати при корекції нормобіоценозу. Отримані кореляційні зв'язки можна проілюструвати на прикладі асоціації, що складається із *N. subflava* та *E. coli* ($r = 0,38$): із 21 штама *E. coli* 11 (52,38%) були виділені в асоціації з грибами *N. subflava*, у свою чергу, для *N. subflava* цей відсоток склав 54,55% (10 штампів *N. subflava* із 19 були в асоціації з кишковою паличкою).

Не менш цікавими є отримані зворотні кореляційні зв'язки (рис. 2). Такі зв'язки були отримані між виділенням *E. faecalis* та *Lactobacillus* spp. ($r = -0,29$); між виділенням *S. aureus* і *E. coli* ($r = -0,33$); а також між виділенням *E. coli* і *S. pyogenes* ($r = -0,42$). Наявність зворотного кореляційного зв'язку свідчить про те, що перераховані асоціації або були повністю відсутні, або виділені дуже рідко. Отже, вірогідність виділення цих асоціацій є дуже низькою. Цікаво зазначити, що бактерії роду *Lactobacillus*, які є складовою частиною нормальної мікрофлори і багатьох запропонованих пробіотиків, що використовуються для відновлення мікрофлори різних біотопів організму, мали зворотні коре-

ляційні зв'язки з виділенням *E. faecalis*, що може свідчити про антагоністичний вплив цих мікроорганізмів один на одного.

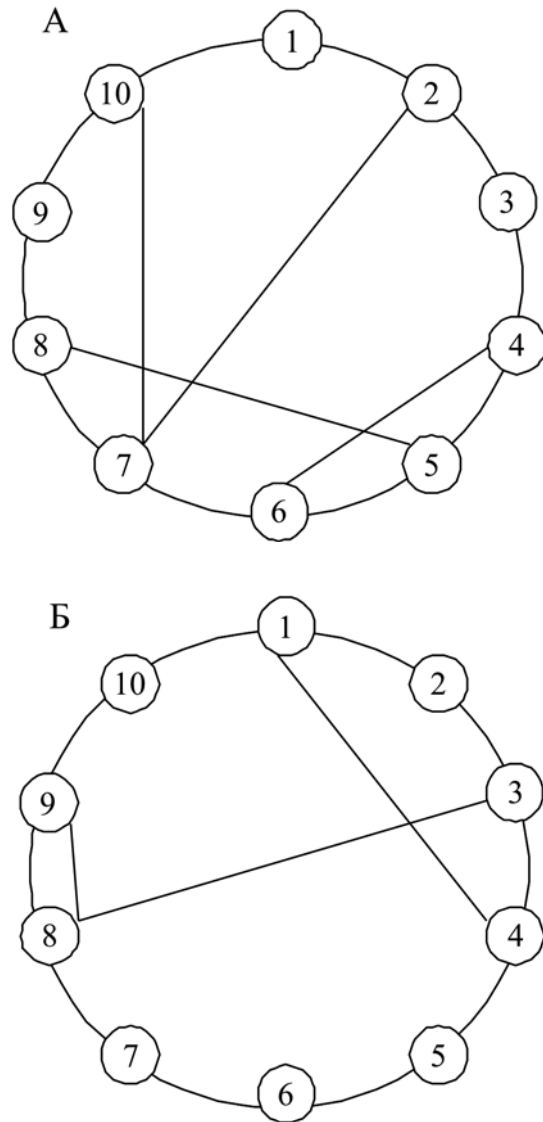


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між компонентами асоціацій мікроорганізмів, виділених із ротової порожнини у хворих з паразитозами:

А – прямий кореляційний зв'язок, Б – зворотний
 1 – *Enterococcus faecalis*; 2 – *Staphylococcus epidermidis*; 3 – *Staphylococcus aureus*;
 4 – *Lactobacillus* spp.; 5 – *Neisseria subflava*;
 6 – *Corynebacterium* spp.; 7 – *Candida albicans*;
 8 – *Escherichia coli*; 9 – *Streptococcus pyogenes*; 10 – *Streptococcus mitis*

Висновки

1. У хворих із паразитозами (лямбліоз, ентеробіоз, токсокароз) виявлені різноманітні порушення складу нормальної мікрофлори ротової порожнини з виділенням *C. albicans*, *S. aureus*,

- S. pyogenes*, а також представників родини *Enterobacteriaceae*.
2. Виявлені найбільш постійні асоціації мікроорганізмів в ротовій порожнині у пацієнтів із паразитозами: *C. albicans* з *S. epidermidis*, *C. albicans* з *S. mitis*, а також *Lactobacillus* spp. з *Corynebacterium* spp. і *N. subflava* з *E. coli*.
 3. Виявлені також мікроорганізми, між виділеннями яких були зворотні кореляційні зв'язки, які свідчать про антагоністичний вплив мікроорганізмів один на одного. Це зворотні кореляції між виділеннями *Lactobacillus* spp. і *E. faecalis*.
 4. Отримані дані мають важливе практичне значення, їх необхідно враховувати при корекції порушень мікробіоценозу ротової порожнини у хворих із різними паразитозами.

Список літератури

1. Сергиенко Е.И. Распространенные гельминтозы пищеварительного тракта человека / Е.И. Сергиенко, Т.Д. Звягинцева // Ліки України. – 2011. – № 7 (153). – С. 18–22.
2. Чебышев Н.В. Гельминтозы: органно-системные процессы в патогенезе и лечении / Н.В. Чебышев, Ю.К. Богоявленский, Е.А. Гришина. – М.: Медицина, 1998. – 240 с.
3. Иванова Л.А. Стоматологические проявления дисбиоза полости рта / Л.А. Иванова // Практик. медицина. – Казань, 2009. – № 1 (33). – С. 68–69.
4. Дисбиозы и современные подходы к их профилактике / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Р.А. Моисеенко [и др.] // Совр. педиатрия. – 2010. – 3 (31) – С. 143–151.
5. Годовалов А.П. Некоторые особенности лабораторной диагностики дисбиотических состояний полости рта / А.П. Годовалов, Л.П. Быкова, Е.Д. Шипилина // В мире научных открытий. – 2010. – № 4 (14). – С. 7–8.
6. Волошина А.А. Значение микробного фактора в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Волошина // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 248–251.
7. Левицкий А.П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А.П. Левицкий, Ю.Л. Волянский, К.В. Скидан. – Харьков, 2008. – 100с.
8. Соколова И.И. Микрофлора полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции пробиотиками / И.И. Соколова, К.В. Скидан, Л.В. Воропаева // Эксперим. і клін. медицина. – 2010. – № 2. – С. 64–69.
9. Лобанов Г.А. Нормальная микрофлора полости рта / Г.А. Лобанов, В.І. Федорченко // Укр. стомат. альманах. – 2003. – С. 31–35.
10. Profiling of dental plaque microflora on root caries lesions and the protein-denaturing activity of these bacteria / К. Hashimoto, Т. Sato, Н. Shimauchi, N. Takahashi // Am. J. Dent. – 2011. – Vol. 24, № 5. – P. 295–299.
11. Приказ № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». – М.: МЗ СССР, 1985. – 123 с.
12. Руководство к практическим занятиям по микробиологии: учеб. пособие / М.Н. Пименова, Н.Н. Гречушкина, Л.Г. Азова [и др.] ; под ред. Н.С. Егорова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во МГУ, 1995. – С. 122–129.
13. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами: метод. рекомендації / В.Ф. Дяченко, С.В. Бірюкова, З.Г. Старобінець [та ін.]. – Харків, 2000. – 35 с.

Н.Н. Савельева

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИЙ МИКРООРГАНИЗМОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ БОЛЬНЫХ ПАРАЗИТОЗАМИ

Проведено исследование микрофлоры полости рта у 90 больных с различными паразитозами. Выявлены различные нарушения нормальной микрофлоры, в том числе выделены грибы *Candida albicans*, представители семейства кишечных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Staphylococcus aureus*. Методом корреляционного анализа определены наиболее постоянные ассоциации микроорганизмов – *C. albicans* с *S. epidermidis*, *C. albicans* с *S. mitis*, а также *Lactobacillus* spp. с *Corynebacterium* spp. и *N. subflava* с *E. coli*, кроме того, обнаружены микроорганизмы с отрицательной корреляцией

N.N. Saveleva

INVESTIGATION OF ASSOCIATIONS OF MICROORGANISMS IN THE ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH PARASITOSIS

Microflora of oral cavity in 90 patients with parasitic diseases of gastro-intestinal tract was assessed. We noticed different disturbances in composition of normal flora: patients had *Candida albicans*, enteric bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Staphylococcus aureus*. By using correlation analysis we revealed the commonest microbial associations, they were associations of *C. albicans* with *S. epidermidis*, *C. albicans* with *S. mitis*, *Lactobacillus* spp. with *Corynebacterium* spp., and *N. subflava* with *E. coli*. Furthermore, we detected negative correlation between isolation of some microorganisms

(между *Lactobacillus* spp. и *E. faecalis*), что свидетельствует об их антагонистическом влиянии друг на друга. Полученные данные открывают новые перспективы в лечении нарушений микробиоценоза ротовой полости у больных паразитозами.

Ключевые слова: микрофлора ротовой полости, ассоциации микроорганизмов, корреляции

(between *Lactobacillus* spp. and *E. faecalis*) which indicated their antagonistic influence on each other. The results of this study open new prospects in the correction of disturbances of normal flora in patients with parasitic diseases of gastrointestinal tract.

Key words: microflora of oral cavity, microbial associations, correlation

Поступила 26.06.12

УДК [612.66+616-092.19]:577.15

Л.Л. Сухова, В.В. Давыдов, Е.Р. Грабовецкая, А.О. Сыровая**
ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков
*Харьковский национальный медицинский университет

ИЗМЕНЕНИЕ СПЕКТРА АЛЬДОКЕТОРЕДУКТАЗ КРОВИ КРЫС В ПРОЦЕССЕ ОНТОГЕНЕЗА

С помощью метода электрофореза исследован спектр альдокеторедуктаз сыворотки крови крыс на разных стадиях онтогенеза. В раннем неполовозрелом возрасте и при старении выявляется большое сходство в структуре спектра альдокеторедуктаз крови. В процессе онтогенеза происходит изменение соотношения между различными фракциями альдокеторедуктаз.

Ключевые слова: спектр альдокеторедуктаз, сыворотка крови, онтогенез.

В процессе онтогенеза происходит изменение чувствительности организма к действию неблагоприятных факторов внешней среды. На этапе полового созревания и при старении резистентность к стрессорам понижается [1–3] и, как следствие, увеличивается частота возникновения заболеваний стрессорной этиологии, которые приобретают характер возрастной патологии.

Важную роль в формировании стрессорных повреждений внутренних органов играет стимуляция свободнорадикальных процессов, которая предопределяет появление в них оксидативного стресса [4, 5]. Реализация альтерирующего эффекта этого состояния опосредуется через накопление в клетках карбонильных продуктов метаболизма, наиболее широкое распространение среди которых имеют альдегиды [6, 7]. Обладая высокой реакционной способностью, они проявляют выраженные цитотоксические и генотоксические свойства [6–9].

В процессе эволюции в клетках сформировалась специальная ферментативная система защиты от эндогенных альдегидов, которая обеспечивает их утилизацию в реакциях восстановления, окисления и конъюгации с глутатионом [9–11]. Особое значение среди них имеет восстановительный путь катаболизма. В процессе восстановления альдегиды

превращаются в малотоксические алкоholes. Данные катаболические реакции катализируют многочисленные ферменты, к которым относятся альдокеторедуктазы [12, 13]. Учитывая это, можно предположить, что изменение чувствительности организма к негативному действию стрессоров на определенных этапах онтогенеза, помимо прочего, может быть связано с ограничением катаболизма эндогенных альдегидов в восстановительном пути в результате возрастного изменения спектра альдокеторедуктаз.

Ранее нами было показано, что в пубертатном возрасте и при старении у крыс имеет место модуляция альдегидредуктазной и альдозоредуктазной активности в тканях внутренних органов [14, 15]. Анализируя причины возникновения этих сдвигов, мы предположили, что они связаны с возрастным изменением изоферментного спектра альдокеторедуктаз вследствие сдвигов в регуляции экспрессии генов различных представителей данного семейства энзимов на разных этапах онтогенеза. Целью настоящего исследования явилось изучение спектра альдокеторедуктаз крови крыс на разных стадиях онтогенеза.

Материал и методы. Исследования выполнены на 36 крысах-самцах линии Вистар шести возрастных групп по 6 в каждой: 1-я – 0,5-месячные (неполовозрелые); 2-я –

1,5-месячные (ранний пубертат); 3-я – 2-месячные (поздний пубертат); 4-я – 3-месячные (ранний половозрелый возраст); 5-я – 12-месячные (взрослые половозрелые) и 6-я – 24-месячные (старые). Животных содержали на стандартном рационе питания вивария. При проведении исследования руководствовались правилами «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986).

Спектр альдокеторедуктаз сыворотки крови исследовали методом электрофореза на пластинках с агарозой. Использовали набор реактивов и пластинки для разделения белков крови Cormay Gel Protein 100 (Германия).

На пластинку наносили по 5 мкл сыворотки крови. Фракционирование альдокеторедуктаз проводили в течение 30 мин при напряжении 100 В, используя в качестве электродного буфера трис-барбиталовый буфер из набора пластинок. После электрофореза пластинки окрашивали в специальном растворе в течение 30 мин при +37 °С. Для приготовления раствора 30 мг NAD, 17,5 мг нитросинего тетразолия и 1 мг феназин-метасульфата растворяли в 45 мл 0,1 М глицин-NaOH буфера (рН 10,0). Приготовленный раствор фильтровали, после чего в него дополнительно вносили 0,486 мл бензилового спирта в 0,75 мл метанола [16]. После окрашивания пластинки тщательно отмывали от окрашивающего раствора, подсушивали на воздухе и подвергали денситометрии. В работе использовали прибор для электрофореза «Solar» и денситометр DM 2120 (Беларусь).

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием непараметрического метода Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что в крови крыс разного возраста выявляются четыре постоянные фракции альдокеторедуктаз (рис. 1). Фракция 4 занимает наибольшую долю в спектре. В то же время доля фракции 3 меньше, чем фракции 1. Фракции 5 и 6 имеют наибольшую электрофоретическую подвижность и отсутствуют в детском (неполовозрелом) возрасте и при старении.

В процессе онтогенеза происходит изменение спектра альдокеторедуктаз крови (рис. 2). При этом имеет место изменение как числа фракций в спектре, так и соотношения доли фракций в спектре. У крыс 0,5- и 24-месячного возраста имеется определенная аналогия структуры альдегидредуктазного спектра крови (таблица). У животных этих возрастных групп при электрофорезе выявляются только четыре электрофоретические фракции энзимов.

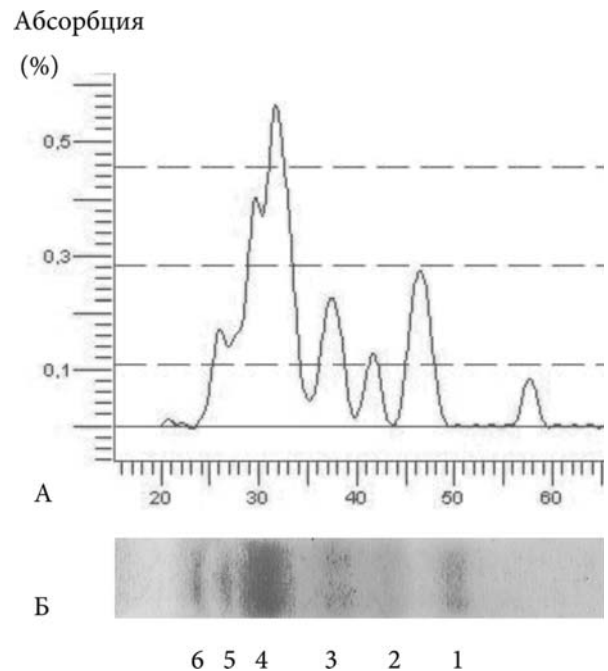


Рис. 1. Денситограмма (А) и фотография пластинки (Б) с разделёнными фракциями альдокеторедуктаз крови 3-месячных крыс. Цифрами обозначены номера фракций на электрофорерограмме (Б)

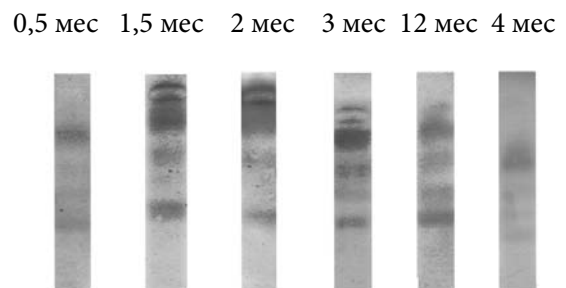


Рис. 2. Фотография пластинок с разделёнными фракциями альдокеторедуктаз крови крыс разного возраста

В пубертатном возрасте у 1,5- и 2-месячных крыс возрастает доля фракции 3 в спектре альдокеторедуктаз. Аналогичная ситуация сохраняется и у 3-месячных животных. У крыс пубертатного возраста появляется ещё и дополнительная фракция 5, она обладает наибольшей электрофоретической подвижностью, однако она непостоянна и выявляется не у всех исследованных животных данной возрастной группы.

У 3-месячных крыс в крови обнаруживается шесть фракций альдокеторедуктаз, из которых две с наибольшей электрофоретической по-

Спектр альдокеторедуктаз сыворотки крови крыс разного возраста
(в % от суммы)

Возраст, мес	Электрофоретическая фракция						
	старт	1	2	3	4	5	6
0,5	9,2	28,7	15,0	5,0	42,0	-	-
1,5	2,6	18,6	7,5	11,9	37,1	22,0	-
2,0	5,3	18,7	7,9	14,4	26,4	27,0	-
3,0	3,2	16,0	5,3	13,3	39,8	15,2	7,1
12,0	5,5	19,2	11,9	14,4	29,1	19,9	-
24,0	8,4	13,9	17,3	21,8	38,4	-	-

Примечание. Указаны средние значения из 3 – 5 исследований.

движностью отсутствуют у крыс 0,5- и 24-месячного возраста. У 12-месячных животных доля фракций 3 и 4 в спектре альдокеторедуктаз близка, а фракция 5 становится непостоянной.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в процессе онтогенеза происходит изменение спектра альдокеторедуктаз крови и что на определённых этапах индивидуального развития в организме появляются особенности в регуляции экспрессии генов ферментов, катализирующих восстановительный путь утилизации эндогенных альдегидов. Характерно, что в раннем неполовозрелом возрасте (0,5 месяца) и при старении (24 месяца) имеет место большое сходство в структуре спектра альдокеторедуктаз крови. Определённую роль в этом, по всей вероятности, играют возрастные особенности функционирования эндокринной системы, так как гормоны выступают в качестве природных регуляторов экспрессии генов. Следует заметить, что в раннем периоде постнатального развития и при старении существует определенное сходство в состоянии системы эндокринной регуляции: для детского (неполовозрелого) возраста характерна её функциональная незрелость, а для позднего онтогенеза – проявления её инволюции.

Изменение спектра альдокеторедуктаз создаёт предпосылки для модуляции роли восстановительного пути в утилизации эндогенных альдегидов в организме. Учитывая роль последнего в обезвреживании цитотоксических карбонильных продуктов свободнорадикального окисления, можно предположить, что в детском возрасте и при старении возникают условия для ограничения эффективности утилизации карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в клетках, особенно в условиях, связанных с усилением их образования. Это, в свою очередь, способствует повышению восприимчивости организма к действию неблагоприятных внешних факторов, реализующих своё негативное воздействие через

формирование оксидативного стресса.

Вместе с тем, характер взаимосвязи между состоянием эндокринной регуляции и спектром альдокеторедуктаз организма остаётся неясным. Его выяснение открывает определённые перспективы разработки новых подходов к профилактике возрастной патологии, связанных с направленным воздействием на восстановительный путь катаболизма эндогенных альдегидов.

Выводы

1. В крови крыс разного возраста выявляется четыре постоянные электрофоретические фракции альдокеторедуктаз.
2. В процессе онтогенеза на его определённых этапах появляются две дополнительные фракции альдокеторедуктаз с более высокой электрофоретической подвижностью, а также изменяется соотношение между различными фракциями.
3. В 0,5-месячном и 24-месячном возрасте у крыс выявляется большое сходство в структуре спектра альдокеторедуктаз крови.
4. Возрастное изменение спектра альдокеторедуктаз способствует изменению вклада восстановительного пути в катаболизм карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в организме крыс.

Список литературы

1. Волкова Ю.В. Влияние иммобилизационного стресса на содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в субклеточных фракциях мозга крыс разного возраста / Ю.В. Волкова, В.В. Давыдов // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 45–49.
2. Activity of the first line antioxidant defense enzymes in the liver of pubertal rats during stress / Yu.V. Volkova, L.L. Sukhova, V.V. Davydov, A.V. Goloborodko // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry – 2011. – Vol. 5, №. 4. – P. 389–391.
3. Davydov V.V. Lipid peroxidation in the heart

- of adult and old rats during immobilization stress / V.V. Davydov, V.N. Shvets // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 36, № 5. – P. 1155–1160.
4. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. – М.: Наука. Интерпериодика, 2001. – 340 с.
 5. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 270 с.
 6. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease / K. Uchida // *Free Radical. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 28, № 12. – P. 1685–1696.
 7. Davydov V.V. Possible role of aldehyde's scavenger enzymes during aging / V.V. Davydov, N.M. Dobaeva, A.I. Bozhkov // *Exp. Gerontol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 11–16.
 8. Interstrand DNA cross-links induced by α , β -unsaturated aldehyde-derived from lipid peroxidation and environmental sources / M.P. Stone, Y.-J. Cho, H. Huang [et al.] // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – Vol. 41, № 7. – P. 793 – 804.
 9. Давыдов В.В. Физиологическая и патофизиологическая роль эндогенных альдегидов. / В.В. Давыдов, А.И. Божков, О.К. Кульчицкий. – Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2012. – 240 с.
 10. Metabolism of the Lipid Peroxidation Product, 4-Hydroxy-trans-2-nonenal, in Isolated Perfused Rat Heart / S. Srivastava, A. Chandra, L.F. Wang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 18. – P. 10893–10900.
 11. O'Brein P.J.O. Aldehyde sources metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health / P.J.O. O'Brein, A.G. Siraki, N. Shangari // *Critical Reviews in Toxicology.* – 2005. – Vol. 35. – P. 609–662.
 12. Kawasaki N. Aldose reductase and aldehyde reductase from mammals / N. Kawasaki, T. Tanimoto, A. Tanaka // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1989. – Vol. 996, № 1–2. – P. 30–36.
 13. Identification of cardiac oxidoreductase (s) involved in the metabolism of the lipid peroxidation-derived aldehyde 4-hydroxynonenal / S. Srivastava, A. Chandra, N.H. Ansari [et al.] // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 329. – P. 469–475.
 14. Грабовецкая Е.Р. Активность энзимов утилизации альдегидов в сердце крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе / Е.Р. Грабовецкая, В.В. Давыдов // *Укр. біохім. журн.* – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 99–104.
 15. Фомина Е.В. Альдегидредуктазная активность печени крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе / Е.В. Фомина, В.В. Давыдов // *Проблемы старения и долголетия.* – 2004. – Т. 13, № 4. – С. 510–517.
 16. Nihmat A. M. Aldose reductase from human psoas muscle / A.M. Nihmat, T.G. Flynn // *J. Biol. Chem.* – 1989. – 264, № 5. – P. 2906–2911.

*Л.Л. Сухова, В.В. Давыдов,
Е.Р. Грабовецкая, Г.О. Сирова*

ЗМІНА СПЕКТРА АЛЬДОКЕТОРЕДУКТАЗ КРОВІ ЩУРІВ В ПРОЦЕСІ ОНТОГЕНЕЗУ

За допомогою методу електрофорезу досліджений спектр альдокеторедуктаз сироватки крові щурів на різних стадіях онтогенезу. У ранньому нестатевозрілому віці і при старінні виявляється велика схожість у структурі спектра альдокеторедуктаз крові. В процесі онтогенезу відбувається зміна співвідношення між різними фракціями альдокеторедуктаз.

Ключові слова: спектр альдокеторедуктаз сироватка, крові, онтогенез.

*L.L. Sukhova, V.V. Davydov,
E.R. Grabovetskaya, A.O. Syrovaya*

CHANGE OF ALDOKETOREDUCTASE SPECTRUM IN THE BLOOD OF RATS DURING ONTOGENESIS

Spectrum of aldoketoreductases in serum of blood of rats was investigated at the different stages of ontogenesis using method of electrophoresis. It has been shown the same changes in the structure of aldoketoreductase spectrum in blood in early immature age and at aging. There are changes between different factions of aldoketoreductase in the process of ontogenesis.

Key words: spectrum aldoketoreductase, blood serum, ontogenesis.

Поступила 10.09.12

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-018.74-092:[612.017.1: 612.014]

Г.В. Демиденко

Харківський національний медичний університет

ВІКОВІ І ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОМАРКЕРІВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Активність ендотеліального судинного фактора росту у хворих на гіпертонічну хворобу статистично достовірно перевищувала таку в групі контролю й підвищувалась пропорційно тривалості хвороби. У хворих зрілого віку рівень VEGF був статистично меншим, ніж в групі хворих похилого віку. Показники VEGF у жінок були вищими, ніж у чоловіків, але чоловіки зрілого віку мали достовірно вищу активність VEGF (супроводжувалась змінами в ліпідному спектрі), ніж жінки тієї ж вікової категорії, а в групі похилого віку – навпаки.

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, ендотеліальний судинний фактор росту, гендерні особливості, старіння.*

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним із найважливіших чинників структурно-функціональних змін в артеріях, що призводять до виникнення атеротромботичних ускладнень у різних відділах артеріального русла. Головну роль у патогенезі атеросклеротичного ураження артерій відіграє мультифункціональний цитокін – судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), що продукується різними типами клітин – макрофагами, фібробластами, лімфоцитами, поліморфноядерними клітинами, ендотеліальними та гладеньком'язовими клітинами, тромбоцитами [1]. VEGF сприяє диференціації мононуклеарних клітин-попередників (CD34⁺) в ендотеліальних клітинах. Експериментальні і клінічні дослідження показали, що VEGF сприяє міграції макрофагів, інгібує проліферацію гладеньком'язових клітин, що є ключовим фактором для прогресування атеросклерозу. В той же час показано, що VEGF має й протекторні властивості, але в досить низькій концентрації [2].

Слід зазначити, що переважна більшість досліджень стосується вивчення вмісту VEGF і його лізоформ (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C) та їх зв'язку з іншими серцево-судинними факторами ризику у пацієнтів із ГХ і супутнім ЦД 1-го типу [3, 4]. Окремі роботи присвячені вивченню рівня VEGF при ожирінні та артеріальній гіпертензії без супутніх захворювань [5, 6]. Нещодавні дослідження продемонстрували, що підвищені показники VEGF спостерігають у сироватці пацієнтів із ГХ або ЦД 2-го типу,

що страждають на ожиріння. [7]. Групою дослідників ще у 2006 р. було продемонстровано ключову роль VEGF у прогресуванні атеросклерозу в ароЕ-дефіцитних мишей і кроликів із гіперхолестеринною дієтою [8].

Активно дискутуються питання щодо активності VEGF у різному віці. Багато дослідників в експерименті вивчають ефекти VEGF щодо виразності атеросклеротичних проявів і експресії цього цитокіну.

Метою даного дослідження було вивчення вікових і гендерних особливостей активності VEGF у хворих на ГХ.

Матеріал і методи. Обстежено 72 хворих на ГХ II стадії 1-го – 3-го ступеня. 37,5% хворих на ГХ мали поєднану патологію (ГХ і ЦД 2-го типу). Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими Європейським товариством гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіологів (ESC) 20 р. [9]. Контрольну групу склали 10 здорових добровольців, порівнянних за статтю і віком.

Окружність талії (ОТ) вимірювали в положенні стоячи, на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітки і гребенем клубової кістки по середньоаксіялярній лінії. Тип розподілу жирової тканини визначали шляхом вимірювання окружності талії. Співвідношення окружності талії до окружності стегон (індекс Т/С) використовувалося як додатковий критерій, що характеризує тип розподілу жирової тканини. Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження за-

бирали із ліктьової вени вранці натще не раніше як за 12 годин голодування. Вміст VEGF визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів «Вектор-Бест» (Росія). Ліпідний спектр крові визначали за концентраціями загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ферментативним методом. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22)$, де $\text{ТГ}/2,22$ — вміст ХС у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) [10].

Отримані дані були статистично оброблені з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу, методу ANOVA. Кореляційний аналіз за умови нормального розподілу даних проводився з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона (r), у разі невідповідності нормальному розподілу – з визначенням величини рангової кореляції Спірмена (R). Розбіжності між порівнювальними показниками та групами визнавали достовірними при значенні довірчого інтервалу більш чи рівному 95% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що рівень VEGF був статистично значуще вищим у хворих на ГХ у порівнянні з групою контролю: $(333,94 \pm 16,49)$ і $(245,33 \pm 8,47)$ пкг/мл відповідно.

У загальній виборці хворих особи похилого віку згідно класифікації ВООЗ [середній вік $(63,23 \pm 0,49)$ років] склали 52,7%, зрілого віку [середній вік $(50,78 \pm 1,07)$ років] – 47,3%. Показники VEGF у плазмі хворих похилого віку були статистично вищими, ніж у хворих зрілого віку: $(358,00 \pm 26,4)$ проти $(305,37 \pm 16,98)$ пкг/мл, $p < 0,05$.

Винайдено гендерні особливості активності VEGF у хворих на ГХ. Кількість жінок становила 55,5%, чоловіків – 44,5%. Середній вік пацієнтів жіночої статі складав $(27,77 \pm 1,20)$ року, чоловічої – $(57,23 \pm 1,47)$ року. Активність VEGF у жінок була вищою, ніж у чоловіків: $(348,49 \pm 25,83)$ проти $(314,54 \pm 17,05)$ пкг/мл. В групі чоловіків встановлений достовірний кореляційний зв'язок VEGF із індексом Т/С ($R = 0,31$; $p < 0,05$).

Автори [11] відмітили більшу активність у жінок, ніж у чоловіків, що, можливо, пов'язано із гормональним фоном.

У той же час інші дослідники винайшли, що концентрація VEGF вище у чоловіків [(229 ± 147) пг/мл], ніж у жінок [(182 ± 112) пг/мл] [6], причому у тих, які палять, вище, ніж у тих, які не палять.

Аналіз активності VEGF показав, що вона підвищувалась пропорційно тривалості хворо-

би (табл. 1). У хворих зрілого віку активність VEGF була меншою, ніж у хворих похилого віку. Найнижчі показники VEGF виявлені в групі пацієнтів зрілого віку при тривалості хвороби від 1 до 5 років ($p < 0,05$). В групі хворих похилого віку достовірної різниці між показниками активності VEGF в залежності від тривалості ГХ не виявлено.

Згідно розподілу за ступенем підвищення артеріального тиску активність VEGF зростала пропорційно підвищенню САТ. Так, в групі із 1-м ступенем ГХ показник VEGF становив $(327,21 \pm 39,02)$ пкг/мл, з 2-м – $(339,73 \pm 41,82)$ пкг/мл, з 3-м ступенем – $(356,84 \pm 20,80)$ пкг/мл. Відмічений достовірний негативний кореляційний зв'язок VEGF із рівнем ендотеліальної синтази оксиду азоту ($R = -0,52$; $p < 0,05$).

Аналіз даних лабораторного та інструментального обстеження хворих на ГХ (табл. 2) показав, що у чоловіків зрілого віку активність VEGF достовірно вища, ніж у жінок, а в групі похилого віку – навпаки. Можливо, даний феномен пов'язаний із гормональним фоном жінок різних вікових категорій. В групі хворих із тривалістю захворювання 6–10 років встановлено кореляційний зв'язок VEGF із рівнем САТ ($R = 0,59$; $p < 0,05$), а в групі хворих із тривалістю ГХ 11–15 років VEGF корелював із рівнем ХС ЛПВЩ ($R = -0,62$; $p < 0,05$).

Підвищення активності VEGF у чоловіків зрілого віку супроводжувалось також більш високими рівнями як САТ, так і ДАТ. Антропометричні дані, такі як маса, окружність талії та стегон, індекс Т/С, також вищі у чоловіків, ніж у жінок тієї ж вікової групи.

У чоловіків зрілого віку експресія VEGF супроводжувалась дисліпопротеїдемією та підвищеними рівнями ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ у порівнянні із жінками цієї ж вікової групи.

В групі похилого віку, незважаючи на те, що у жінок активність VEGF вища, ніж у чоловіків такої вікової групи, зміни ліпідного обміну більш виражені у чоловіків. Значення САТ і ДАТ також вищі у чоловіків. К. Kimura [12] виявив кореляцію VEGF із рівнем тромбоцитів, лейкоцитів та вмістом ХС ЛПВЩ в крові. Дослідниками [13] встановлено, що введення VEGF тваринам із ішемією міокарда відновлювало функцію ендотелію у тварин з нормальним ліпідним обміном й не змінювало функцію ендотелію у тварин, що знаходяться на дієті, яка містить багато холестерину. Це можна пояснити оксидантним стресом внаслідок підвищення окислених ЛПНЩ, розвитком гіпоксії, дисбалансом у системі оксиду азоту.

Отже, активність VEGF у хворих на ГХ статистично достовірно перевищувала таку групи

Таблиця 1. Активність VEGF у хворих зрілого та похилого віку в залежності від тривалості ГХ, (M±SE) кг/мл

Тривалість ГХ, років	Хворі зрілого віку (n=34)	Хворі похилого віку (n=38)
1–5	292,83±29,48	384,59±27,63
6–10	312,67±24,17	324,99±50,23
1–15	369,99±40,67	382,22±50,43
16–30	329,60±43,83	351,96±46,36

Таблиця 2. Дані лабораторного та інструментального обстеження хворих на гіпертонічну хворобу різного віку і статі (M±SE)

Показник	Хворі зрілого віку (n=34)		Хворі похилого віку (n=38)	
	чол.	жін.	чол.	жін.
VEGF, пкг/мл	326,79±23,80	281,08±23,44	298,53±24,43	388,93±36,90
САТ, мм рт.ст.	159,71±3,42	150,15±3,89	162,00±7,95	159,63±4,15
ДАТ, мм рт.ст.	95,14±1,84	91,53±2,22	92,36±3,53	94,18±2,11
Маса, кг	89,78±4,57	81,46±3,60	93,09±3,58	78,68±2,98
ОТ, см	102,00±4,28	99,00±3,14	108,81±3,33	100,45±2,92
ОБ, см	105,5714±1,73	111,2308±2,47	106,8182±2,24	110,95±2,40
ОТ/ОБ	0,96±0,01	0,88±0,02	1,01±0,02	0,90±0,01
ХС, ммоль/л	5,69±0,42	5,01±0,19	5,25±0,35	4,88±0,15
ТГ, ммоль/л	2,66±0,17	2,26±0,20	1,73±0,33	1,56±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,15±0,08	1,15±0,06	1,17±0,07	1,22±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,31±0,33	2,83±0,20	3,29±0,25	2,95±0,14
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,21±0,07	1,03±0,09	0,78±0,15	0,71±0,07

контролю й підвищувалась пропорційно тривалості хвороби. У хворих зрілого віку рівень VEGF був статистично меншим, ніж у групі похилого віку. Показники VEGF у жінок були вищими, ніж у чоловіків, але детальний аналіз показав, що чоловіки зрілого віку мали достовірно вищу активність VEGF, ніж жінки тієї ж вікової категорії, а в групі похилого віку – навпаки.

Висновки

1. Перебіг гіпертонічної хвороби супроводжується достовірним підвищенням ендотеліального судинного фактора росту, що свідчить про ураження органів-мішеней із перебудовою судинної стінки.
2. Прогресування гіпертонічної хвороби характеризується наростанням активності ендотеліального судинного фактора росту пропорційно тривалості захворювання.
3. У чоловіків зрілого віку показники ендотеліального судинного фактора росту достовірно перевищували такі у жінок того ж самого віку і супроводжувалися змінами в ліпідному спектрі.
4. У жінок похилого віку підвищився рівень ендотеліального судинного фактора росту, що може бути пов'язано із гормональною перебудовою.

Список літератури

1. Molecular imaging of vascular endothelial growth factor receptors in graft arteriosclerosis / J. Zhang, M. Razavian, S. Tavakoli [et al.] // *ATVBAHA*. – 2012. – Vol. 32(8). – P. 1849–1852.
2. Tsutsumi Y. Double face of VEGF / Y. Tsutsumi, W. Douglas, D.W. Losordo // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1248–1250.
3. Vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension / W.C. Tsai, Y.H. Li, Y.Y. Huang [et al.] // *Clin. Scin*. – 2005. – Vol. 109 (1). – P. 39–43.
4. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans / J. Gómez-Ambrosi, V. Catalán, A. Rodríguez [et al.] // *J. Nutr. Biochem*. – 2010. – Vol. 21 (8). – P. 774–780.
5. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects [et al.] / S. Miyazawa-Hoshimoto, K. Takahashi, H. Bujo [et al.] // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46 (11). – P. 1483–1488.
6. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents [et al.] / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice [et al.] // *Nutrition*. – 2011. –

- Vol. 22. – P. 142–151.
7. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function / W. Lieb, R. Safa, E.J. Benjamin [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1121–1127.
 8. VEGF-A, VEGF-D, VEGF R1, VEGF R2, NF- κ B and RAGE in atherosclerotic lesions of diabetic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits / H. Roy, Sh. Bhardwaj, M. Babu [et al.] // FASEB J. – 2006. – Vol. 20. – P. 2159–2161.
 9. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
 10. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders / A.M. Gotto. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. – 238 p.
 11. Serum VEGFs as a prognostic factor of atherosclerosis / K. Kimura, T. Hashiguchi, T. Deguchi [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 194. – P. 182–188.
 12. Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor A and C levels in human subjects / H. Wada, S. Ura, S. Kitaoka [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (12). – 6 p.
 13. Hypercholesterolemia reduces collateral artery growth more dominantly than hyperglycemia or insulin resistance in mice / V. Weel, M. Vries, P.J. Voshol [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1811–1820.

A.V. Демиденко

**ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ БИОМАРКЕРОВ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО
ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Активность эндотелиального сосудистого фактора роста у больных гипертонической болезнью статистически достоверно превышала таковую в группе контроля, а также повышалась пропорционально длительности заболевания. У больных зрелого возраста уровень VEGF был статистически достоверно меньшим, нежели в группе пожилого возраста. Показатели VEGF у женщин были выше, чем у мужчин, но у мужчин зрелого возраста активность фактора роста была выше (сопровождалась изменениями липидного спектра), чем у женщин, а в группе пожилого возраста – наоборот.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелиальный сосудистый фактор роста, гендерные особенности, старение.

G.V. Demydenko

**AGE AND GENDER PECULIARITIES
OF MARKERS OF THE ATHEROSCLEROTIC
AFFECTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL
HYPERTENSION**

Vascular endothelial growth factor was significantly higher in patients with essential hypertension in compare to control group. It increases according duration of the disease. Middle age people had less active VEGF than elder ones. VEGF levels were higher in women than in men, but middle age men had more active VEGF (it accompanied by lipid changes also) than women, and in elder people vice versa.

Key words: essential hypertension, vascular endothelial growth factor, gender peculiarities, aging.

Поступила 27.08.12

УДК 616.12-008.313+616-008.318

Д.О. Кучеренко

Харьковский национальный медицинский университет

**ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Изложены современные подходы к лечению фибрилляции предсердий, в том числе у больных сахарным диабетом. Результаты проведенных исследований показали важность дифференцированного лечения антиаритмическими препаратами с учётом формы мерцательной аритмии. Показаны возможности лечения больных с помощью новых антиаритмических средств.

© Д.О. Кучеренко, 2012

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сахарный диабет, антиаритмическая терапия.

Сахарный диабет (СД) относится к наиболее распространённым эндокринным заболеваниям. Согласно данным ВОЗ, СД увеличивает смертность в 2–3 раза и сокращает продолжительность жизни на 10–30% [1, 2]. Поражения сердечно-сосудистой системы являются причиной смерти 75–80% больных СД. Диабетическая кардиомиопатия – специфическое осложнение СД, обусловленное метаболическим поражением миокарда и атеросклеротическим процессом в коронарных артериях [1–3]. Она предрасполагает к возникновению нарушений сердечного ритма [3, 4]. Непосредственной причиной мерцательной аритмии (МА) у больных СД является миокардиодистрофия [5, 6].

МА, или фибрилляция предсердий (ФП), – наиболее распространённая форма нарушения сердечного ритма, требующая врачебного вмешательства. Ею страдает около 1–2% населения Земного шара [3, 4, 7]. В Европе ФП страдает более 6 млн населения и эта цифра удвоится в течение примерно 50 лет [8]. Это нарушение сердечного ритма, как никакое другое, предрасполагает к возникновению и развитию тромбоэмболических осложнений. У больных с МА частота развития инсульта составляет в среднем 5,7% [9]. Риск развития нарушения мозгового кровообращения ниже при изолированной форме мерцания предсердий, т. е. при отсутствии клинических признаков поражения сердца [2, 9]. СД – один из наиболее значимых факторов риска инсульта у больных ФП. Он обнаруживается у 20% больных ФП. Большое число больных СД среди пациентов с ФП свидетельствует о том, что имеются причины, вызывающие и ФП и СД, или это может означать, что само нарушение углеводного обмена играет важную роль в возникновении ФП.

ФП подразделяется на шесть форм [2, 5]:

- 1) впервые выявленная (диагностированная);
- 2) пароксизмальная; обычно продолжается в пределах 48 часов, но может длиться до 7 суток, когда уже требуется проведение терапии антикоагулянтами;
- 3) персистирующая; продолжительность – более 7 дней, требует проведения кардиоверсии;
- 4) персистирующая устойчивая (long-standing); продолжительность – 1 год или более, когда принимается решение о стратегии «контроль ритма»;
- 5) постоянная; обычно принимается решение о стратегии «контроль ЧСС»;
- 6) асимптоматичная («немая»); проявляется связанными с ФП ишемическим инсультом,

тахикардиомиопатией или же может быть выявлена при случайном ЭКГ-исследовании.

На фоне СД особенно часто возникают пароксизмальная и персистирующая (устойчивая) формы ФП, в то время как затяжные, хронические аритмии чаще встречаются у больных с ревматическими поражениями, тиреотоксикозом, при ишемической болезни сердца [4, 10].

Лечение пароксизмальной и персистирующей (устойчивой) формы мерцательной аритмии преследует следующие цели [11, 12]:

- восстановление синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов или электроимпульсной терапии;
- предупреждение (профилактика) рецидивов ФП после восстановления синусового ритма;
- профилактика тромбоэмболических осложнений.

Достижение нормогликемии и агликозурии – важное условие успешного лечения ФП у больных СД. Если это не удаётся, то следует стремиться к максимально возможной нормализации углеводного обмена [4, 5].

Восстановление синусового ритма. Наиболее часто применяемый метод для восстановления синусового ритма (СР) при мерцании и трепетании предсердий – это наружная кардиоверсия. Её эффективность составляет 80–94% случаев [4, 6, 8]. При пароксизмальной форме трепетания и мерцания предсердий нужно помнить о том, что СР следует восстанавливать в течение 24 часов после начала пароксизма [8, 13]. В противном случае существенно возрастает риск образования тромбов в предсердиях и вероятность тромбоэмболических осложнений оказывается очень высокой [2, 5]. Нужно учитывать также, что нередко СР восстанавливается самопроизвольно в течение первых часов развития МА [5]. По этой причине можно прибегнуть к выжидательной тактике и только контролировать ЧСС [4, 5]. Препараты, которые используются в этом случае для контроля ЧСС при МА, приведены в табл. 1 [2]. Среди этих препаратов наиболее предпочтительными, по видимому, являются блокаторы медленных кальциевых каналов дилтиазем и верапамил. Эти препараты не оказывают отрицательного влияния на углеводный обмен и, в целом, удовлетворительно переносятся больными СД. Кроме того, они уменьшают выраженность микроальбуминурии и эффективно снижают артериальное давление у больных этого профиля [2, 6, 8].

Кардиоселективные β -адреноблокаторы,

Таблиця 1. Фармакологічний контроль ЧСС при фібрилляції предсердий у больных сахарних діабетом (ESK Guidelines, 2010)

Препарат	Дозировка для купирования острых эпизодов	Дозировка для поддерживающей терапии	Комментарии
<i>Блокаторы медленных кальциевых каналов (недигидропиридиновые)</i>			
Дилтиазем	Не применяется	180–300 мг перорально в сутки; предпочтительно использовать лекарственные формы с медленным высвобождением препарата	Не оказывает отрицательного воздействия на углеводный обмен. При длительном приёме предпочтительно использовать вместе с дигоксином
Верапамил	5–10 мг в/в течение 3 мин, при необходимости введение повторить спустя 30 мин.	120–240 мг 1–2 раза перорально в сутки; предпочтительно использовать лекарственные формы с постепенным высвобождением препарата	Оказывает более выраженный отрицательный инотропный эффект, чем дилтиазем. Вызывает повышение уровня дигоксина в плазме крови. Метаболически нейтрален
<i>Блокаторы β-адренергических рецепторов</i>			
Метопролол CR/XL	2,5–5 мг в/в; при необходимости ввести повторно с интервалом 2–3 мин	100–200 мг перорально в сутки, доза делится на 2 приёма; используются лекарственные формы с постепенным высвобождением препарата	Использование препарата особенно рационально при наличии ишемической болезни сердца
Эсмолол	0,5 мг/кг веса в/в, повторить при необходимости. В последующем инфузировать в дозе 0,05 мг/кг веса в минуту; если необходимо, дозу увеличить до 0,2 мг	Отсутствует лекарственная форма для перорального приёма	Может наблюдаться гипотензия, которая уменьшается после прекращения введения препарата
Бисопролол	Не применяется	2,5–10 мг 1 раз в сутки	То же, что и для метопролола CR/XL
Атенолол	Не применяется	25–100 мг 1 раз в сутки	То же, что и для эсмолола
Пропранолол	1 мг	10–40 мг 3 раза в сутки	Использование препарата нерационально (маскирует симптомы гликогемии)
Карведилол	Не применяется	3,125–25 мг 2 раза в сутки	Снижает инсулинорезистентность. Показан для лечения ХСН
<i>Сердечные гликозиды</i>			
Дигоксин	1–1,5 мг в/в или приём препарата внутрь в течение суток в дозе от 0,25 мг до 0,5 мг	0,125–0,5 мг в сутки	Препарат выводится почками, что имеет значение при диабетической нефропатии, когда требуется корректировка дозы в сторону её уменьшения. Действует постепенно даже при внутривенном введении, менее эффективен, чем другие антиаритмические препараты, хотя может обеспечивать синергическое действие
Дигитоксин	0,4 —0,6 мг	0,05–0,1 мг 1 раз в сутки	В отличие от дигоксина при лёгкой или умеренной почечной недостаточности изменения дозы не требуется
<i>Другие</i>			
Амиодарон	5 мг·кг ⁻¹ ·ч ⁻¹ и 50 мг/ч	100–200 мг 1 раз в сутки	Внутривенное введение препарата эффективно при кардиоверсии, но начало его действия постепенное. Может вызывать дисфункцию со стороны щитовидной железы
Дронедарон	Не применяется	400 мг 2 раза в сутки	Препарат не следует назначать больным с тяжёлой сердечной недостаточностью, при нестабильной гемодинамике

в частности метопролол, необходимо использовать у больных СД при развитии у них ишемической болезни сердца. β -адреноблокатор эсмолол при внутривенном введении эффективно снижает частоту сокращений желудочков при МА [2, 5, 14].

Сверхкороткий период полураспада (5–8 мин) – важное преимущество эсмолола в случае возникновения неблагоприятных реакций (например, падение артериального давления) [2, 4, 5].

Что касается дигоксина, то по эффективности он уступает и антагонистам кальция, и β -адреноблокаторам [5]. Перспективным представляется использование нового антиаритмического препарата – дронедарона [2, 5].

При сохранении аритмии более суток проводится электроимпульсная терапия (ЭИТ). Если больной поступил в стационар через 48 часов и более с момента начала аритмии, необходимо сначала провести терапию антикоагулянтами (варфарином – 10 мг/сутки) в течение 4-х недель, затем провести ЭИТ и продолжить лечение варфарином ещё в течение 4-х недель. Кроме тромбоэмболических осложнений, для борьбы с которыми применяется варфарин, ЭИТ может сопровождаться другими нарушениями: гипотензией, отёком лёгких, ухудшением сократительной функции левого желудочка, дисфункцией синусового узла, появлением на ЭКГ депрессии или подъёма сегмента ST, инверсии зубца T. Иногда развиваются осложнения, обусловленные наркозом [4, 14].

Медикаментозные способы восстановления синусового ритма (фармакологическая кардиоверсия). Антиаритмические препараты наиболее эффективны в том случае, если назначаются в первые часы после возникновения ФП. Перечень препаратов, которые используются для фармакологической кардиоверсии, в том числе и у больных с МА при СД, представлен в табл. 2 [2, 4].

Пропафенон – антиаритмический препарат IC класса – оказывает положительный эффект у больных с МА. Обычно препарат назначают по 150 мг 3–4 раза в день. Начальная доза составляет 150 или 225 мг 3 раза в день. Дозу увеличивают каждые три дня. Приём пропафенона может восстанавливать СР у больных с хронической МА, которые безуспешно лечились другими антиаритмическими препаратами IA и IC классов [4, 15].

У больных СД пропафенон используют относительно редко, так как у многих пациентов наблюдается нарушение структурных свойств миокарда.

Флекаинид – антиаритмический препарат

IC класса, который также применяется для купирования и профилактики трепетания предсердий. При рецидивах аритмий он замедляет желудочковый ответ. Назначают 100–400 мг в несколько приёмов. Начальная доза 100 мг 2 раза в сутки. Дозу препарата можно увеличить на 50 мг (с интервалом 3–5 дней) до достижения максимальной дозы 400 мг в сутки при 2-разовом приёме. Препарат оказывает проаритмический эффект, вызывает желудочковые тахикардии по механизму re-entry, чаще у лиц с заболеванием сердца. По этой причине для лечения МА у больных ИБС он не назначается. Флекаинид следует назначать с осторожностью, так как у больных СД нарушение сократительной функции миокарда встречается достаточно часто [2, 5].

Дофетилид – один из лучших и наиболее эффективных препаратов для лечения мерцательной аритмии, в том числе и у больных СД. Для кардиоверсии препарат назначают по 0,5 мг 2 раза в день. Такая же доза является поддерживающей. Требуется уменьшение дозы при наличии почечной патологии, в том числе у больных СД. Госпитализация при назначении препарата обязательна [5].

Амиодарон – применяется для лечения мерцания и трепетания предсердий [3, 6, 7]. Назначается внутрь и внутривенно. Часто оказывается эффективным при особенно трудном восстановлении ритма. Амиодарон назначают в дозе 1200–1600 мг в сутки, разделённой на 3–4 приёма равными дозами, в течение нескольких дней (5–14), затем дозу снижают до 400–600 мг в день, которую принимают в течение нескольких недель, а затем переходят на поддерживающую дозу 200–400 мг в день. В связи с особенностями кинетики амиодарона внутривенное введение препарата не обеспечивает более раннего начала действия по сравнению с пероральным приёмом [4, 5]. Непосредственное действие внутривенной лекарственной формы амиодарона ограничено его β -блокирующим действием. Гемодинамически это проявляется развитием гипотонии, а электрокардиографически – удлинением рефрактерных периодов AV-узла. Побочные эффекты амиодарона обусловлены его кумуляцией [2, 4]. Осложнения со стороны лёгких – наиболее тяжёлое осложнение препарата. Острый пневмонит развивается у 1,4% пациентов. Может наблюдаться также развитие хронического интерстициального фиброза лёгких. Побочные эффекты со стороны щитовидной железы достаточно типичны. У 3,9% больных на фоне терапии развивается гипотиреоз или гипертиреоз. Отмечается фоточувствительность кожи у 18% больных. Появление глазных симп-

Таблиця 2. Перечень препаратов используемых для фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий (ESC Guidelines, 2010)

Препарат	Доза для кардиоверсии	Поддерживающая доза	Комментарии
Пропафенон	450–600 мг перорально в сутки (по 150 мг 3–4 раза), или 2 мг/кг веса в/в	130–300 мг перорально 2 раза в день	Назначается для купирования пароксизмальной формы МА при отсутствии структурных изменений со стороны сердца
Флекаинид	300 мг внутрь, суточная доза делится на 2 приёма или 2 мг/кг веса в/в	50–150 мг 2 раза в день.	Назначается для купирования пароксизмальной формы МА при отсутствии структурных изменений со стороны сердца. Обладает выраженным отрицательным инотропным действием. Оказывает проаритмическое действие. При ИБС не используется
Дофетилид	0,5 мг внутрь 2 раза в день	0,5 мг внутрь 2 раза в день	Требуется уменьшение дозы при наличии почечной патологии, в том числе у больных СД. Госпитализация при назначении препарата обязательна
Амиодарон	1200 мг в/в в течение суток	600 мг в сутки в течение 2-х недель, затем 200–400 мг в день (более низкие дозы предпочтительны)	Внутривенное введение препарата эффективно при кардиоверсии, но начало его действия постепенное. Может вызывать дисфункцию со стороны щитовидной железы
Ибутилид	1 мг в/в в течение 10 мин у больных массой > 60 кг или 0,01 мг/кг веса в течение 10 мин; введение можно повторить через 10 мин, если аритмия сохраняется	Для поддержания синусового ритма не применяется в связи с отсутствием лекарственной формы для перорального приёма	Не назначается больным с гипокалиемией; может вызывать удлинение интервала QT или аритмию типа torsade de pointes
Вернакалант	3 мг/кг в/в в течение 10 мин	2 мг/кг в/в в течение 10 мин после 15 мин ожидания	Пока только оценивается в клинических исследованиях. Недавно одобрен для использования

томов у 0,8% больных обусловлено отложением микроскопических частиц препарата в роговице. Однако, несмотря на наличие побочных эффектов, амиодарон обеспечивает восстановление СР у 86% больных с мерцанием предсердий давностью до двух лет. В течение 1–2 месяцев синусовый ритм на фоне лечения амиодароном может восстановиться более чем у половины больных, ранее безуспешно леченных другими препаратами. Важная особенность амиодарона – его эффективность не зависит от исходной патологии сердца [4, 6].

Нами изучена эффективность амиодарона у 34 больных ИБС, страдающих пароксизмальной формой МА, из них 19 мужчин и 15 женщин,

в возрасте от 54 до 69 лет. Обследованные страдали стенокардией напряжения II–III ФК. Первую группу составили 16 больных ИБС и МА, 2-ю – 18 больных ИБС, страдающих СД 2-го типа и МА. До назначения амиодарона регистрировалась ЭКГ, собирался анамнез, проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ. При проведении кардиоверсии амиодарон вводили внутривенно струйно в суточной дозе до 1200 мг с последующим переходом на пероральный приём препарата. Повторное исследование проводили спустя три недели.

Кардиоверсия амиодароном была успешной у 13 (81,3%) больных 1-й группы и у 11 (61,1%) больных 2-й группы. На фоне лечения амиода-

роном наблюдалось снижение частоты и интенсивности приступов стенокардии, значимое урежение ЧСС; уровни САД и ДАД достоверно не изменились. С целью профилактики рецидивов МА больные продолжили приём амиодарона в дозе 200–400 мг в сутки на протяжении полугода. Полное прекращение пароксизмов МА или урежение до 2–3 в сутки наблюдалось у 11 (68,75%) больных 1-й группы и у 8 (44,4%) больных 2-й группы. Противоаритмическая активность амиодарона у больных ИБС с сопутствующим СД 2-го типа была существенно ниже, чем в группе пациентов без СД. У 3 (16,7%) больных возобновление пароксизмов было обусловлено развитием тиреотоксикоза на фоне лечения амиодароном, у 2 (11,1%) больных наблюдался феномен ускользания аритмии из-под контроля препарата на фоне урежения синусового ритма до 50 в одну минуту и более.

Таким образом, лечение амиодароном больных ИБС с пароксизмальной формой МА приводит к восстановлению синусового ритма у большинства пациентов. Противоаритмическая активность препарата выше у больных МА при отсутствии СД [3, 6].

Ибутилид – это новый перспективный антиаритмический препарат III класса для купирования трепетания и мерцания предсердий [2, 5]. Ибутилид вводят внутривенно струйно в дозе 1 мг в течение 10 минут. Если спустя 10 минут аритмия сохраняется, струйное введение препарата нужно повторить. Инфузию немедленно прекращают после купирования аритмии.

После лечения осуществляют контроль за ЭКГ в течение 4 часов до того момента, пока величина QT не восстанавливается до нормы. Ибутилид – это альтернатива ЭИТ постоянным током. Риск проаритмического эффекта при введении ибутилида наиболее высокий при явлениях застойной сердечной недостаточности. Препарат не следует сочетать с другими антиаритмическими препаратами и принимать эти средства в течение 6 часов после инфузии ибутилида.

Вернакалант – новейший антиаритмический препарат III класса, который используется для фармакологической кардиоверсии при ФП [2]. В настоящее время оценивается в клинических исследованиях. Недавно одобрен для использования в клинической практике (табл. 2).

Больным ФП антикоагулянтная терапия проводится с целью профилактики тромбоэмболических осложнений и особенно мозговых инсультов. При назначении варфарина, аспирина следует учитывать наличие или отсутствие факторов риска развития инсульта (табл. 3).

В большинстве случаев больным моложе 65 лет лечение может не проводиться или назначается только аспирин в случае невысокого риска развития нарушений мозгового кровообращения. У лиц в возрасте 65–75 лет лечение аспирином или варфарином настоятельно рекомендуется даже при отсутствии факторов риска развития инсульта. В отдельных случаях вместо аспирина можно использовать клопидогрель.

Таблица 3. Шкала CHA₂DS₂-VASc и частота инсульта (ESK Guidelines, 2010)

А. Факторы риска развития инсульта и тромбоэмболий при неклапанной ФП	
«Большие»	Клинически значимые «небольшие»
Перенесённый инсульт, ТИА или системные эмболии Возраст ≥75 лет	Сердечная недостаточность или умеренная / тяжёлая дисфункция левого желудочка (ФВ ≤40 %) Гипертензия – сахарный диабет Женский пол – возраст 65–74 года Сосудистые заболевания
В. Шкала оценки факторов риска, выраженная в баллах	
Факторы риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность / дисфункция ЛЖ	1
Гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболии	2
Сосудистые заболевания	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Максимальное количество баллов	9

Для этих целей предложена шкала CHA₂DS₂-VASc. Если число баллов более одного, больному показано назначение варфарина. При назначении варфарина следует проводить контроль состояния коагуляционного гемостаза. Лечение варфарином безопасно, если международное нормализованное отношение находится в пределах от 2,0 до 3,0. Это имеет важное значение для больных СД, ибо они склонны к развитию интракраниальных геморрагических осложнений. Сочетанный приём аспирина и варфарина не рекомендуется, так как существенно возрастает риск геморрагических осложнений. Вместо варфарина может быть назначен дабигатрана этексилат по 150 мг 1 раз в день. Он не требует, в отличие от варфарина, столь тщательного лабораторного контроля [2, 4, 5].

Таким образом, можно отметить, что лечение больных СД требует комплексного подхода. Важным условием успешности терапии является нормализация углеводного обмена и назначение препаратов, которые не ухудшают течение СД. Среди имеющихся средств, по-видимому, предпочтение следует отдавать амиодарону. Профилактика инсульта должна проводиться с помощью непрямых антикоагулянтов или дезагрегантов с учётом числа баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Лечение, сопутствующее сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия, дислипидемия), является важнейшей составной частью терапии фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом.

Список литературы

1. Naccarelli G.V. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the united states / G.V. Naccarelli, H. Varker, J. Lin // *Am. J. Cardiology.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1534–1539.
2. Guidelines for management of atrial fibrillation. The Task Force for management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *The European Society of Cardiology.* – 2010. – 91 p.
3. Аритмии: механизмы развития, диагностика, лечение / под ред. проф. И.К. Латогуза. – К.: Здоров'я, 2001. – 200 с.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий / Р.Г. Оганов, В.А. Сулимов, Л.А. Бокерия, [и др.] // *Вестник аритмологии.* – 2010. – № 59. – С. 53–77.
5. ACC/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation / S. Wann, A.B. Curtis, C.T. January, [et al.] // *Am. Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation.* – 2011 – Vol. 123 – P. 104–123.
6. Кучеренко О.Д. Лечение мерцательной аритмии у больных сахарным диабетом / О.Д. Кучеренко, Д.О. Кучеренко // *Анналы аритмологии.* — 2011.— № 2. – С. 165.
7. Мерцательная аритмия / под ред. С.Л. Бойцова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 335 с.
8. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley Study / S. Stewart, C.L. Hart, D.J. Hole, J.J. McMurray // *Heart* 2001. – Vol. 86. – P. 516–521.
9. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 2370–2375.
10. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project / G.Y. Lip, D.J. Golding, M. Nazir [et al.] // *Br. J. Gen Pract.* – 1997. – Vol. 47. – P. 285–289.
11. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps and new approaches to drug development and patient management / M.E. Anderson, Al-S.M. Khatib, D.M. Roden [et al.] // *Am. Heart J.* – 2002. – № 144 (5). – P. 769 – 781.
12. Schotten U. Pathophysiological mechanism of atrial fibrillation: A Translational Appraisal / U. Schotten, S. Verheule // *Physiology Review.* – 2011. – Vol. 91, № 1. – P. 265–325.
13. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation / E.M. Hylek, A.S. Go, Y. Chang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1019–1026.
14. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley Study / S. Stewart, C.L. Hart, D.J. Hole, J.J. McMurray // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 113. – P. 359–364.
15. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D.A. van der Kuip, A. Hofman [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 949–953.

Д.О. Кучеренко

ЛІКУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Викладені сучасні підходи до лікування фібриляції передсердь, у тому числі у хворих на цукровий діабет. Результати проведених досліджень показали важливість диференційованого лікування антиаритмічними препаратами з урахуванням форми миготливої аритмії. Показано можливості лікування хворих за допомогою нових антиаритмічних засобів.

Ключові слова: *фібриляція передсердь, цукровий діабет, антиаритмічна терапія.*

D.O. Kucherenko

TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Modern approaches of atrial fibrillation treatment in the patients with diabetes mellitus. Results of recently traced clinical trials have shown an importance of different antiarrhythmic drug therapies in the patients with various atrial fibrillation types. It has shown the possibility of modern treatment in the patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation.

Key words: *atrial fibrillation, diabetes mellitus, antiarrhythmic*

Поступила 22.08.12

УДК 615.83/612.176:616.379 -008.64

М.П. Кириченко, С.А. Калмиков, Ю.С. Калмикова**
Харківський національний медичний університет
**Харківська державна академія фізичної культури*

ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЙ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НА ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Проаналізовано типи реакцій на дозоване фізичне навантаження у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що визначені за допомогою проби Мартіне – Кушелевського, а також вплив на нього засобів фізичної реабілітації. У хворих на цукровий діабет 2-го типу середнього ступеня тяжкості виявлено переважно несприятливий тип реакції серцево-судинної системи. Після застосування комплексної реабілітації з використанням медикаментозної цукрознижувальної терапії, дієтотерапії та засобів фізичної реабілітації спостерігалися допустимий та сприятливий типи реакції.

Ключові слова: *цукровий діабет, реакції серцево-судинної системи, дозоване фізичне навантаження, комбіноване лікування.*

За даними ВООЗ, до 2025 р. кількість хворих на ЦД у світі перевищить 330 млн осіб, 85–90% з яких припадатиме на ЦД 2-го типу [1]. Епідеміологічні дослідження показали, що більш ніж 50% жінок і чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, мають артеріальну гіпертензію й атерогенні порушення в ліпідному спектрі крові, що супроводжується зниженням загальної фізичної роботоздатності і погіршенням типу реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження. Лікування ЦД є комплексним і передбачає застосування дієто-, медикаментозної та фітотерапії, лікувальної фізичної культури. Проте навіть адекватне застосування цукрознижувальних препаратів, використання метаболітів, ангіопротекторів та гіпотензивних препаратів не завжди запобігає розвитку ускладнень, забезпечує підтримку ста-

більного гомеостазу та підтримує на достатньому рівні загальну фізичну роботоздатність [1, 2].

Мета роботи – вивчення динаміки типів реакції серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження у хворих на ЦД 2-го типу середнього ступеня тяжкості на тлі застосування цукрознижувальної терапії в поєднанні з засобами фізичної реабілітації.

Матеріал і методи. Обстежено 120 хворих на ЦД 2-го типу середнього ступеня важкості (50 чоловіків і 70 жінок), що перебувають під диспансерним наглядом у міській поліклініці № 6 м. Харкова. Хворих довільно розподілено на дві групи по 60 у кожній: основну (25 чоловіків і 35 жінок) і контрольну (також 25 чоловіків і 35 жінок). Середній вік хворих чоловіків основної групи складав (51,68±1,25) років, контр-

ольної – $(51,72 \pm 1,44)$ років; жінок – $(50,49 \pm 0,71)$ і $(51,06 \pm 0,57)$ років відповідно. У хворих мали місце супутні захворювання та ускладнення ЦД: ішемічна хвороба серця (23,5%), діабетична міокардіопатія (22,5%), гіпертонічна хвороба II ст. (67,4%), ожиріння I–III ст. (39,1%), дисциркуляторна енцефалопатія (17,4%), діабетична ангіопатія сітківки (54,0%), ангіопатія судин нижніх кінцівок (12,8%).

В основній групі хворих було розроблено та запроваджено авторську комплексну програму фізичної реабілітації на поліклінічному етапі, яка передбачала застосування лікувальної гімнастики, основою якої були фізичні вправи з елементами йогівських асан, йогівські дихальні вправи та регламентовані дихальні вправи з урахуванням визначення тону симпатичного й парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи; дозованої ходьби й автогенного тренування за методикою I. Schultz, модифікованою В.С. Лобзиним і М.М. Решетниковим [3]. ЛФК проводилась у формі ранкової гігієнічної гімнастики, лікувальної гімнастики, самостійних занять, тренувальної ходьби по сходах, дозованої ходьби. Для диференціювання фізичного навантаження хворих основної групи було розподілено на три підгрупи: сильну, середню та слабку за ступенем компенсації ЦД, наявністю ускладнень та супутньої патології, а також за типом реакції серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження. Хворі слабкої групи починали займатися ЛФК за програмою щадного режиму поліклінічного етапу фізичної реабілітації, середньої – за програмою щадно-тренувального режиму, сильної групи – за програмою тренувального режиму.

Пацієнти контрольної групи займалися за методикою С.М. Попова [4] з урахуванням ступеня тяжкості захворювання, яка застосовується при ЦД 2-го типу і включає лікувальну гімнастику, ранкову гігієнічну гімнастику, самостійні заняття, дозовану ходьбу та методи корекції психоемоційного стану (психологічні бесіди). Хворим обох груп проводилась монотерапія препаратами метформін, сіофор або глюкофаж в дозі 1700–2000 мг на добу та індивідуально підібрана дієтотерапія [5].

Враховуючи важкість стану хворих на ЦД 2-го типу, ускладнення у вигляді макрота мікроангіопатій, патологію серцево-судинної системи, слід відмітити, що проби, рекомендовані для вивчення рівня реакції серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження не вимагали надто великих зусиль у хворих [6, 7]. Тип реакції серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження оцінювали за результатами проби Мартіне – Кушелівсько-

го, яка проводилась до застосування засобів фізичної реабілітації [5, 7].

Отримані дані були статистично оброблені.

Результати та їх обговорення. Дослідження показали, що за результатами проби у чоловіків основної та контрольної груп переважав несприятливий тип реакції на фізичне навантаження у 88,0 і 92,0% осіб відповідно. Допустимий тип реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження спостерігався у 8,0 і 4,0% чоловіків основної та контрольної груп відповідно, сприятливий – у 4,0% чоловіків як основної, так і контрольної групи.

У жінок основної групи несприятливий тип реакції спостерігався в 91,4% випадках, контрольної – у 88,6% випадках. Допустима реакція спостерігалась у 5,7 та 8,5% жінок відповідно. Кількість жінок зі сприятливим типом реакції в основній та контрольній групах була однаковою – 2,9%.

При визначенні типу реакції на дозоване фізичне навантаження при первинному обстеженні серед чоловіків і жінок обох груп з нормотонічним типом реакції виявлено не було. В обох групах переважав гіпертонічний тип реакції.

Так, серед чоловіків в основній групі було виявлено 88,0% з гіпертонічним типом реакції, 8,0% – з дистонічним, 4,0% – з гіпотонічним типом; у контрольній – 84,0, 8,0 та 8,0% відповідно.

Серед жінок в основній групі було виявлено 85,7% з гіпертонічним, 5,7% – з гіпотонічним, 8,6% – з дистонічним типом реакції. У 88,6% жінок контрольної групи переважав гіпертонічний тип реакції, у 8,6% – дистонічний, у 2,8% осіб – гіпотонічний.

При повторному обстеженні було виявлено збільшення кількості чоловіків основної групи зі сприятливим типом реакції на дозоване фізичне навантаження з 1 особи до 6 (на 20,0%), з допустимим – з 2 до 16 осіб (на 56,0%), зменшення кількості чоловіків з несприятливим типом з 22 осіб до 3 (на 76,0%). У контрольній групі чоловіків також спостерігалися позитивні зміни, але в меншому ступені. Так, кількість чоловіків КГ зі сприятливим типом реакції на дозоване фізичне навантаження збільшилась з 1 особи до 5 (на 16,0%), з допустимим – з 1 особи до 10 (на 35,0%), кількість чоловіків з несприятливою реакцією зменшилась з 23 осіб до 10 (на 52,0%).

При повторному обстеженні жінок виявлено збільшення кількості осіб основної групи зі сприятливим типом реакції на дозоване фізичне навантаження з 1 особи до 4 (на 8,5%), з допустимим – з 2 осіб до 28 (на 74,3%) та зменшення кількості жінок з несприятливим типом з 32 осіб до 3 (на 82,8%).

В контрольній групі жінок теж спостерігалися позитивні зміни типу реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження, але в меншому ступені. Так, кількість жінок зі сприятливим типом реакції збільшилось з 1 особи до 3 (на 5,6%), з допустимим – з 3 осіб до 20 (на 48,7%), з несприятливим типом – зменшилась з 31 особи до 12 (на 54,3%).

Порівняння отриманих повторних результатів дослідження типу реакції на дозоване фізичне навантаження в основній і контрольній групах чоловіків показало переважання в основній групі осіб зі сприятливим типом реакції на 4,0%, з допустимим – на 24,0% та зменшення кількості осіб з несприятливим типом реакції на 28,0%. Порівняння отриманих повторних результатів дослідження в основній і контрольній групах жінок показало переважання в основній групі осіб з доброю реакцією на 2,9%, з задовільною – на 22,8% та зменшення кількості осіб з незадовільною реакцією на 25,7%.

При визначенні типу реакції на дозоване фізичне навантаження при повторному обстеженні чоловіків основної групи було виявлено 9 (36,0%) осіб з нормотонічним типом реакції, 14 (56,0%) – з гіпертонічним (при первинному – 22 (88%), з дистонічним – 2 (8,0%) особи (при первинному – 2 (8,0%); чоловіків ОГ з гіпотонічним типом виявлено не було (при первинному дослідженні – 1 (4,0%).

В контрольній групі чоловіків при повторному обстеженні було виявлено з нормотонічним типом реакції 4 (16,0%) особи, з гіпертонічним – 17 (68,0%) (при первинному – 21 (84,0%); кількість чоловіків з дистонічним і гіпотонічним типом залишилась на тому ж рівні – по 2 особи (8,0%).

В основній групі жінок було виявлено 16 (45,7%) осіб з нормотонічним типом реакції, з гіпертонічним – 13 (37,1%) (при первинному обстеженні – 30 (85,7%), з гіпотонічним – 1 (2,9%) (при первинному – 2 (5,7%), з дистонічним типом реакції – 5 (14,3%) (при первинному – 3 (8,6%).

В контрольній групі жінок у 7 (20,0%) переважав нормотонічний тип реакції, у 23 (65,7%) – гіпертонічний (при первинному обстеженні – у 31 (88,6%), у 4 (11,4%) – дистонічний (при первинному – у 3 (8,6%), кількість жінок КГ з гіпотонічним типом реакції залишилась на колишньому рівні – 1 особа (2,8%).

Таким чином, гемодинамічні типи реакцій на фізичне навантаження можуть розглядатися фахівцями як діагностичні критерії впровадження елементів фізичної реабілітації.

Висновки

За результатами проби Мартіне – Кушелєвського при первинному обстеженні у чоловіків

і жінок основної і контрольної груп переважав несприятливий тип реакції на дозоване фізичне навантаження.

При повторному обстеженні в основній групі збільшилась кількість хворих зі сприятливим і допустимим типом реакції на дозоване фізичне навантаження порівняно з первинним обстеженням і з контрольною групою.

Перспективним є вивчення кореляційного зв'язку між показниками вуглеводного обміну, гемодинамічними показниками та типом реакції серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Список літератури

1. Бездетко П.А. Эпидемиология и частота сахарного диабета и диабетической ретинопатии / П.А. Бездетко, Е.В. Горбачева // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2006. – № 4 (6). – С. 76–80.
2. Седьмой доклад Объединенного Национального Комитета по предупреждению, распознаванию и лечению высокого артериального давления (США). GNC (ОНК) – 7. Основные положения. *Кардиология.* – 2003. – № 8.
3. Лобзин В.С. Аутогенная тренировка / В.С. Лобзин, М.М. Решетников. – Л.: Медицина, 1986. – 279 с.
4. Лечебная физическая культура / С.Н. Попов, Н.М. Валеев, Т.С. Гарасеева [и др.]; под ред. С.Н. Попова; [5-е изд.]. – М.: Изд. центр «Академия», 2008. – 416 с.
5. Клебанова Е.М. Применение формина (метформина) при метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин // *Ремедиум.* – 2006. – № 3. – С. 16–20.
6. Аулик И.В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте / И.В. Аулик.; [2-е изд., перераб. и доп.]. – М.: Медицина, 1990 – С. 140–162.
7. Тріняк М.Г. Спортивна медицина (лікарський контроль) / М.Г. Тріняк. – Чернівці: Рута, 2005. – реабілітація при захворюваннях внутрішніх органів. Ч. II / О.В. Пешкова. – Харків: ХДАФК, 2002. – С. 20–32.

М.П. Кириченко, С.А. Калмыков, Ю.С. Калмыкова
**ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ
 СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
 НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У БОЛЬНЫХ
 САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОД
 ВЛИЯНИЕМ СПОСОБОВ ФИЗИЧЕСКОЙ
 РЕАБИЛИТАЦИИ**

Проанализированы типы реакций сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку у больных сахарным диабетом 2-го типа, определённые с помощью пробы Мартине – Кушелевского, а также влияние на них средств физической реабилитации. У больных сахарным диабетом 2-го типа средней степени тяжести выявлен преимущественно неблагоприятный тип реакции сердечно-сосудистой системы. После применения комплексной реабилитации с использованием медикаментозной сахароснижающей терапии, диетотерапии и средств физической реабилитации наблюдались допустимый и благоприятный типы реакции.

Ключевые слова: сахарный диабет, реакции сердечно-сосудистой системы, дозированная физическая нагрузка, комбинированное лечение.

M.P. Kirichenko, S.A. Kalmykov, Yu.S. Kalmykova
**FEATURES OF CARDIOVASCULAR
 REACTION ON PHYSICAL EXERTION
 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS
 2ND TYPE UNDER INFLUENCE
 OF PHYSICAL REHABILITATION MEANS**

It was investigated the types of reactions of the cardiovasculaire system on the dosed physical loading in patients with diabetes mellitus – 2nd type, which fixed with help of test Martine – Kyshelevsky and treatment effects of means of physical rehabilitation for these patients. During this research for patients with 2nd type of diabetes mellitus of middle severity it was established mainly the unfavorable type of reactions of the cardiovasculaire system. After application of complex rehabilitation with the use of therapy, dietotherapy and means of physical rehabilitation it was observed the possible and favourable types of reactions.

Key words: diabetes mellitus – 2nd type, reactions of cardiovasculaire system, dosed physical loading, combined treatment.

Поступила 30.06.12

УДК 616.379-00864-06:616.71/.72-002]-085.276

Л.В. Журавльова, В.О. Федоров, М.О. Олійник, О.Ю. Ткачук, А.І. Щічка**
Харківський національний медичний університет
**КЗОЗ «ОКЛ ЦЕМД та МК», м. Харків*

**ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ
 ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНИХ ОСТЕОАРТРОПАТІЙ**

Обстежено 67 хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типів у стадії декомпенсації та субкомпенсації з діабетичною остеоартропатією, яка частіш за все проявлялася обмеженням рухів у суглобах, припухлістю над суглобами, їх деформацією, осалгіями. Вивчено стан мінерального балансу у хворих, який характеризувався порушенням фосфорно-кальцієвого обміну. Проведено порівняльне оцінювання застосованих у комплексній терапії диклофенаку та хондропротектору «Алфлутоп». Доведена перевага «Алфлутопу» порівняно з диклофенаком під час лікування діабетичних остеоартропатій

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична остеоартропатія, диклофенак, алфлутоп.

Ще кілька десятиріч тому нейрогенна остеоартропатія (діабетична остеоартропатія – ДОАП) у хворих на цукровий діабет (ЦД) зустрічалася в 0,1% випадків, але зараз вона стала найбільш частою формою з усіх нейрогенних артропатій. Серед хворих на ЦД її реєструють в 13–16% випадків. ДОАП є переважно нейропатичною, меншою мірою — змішаною формою синдрому діабетичної стопи, та ніколи не буває ішемічною [1–5].

В літературі описано дві конкуруючі теорії ДОАП. Згідно з однією з них, нейросудинною, остеоартропатія є трофічним розладом, який виникає внаслідок посилення кровотоку в кістковій тканині з надмірною неконтрольованою активізацією остеокластів [6, 7]. Згідно з нейротравматичною теорією, відсутність захисної чутливості сприяє неоптимальному навантаженню на кінцівку, в результаті чого виникають мікропереломи. Посилення шунтового кровотоку

і ендотеліальна дисфункція при ЦД активують окремі цитокіни, які, у свою чергу, активують остеобласти [9–11]. Ідентичний механізм остеолізу й руйнування кістки характерні для ревматоїдного артриту й системних захворювань сполучної тканини.

У хворих на ЦД практично завжди є остеопороз [12, 13]. Слід зазначити, що він найбільш виражений за наявності нейропатії. Патогенез остеопорозу пов'язують з інсулінопенією, мікроангіопатією. Характерно, що остеопороз поєднується з кальцифікацією судин, причому тяжкість кальцифікації посилюється з наростанням вираженості остеопорозу. Виявлено, що в процесі кальцифікації судин беруть участь цитокіни запалення та порушення кальцій-фосфорного гомеостазу [10, 11].

Серед найбільш частих уражень кістково-суглобової системи при діабеті слід відмітити остеоартроз колінних суглобів, який виникає як наслідок особливостей метаболічного синдрому, а також плечолопатковий періартрит. У літературі зустрічається термін «больове плече діабетика», під яким розуміють поєднання плечолопаткового періартрититу, синдрому обмеження рухомості суглобів та іноді супутнього їм теносиновіту долоней [12].

На сучасному етапі головною метою лікування ЦД є забезпечення якості життя хворого [13]. Цього можна досягти шляхом повної компенсації порушеного обміну речовин: нормалізації обміну вуглеводів, ліпідів, білків та мінералів. Саме з цією метою в комплексній терапії хворих на ЦД з наявністю ураження опорно-рухового апарату доцільно використовувати препарати кальцію з провітаміном D3, бісфосфонати, а також хондропротектори, що позитивно впливають на стан хрящової тканини. Згідно з рекомендаціями Асоціації ревматологів України, хондропротектори є основою терапевтичного підходу до лікування захворювань кісткової тканини, тому що головними серед них є глюкозамін і хондрітинсульфат. Вони є компонентами суглобового хряща, входять до складу протеогліканів і глюкозаміногліканів хрящової тканини. Серед них алфлутоп, який є біологічним коктейлем, до складу якого входять природні глюкозаміноглікани. Окремі автори висловлюють думку щодо можливості застосування хондропротекторів при ДООП [14, 15]. Однак в літературі ми не знайшли результатів застосування локальних хондропротекторів у даної групи хворих.

Метою роботи було визначення ефективності застосування хондропротектора «Алфлутоп» у хворих на ЦД з ДООП.

Матеріал і методи. Під спостереженням

в умовах ендокринологічного та ревматологічного відділень Харківської обласної клінічної лікарні перебувало 67 хворих на ЦД з ДООП (26 чоловіків і 41 жінка) у стадії декомпенсації та субкомпенсації, з них 29 хворих на ЦД 1-го типу і 38 хворих на ЦД 2-го типу. Тривалість захворювання складала від 6 до 23 років, вік хворих – від 44 до 67 років. Під наглядом перебували хворі з переважним ураженням колінних і плечових суглобів. До контрольної групи увійшло 20 здорових осіб.

Основними клінічними проявами ураження суглобів були біль (67 випадків, 100%), обмеження рухів (54; 80,5%) та припухлість над суглобами (38; 56,7%), в окремих випадках – їх деформація (18; 26,9%), осалгії (16; 23,9%).

Проведено клінічне обстеження хворих згідно з протоколами МОЗ (Наказ № 574 від 05.08.2009). Вивчався стан білкового спектра сироватки крові, вуглеводний обмін з визначенням глікемічного (глюкозооксидантним методом) і глюкозуричного профілей, рівня глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} (калориметричним методом), у окремих хворих – імунореактивного інсуліну (імунофлюоресцентним методом); біоелементний баланс (калориметричним методом): вміст калію, кальцію, магнію, фосфору. Крім того, визначали активність лужної фосфатази (ЛФ) кінетичним методом, рівні серомукоїдів (СМ) орциновим методом, сіалових кислот (СК) калориметричним резорциновим методом та С-реактивного протеїну (СРП) за реакцією преципітації в капілярах, індекс маси тіла (ІМТ). Проводили рентгенологічне дослідження опорно-рухової системи, реовазографію та інші інструментальні дослідження з метою виявлення ангіопатій. При об'єктивному огляді оцінювали больовий синдром за візуально-аналоговою шкалою. Дослідження проводили на початку лікування, через 2 (лікування в стаціонарі) та 8 тижнів після початку лікування.

Результати та їх обговорення. Усі обстежені хворі на ЦД перебували в стані декомпенсації або субкомпенсації. Середній рівень глюкози натщесерце у хворих на ЦД 1-го типу склав $(10,67 \pm 0,65)$ ммоль/л, 2-го типу – $(8,42 \pm 0,55)$ ммоль/л ($p < 0,05$), в контролі – $(4,46 \pm 0,2)$ ммоль/л; рівень HbA_{1c} становив відповідно $(9,2 \pm 0,2)$ % ($p < 0,05$), $(7,85 \pm 0,45)$ % ($p < 0,05$), та $(5,07 \pm 0,16)$ %. ІМТ був значно вищий у хворих на ЦД 2-го типу: $(32,4 \pm 0,037)$ кг/м² проти $(24,7 \pm 0,68)$ кг/м² у хворих на ЦД 1-го типу ($p < 0,05$), у контролі $(21,4 \pm 0,87)$ кг/м².

У хворих, які перебували під наглядом, при тривалому перебігу частіш за все серед патології опорно-рухового апарату було діагностовано поліостеоартроз (51 випадок; 76,1%), системний остеопороз (48; 71,6%),

LIM-синдром (Limited Joint Mobility, 18; 26,8%), нейропатичну артропатію – суглоб Шарко (4; 6,0%). У деяких пацієнтів відзначено поєднання декількох видів кістково-суглобової патології.

При дослідженні біохімічних показників у ряді випадків було виявлено підвищення рівня сіромукоїдів до $(226,7 \pm 8,4)$ ОД і сіалових кислот до $(217,7 \pm 8,1)$ ОД у сироватці крові. При визначенні біоелементного балансу спостерігалися зниження вмісту P $[(0,75 \pm 0,05)$ ммоль/л] у сироватці крові та гіперкальціурія $[(6,16 \pm 0,34)$ ммоль/л], які були більш виражені у хворих на ЦД в стадії декомпенсації та при тяжкому перебігу захворювання.

Скоріш за все, ці зміни зумовлені абсолютною або відносною недостатністю інсуліну, що призводить до порушення метаболічних процесів і відіграє негативну роль щодо стану кісткової матриці. У свою чергу, підвищення осмотичного діурезу за умови декомпенсації ЦД призводить до порушення реабсорбції Ca та P у ниркових канальцях (наявність гіперкальціурії та гіперфосфатурії), тобто до негативного балансу Ca, P, іноді Mg в організмі (таблиця). У окремих хворих, що мали епізоди частой декомпенсації в анамнезі, відмічено тенденцію до більш швидкого розвитку не тільки ангіопатій, але й різного роду ДОАП.

замість диклофенаку був застосований хондропротектор «Алфлутоп», до складу якого входять глікозаміноглікани: хондроїтин-6-сульфат, хондроїтин-4-сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат, амінокислоти, поліпептиди, біоеlementи K, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu. Диклофенак приймали протягом двох тижнів. З урахуванням обмежених термінів перебування хворих у стаціонарі була дещо модифікована й інтенсифікована схема призначення алфлутопу. Препарат застосовували за схемою: по 1 мл внутрішньосуглобово через день № 5 (курс лікування в стаціонарі), а потім щоденно по 1 мл внутрішньом'язово загалом до 20 ін'єкцій амбулаторно.

Після закінчення курсу лікування в стаціонарі відзначено позитивну динаміку в обох групах хворих. Зменшився больовий синдром в уражених суглобах (1-ша група – 23 хворих, 2-га – 30), збільшення обсягу рухів (12 і 18 хворих відповідно), зникнення осалгій (8 і 10 хворих). За даними біохімічних досліджень сироватки крові (ЛФ, СМ та СК), виявлено незначну позитивну динаміку у хворих обох груп, проте при проведенні контрольного обстеження через три місяці була зафіксована вірогідна нормалізація мінерального балансу в 1-й та 2-й групах.

Аналіз показників болю за візуально-аналоговою шкалою виявив достовірне зниження болю через 4 тижні після початку лікування

Окремі біохімічні показники у хворих на ЦД у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група	Хворі на ЦД		
		до лікування	через 2 тижні	через 8 тижнів
Са сироватки крові ммоль/л	$2,46 \pm 0,20$	$2,24 \pm 0,18^*$	$2,40 \pm 0,09$	$2,47 \pm 0,17$
Са сечі, ммоль/л	$3,47 \pm 0,16$	$6,16 \pm 0,34^*$	$4,32 \pm 0,40$	$3,62 \pm 0,30$
Mg сироватки ммоль/л	$1,15 \pm 0,15$	$0,87 \pm 0,08$	$1,06 \pm 0,18$	$1,13 \pm 0,18$
P сироватки, ммоль/л	$0,93 \pm 0,07$	$0,75 \pm 0,05^*$	$0,88 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,08$
ЛФ, ОД	$1,20 \pm 0,08$	$1,15 \pm 0,08$	$1,17 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,06$
Серомукоїди, ОД	$166,3 \pm 10,6$	$226,7 \pm 8,4^*$	$187,4 \pm 15,1$	$173,2 \pm 8,7$
Сіалові кислоти, ОД	$170,8 \pm 10,2$	$217,7 \pm 8,1^*$	$193,4 \pm 11,2$	$175,5 \pm 11,4$

Примітка. * $p < 0,05$ – вірогідно в порівнянні з контролем.

Результати досліджень свідчать про порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ЦД, особливо при його декомпенсації, а значить про необхідність медикаментозної корекції виявлених порушень.

З урахуванням цього усіх пацієнтів за методом лікування було розподілено на дві групи. На тлі стандартної терапії ЦД (діета № 5, інсулінотерапія або цукровознижуючі препарати) хворі 1-ї групи ($n=32$) отримували лікування з призначенням диклофенаку (75 мг 2 рази внутрішньом'язово), хворим 2-ї групи ($n=35$)

в обох групах. До 8-го тижня після початку лікування в групі хворих, які отримували алфлутоп, біль зменшився на 56%, тоді як групі хворих, які застосовували диклофенак, – на 34%, що свідчить про чіткий вплив алфлутопу на больовий синдром (рис. 1).

Ефективність даних методів лікування оцінювали також з урахуванням динаміки покращення функції суглобів. Відмічено більш виражене покращення функції через 8 тижнів у групі хворих, які приймали алфлутоп (на 52,6%), ніж у тих, що приймали диклофенак (тільки на 42,4%)

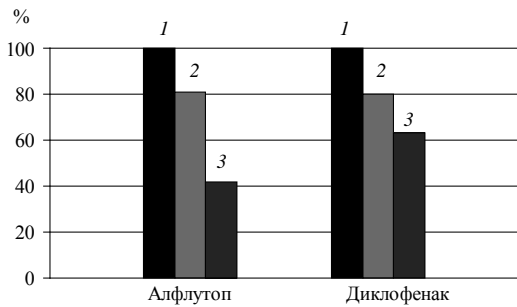


Рис. 1. Динаміка зменшення болю після закінчення лікування:
1 – до лікування; 2 – через 2 тижні;
3 – через 8 тижнів

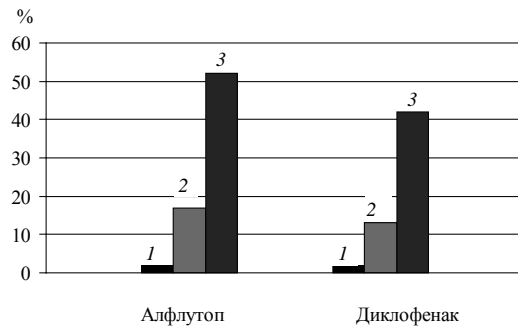


Рис. 2. Динаміка покращення функції суглобів після закінчення лікування:
1 – до лікування; 2 – через 2 тижні;
3 – через 8 тижнів

(рис. 2).

Отже, отриманий результат свідчить про здатність алфлутопу позитивно впливати на зменшення больового синдрому і покращення функції уражених суглобів. Виявлено високий рівень переносимості препарату. Побічних явищ у пацієнтів не спостерігалось. У 26 хворих, що приймали диклофенак, були скарги на біль в епігастрії та диспепсичні явища.

Наведені дані свідчать про наявність уражень опорно-рухового апарату у хворих на ЦД, що потребує комплексної медикаментозної корекції з використанням у схемах лікування хондропротекторів, зокрема алфлутопу.

Висновки

1. У хворих на ЦД спостерігаються порушення мінерального фосфорно-кальцієвого обміну, що при тривалому перебігу призводить до ураження кісток і суглобів – діабетичних остеоартропатій. Щодо інших мікроелементів, то суттєвих змін їхнього рівня не зафіксовано.
2. Розвиток діабетичних остеоартропатій пов'язаний із втратою мінеральної щільності кісткової тканини – порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, що, у свою чергу, веде до порушення структури суглобових хрящів.
3. Використання препарату «Алфлутоп» у хворих на ЦД дає швидкий та повний ефект, що проявляється у зменшенні больового синдрому та покращенні функції суглобів у більш стислі терміни, порівняно з іншими препаратами. При цьому перевагою застосування препарату є те, що він уводиться локально, тобто безпосередньо в місце виникнення патологічного процесу.

Список літератури

1. Балаболкин М.И. Диабетическая остеоартропатия и синдром диабетической стопы / М.И. Балаболкин // *Диabetология*. – М.: Меди-

цина, 2000. – С. 439–452.

2. Ahmadi M.E. Neuropathic arthropathy of the foot with and without superimposed osteomyelitis: MR imaging characteristics / M. E. Ahmadi, W. B. Morrison, J. A. Carrino [et al.] // *Radiology*. – 2006. – Vol. 238, № 2. – P. 622–631.
3. Microvascular and C-fiber function in diabetic Charcot neuroarthropathy and diabetic peripheral neuropathy / N. Baker, A. Green, S. Krishnan, G. Rayman // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 12. – P. 3077–3079.
4. Boulton A.J.M. Diabetic somatic neuropathies / A.J.M. Boulton, R.A. Malik, J.C. Arezzo, J.M. Sosenko // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 6. – P. 1458–1486.
5. Huang P. J. Hindfoot arthrodesis for neuropathic deformity / P. J. Huang, Y. C. Fu, C. C. Lu [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 120–127.
6. Jeffcoate W. J. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes / W. J. Jeffcoate, F. Game, P. R. Cavanagh // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 10. – P. 2058–2061.
7. Increased osteoblastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand / G. Mabileau, N.I. Petrova, M.E. Edmonds, A. Sabokbar // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, № 6. – P. 1035–1040.
8. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin / P. Collin-Osdoby // *Circulation Research*. – 2004. – Vol. 95, № 11. – P. 1046–1057.
9. Pitocco D. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy / D. Pitocco, V. Ruotolo, S. Caputo [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 1214–1215.

10. Vattikuti R. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective / R. Vattikuti, D. Towler // *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* – 2004. – Vol. 286, № 5. – E686–E696.
11. Wu S.C. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment / S.C. Wu, V.R. Driver, J.C. Wrobel // *Vasc. Health and Risk Manag.* – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 65–76.
12. Zhang W. Euler evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis / W. Zhang // *Annals of the Rheumatic diseases.* – 2005. – Vol. 64. – P. 669–681.
13. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis // *NEJM.* – 2006. – Vol. 354. – P. 795–808.
14. Nutritional supplements for knee osteoarthritis – still no resolution // *NEJM.* – 2006. – Vol. 354. – P. 858–860.
15. Glucoseamine for osteoarthritis // *Evidence-Based Healthcare & Public Health.* – 2005. – Vol. 9. – P. 322–331.

*Л.В. Журавлёва, В.А. Федоров, М.А. Олейник,
Е.Ю. Ткачук, А.И. Щичка*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛФЛУТОПА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСТЕОАРТРОПАТИЙ

Обследовано 67 больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов в стадии декомпенсации и субкомпенсации с наличием диабетической остеоартропатии, которая чаще всего проявлялась в ограничении движений в суставах, припухлостью над суставами, их деформацией, оссалгиями. Изучено состояние минерального баланса у больных, которое характеризовалось нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Проведена сравнительная оценка применения в комплексной терапии диклофенака и инъекционного хондропротектора «Алфлутоп». Доказано преимущество алфлутоба по сравнению с диклофенаком при лечении диабетических остеоартропатий.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая остеоартропатия, диклофенак, алфлутоп.

*L.V. Zhuravlyova, V.O. Fedorov, M.O. Oliinyk,
O.U. Tkachuk, A.I. Schichka*

EXPERIENCE OF APPLICATION OF ALFLUTOP IN TREATMENT OF DIABETIC OSTEOARTROPATHY

67 patients with diabetes mellitus type 1 and type 2, the stage of decompensation and subcompensation with diabetic osteoarthropathy were examined. The main complaints were the following: pain in joints, decreased workability of joints, joints oedema, deformation and ossalgias. The state of mineral balance in studied patients was characterized by derangements of phosphoric-calcium exchange. As a result of this, diclofenak and chondroprotector alflutop were included in therapy list of studied groups. Alflutop showed better clinical results in treatment of patients with diabetic osteoarthropathy.

Keys words: diabetes mellitus, diabetic osteoarthropathy, diclofenak, alflutop.

Поступила 26.09.12

УДК 616.2-022

*О.С. Бильченко, Т.С. Оспанова, В.А. Клапоух, Е.А. Красовская,
О.В. Веремеенко, А.А. Бильченко*

Харьковский национальный медицинский университет

ФАКТОРЫ РИСКА ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ

Обсуждены проблемы пневмонии с тяжёлым течением, изучены предполагаемые факторы риска у этих больных, исследованы особенности течения пневмонии в различных возрастных группах, установлены прогностические факторы неэффективности эмпирической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: пневмония, факторы риска, клиническое течение, возраст больных, терапия.

Внебольничная пневмония является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всём мире [1]. Клиника внебольничной

пневмонии в настоящее время, как правило, отмечается тяжёлым и прогрессирующим течением [2, 3].

© О.С. Бильченко, Т.С. Оспанова, В.А. Клапоух та інш., 2012

Среди всех инфекционных заболеваний пневмонии составляют в среднем 25%. При этом 5% пневмоний имеют затяжной характер, а в 30% случаев наблюдаются осложнения, так как терапия остаётся во многих случаях малоэффективной [4]. Это обусловлено тем, что у 30–40% больных этиология внебольничной пневмонии остаётся неизвестной, а идентификация бактериальных возбудителей в большинстве случаев безуспешна, этиология же внебольничной пневмонии у людей с ослабленным иммунитетом и лиц пожилого возраста изучена недостаточно [5, 6]. До сих пор ощущается потребность в знаниях при выборе лучшей стратегии эмпирической терапии, а также при определении оптимальных сроков терапии и роли вспомогательного лечения кортикостероидами. В связи с зависимостью частоты выявления различных возбудителей внебольничной пневмонии от факторов риска изучение последних, несомненно, играет большую роль в выборе стратегии эмпирической терапии внебольничной пневмонии. Роль же факторов риска в этиологии тяжёлой пневмонии изучена до настоящего времени недостаточно.

Целью нашей работы явилось изучение факторов риска тяжёлого течения внебольничной пневмонии.

Под наблюдением находились 38 больных внебольничной пневмонией с тяжёлым течением. При поступлении в клинику 12 (36%) были госпитализированы в ОРИТ и палаты интенсивной терапии, так как их состояние было тяжёлым и они имели осложнения в виде острой дыхательной недостаточности, кровохарканья, нарушения общей гемодинамики, отёка лёгких. Шесть больных нуждались в интенсивной вентилизации лёгких.

У многих больных было отмечено позднее обращение к врачу. Так, до первых суток болезни в клинику обратились всего лишь 4% больных, до семи дней болезни – 34%, а 20% – лишь спустя один месяц болезни.

До поступления в ОКБ 82% больных антибиотиками не принимали. Возраст больных колебался от 28 до 78 лет, из них 65% было старше 60 лет. У 15 больных выявлен отягощённый социальный статус. Многие больные имели вредные привычки: 38% были курильщиками, 28% злоупотребляли спиртными напитками, 24% курили и злоупотребляли спиртными напитками одновременно. У многих больных (73%) отмечено наличие сопутствующей патологии: хронического обструктивного заболевания лёгких (ХОЗЛ), ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), бронхиальной астмы (БА), сахарного диабета

(СД), СПИДа, заболеваний печени.

Состояние у всех больных было тяжёлым: лихорадка, интоксикация, дыхательная и сердечная недостаточность. Физикальные данные свидетельствовали о наличии одно- или двустороннего инфильтрата в лёгких, что подтверждено рентгенологическим исследованием.

При исследовании крови: ускоренное СОЭ констатировано у 96% больных, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом – у 76%, токсическая зернистость нейтрофилов, анемия – у 28%. У больных с крайне тяжёлым течением болезни отсутствовал лейкоцитоз, была выражена лейкопения, лимфопения, моноцитопения, гипергаммаглобулинемия.

У 20 больных выполнено микробиологическое исследование мокроты, из них у 30% выявлен *St. pneumoniae*, у 21% – аэробные грамотрицательные микроорганизмы. При серологическом исследовании выявили *Mycoplasma pneumoniae* у 12% больных. У остальных больных установить этиологический фактор не удалось.

У 21 больного был исследован уровень С-реактивного белка (СРБ), так как в последние годы он широко используется как маркёр активности воспалительного процесса и неэффективности антибактериальной терапии при инфекционных заболеваниях [5–8]. У всех больных показатель СРБ был значительно выше нормы и составлял $(66,0 \pm 0,2)$ мг/мл при норме 6,0 мг/мл. Наиболее высокие показатели отмечались у лиц пожилого возраста.

У шести больных изучен общий иммунологический статус, отмечено снижение активности Т-клеточного звена СД до $(48,5 \pm 1,22)\%$, дисбаланс в иммунорегуляторном звене за счёт снижения СД4 до $(32 \pm 0,89)\%$, снижение количества фагоцитирующих нейтрофилов до $(29 \pm 4,4)\%$. У двух больных СПИДом отмечались характерные для данной патологии иммунологические показатели: резкое снижение СД4 до 10% и, как следствие этого, снижение СД3 до 35%.

У всех больных пневмонией с тяжёлым течением выявили не менее четырёх факторов риска. У больных до 60 лет к ним относятся вредные привычки, тяжёлый социальный статус, поздняя обращаемость, отсутствие лечения на догоспитальном этапе.

По данным [8, 9], хронический алкоголизм является фактором риска у 35–75% больных пневмонией с тяжёлым течением, курение табака также угнетает мукоцилиарный клиренс и является самостоятельным фактором риска инвазивной пневмококковой инфекции. Кроме того, курение сопряжено с повышенным риском пневмококковой бактериемии и рассматривается как

самостоятельный фактор риска легионеллезной инфекции [10].

Количество факторов риска пневмонии прогрессивно увеличивается каждые последующие 10 лет жизни больного (таблица).

дует отнести возраст старше 65 лет, плевральный выпот, мультилобарную инфильтрацию, абсцедирование, лейкопению.

В результате лечения выздоровление наступило у половины больных, умерло четыре

Факторы риска у больных пневмонией

Возраст больных	Число больных	Факторы риска							
		Поздняя обращаемость	Вредные привычки	Нелеченные	Тяжёлый соц. статус	ХОЗЛ	ГБ, ИБС	СД	Лёгочно-сердечная недостаточность
< 60	6	+	+	+	-	-	-	-	-
	6	+	+	+	+	-	-	-	-
	2	+	+	+	-	-	-	-	-
60-70	2	+	+	+	-	+	-	-	-
	12	+	+	+	-	+	+	-	-
> 70	10	+	+	+	-	+	+	+	+

Больным были назначены антибиотики (Приказ Министерства здравоохранения Украины № 128).

Несмотря на проводимое лечение, у ряда больных течение болезни оставалось тяжёлым и приняло затяжной характер.

Заболевание особенно тяжело протекало у пожилых людей на фоне сопутствующей патологии и осложнилось у четырёх больных множественной деструкцией лёгкого, эмпиемой плевры у одного больного, бронхообструктивным синдромом у восьми больных, парапневмоническим плевритом у восьми, осумкованным плевритом у двух, анемией у восьми, гнойным бронхитом у 15, лёгочной недостаточностью у 28.

К ранним факторам риска неэффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии следует отнести мультилобарную инфильтрацию лёгких, а также грамтрицательную бактериальную инфекцию как причину.

Ранняя неэффективность лечения внебольничной пневмонии отмечена у девяти больных, у которых присутствовали все предыдущие факторы риска.

Прогрессирование заболевания спустя 72 часа от начала лечения отмечалось у больных при обострении сопутствующих заболеваний, выраженной сердечной недостаточности, эмпиеме плевры.

У пациентов с ХОЗЛ частота терапевтических неудач оказалась ниже, что, возможно, связано с терапией ингаляционными кортикостероидами, которые обладают противовоспалительным действием.

К факторам риска неэффективности лечения тяжёлой внебольничной пневмонии в целом сле-

дует отнести возраст старше 60 лет, наличие сопутствующей патологии, позднюю обращаемость больных за медицинской помощью, отягощённый социальный статус, плохую диагностику на догоспитальном этапе, отсутствие у подавляющего большинства на догоспитальном этапе антибиотикотерапии, вредные привычки, наличие ассоциации возбудителей у лиц старше 60 лет.

больных, остальные выписаны с улучшением или переведены в районные больницы.

У больных часто наблюдалось сочетание факторов риска, у одного больного колебалось от четырёх и более одновременно.

Список литературы

1. New trends in the prevention and management of community-acquired pneumonia / D.F. Postma, C.H. van Werkhoven, S.M. Huijts [et. al.] // Netherlands J. Medicine. – 2012. – Vol. 70, №. 8. – P. 337–348.
2. Fein A.M. Pneumonia in the elderly: Overview of diagnostic and therapeutic approaches / A.M. Fein // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28. – P. 726.
3. Delayed resolution of pneumonia / H.L. Israel, B. Weiss, G.M. Eisenberg [et al.] // Med. Clin. North. Am. – 1956. – Vol. 40. – P. 1291–1303.
4. C-reactive protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia / R. Smith, B. Lipworth, I. Cree [et al.] // Chest. – 1995. – Vol. 108. – P. 1288–1291.
5. Coelho L. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course / L. Coelho, P. Povoas, E. Almeida // Crit Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 92.

6. Chalmers J. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia / J. Chalmers, A. Singanayagam, A. Hill // *Am. J. Med.* – 2008. – Vol. 121. – P. 219–225.
7. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia / A. Bruns, J. Oosterheert, E. Hak, A. Hoepelman // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 726–732.
8. Van Metre T.E. Pneumococcal pneumonia treated with antibiotics. The prognostic significance of certain clinical findings / T.E. Van Metre. – *N. Engl. J. Med.* – 1954. – Vol. 251. – P. 1048–1052.
9. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team / J.P. Nuorti, J.C. Dutler, M.M. Farley [et al.] // *Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 681–689.
10. Marston B.J. Surveillance for Legionnaires disease: risk factors for morbidity and mortality / B.J. Marston, H.B. Lipman, R.F. Breiman // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 2417–2422.

*О.С. Більченко, Т.С. Оспанова, В.О. Клапоух,
К.О. Красовська, О.В. Веремеєнко, А.О. Більченко*
ФАКТОРИ РИЗИКУ

ВАЖКОГО ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЇ

Обговорено проблеми пневмонії з тяжким перебігом, вивчені передбачувані фактори ризику у цих хворих, досліджені особливості перебігу пневмонії в різних вікових групах, встановлені прогностичні чинники неефективності емпіричної антибактеріальної терапії.

Ключові слова: пневмонія, фактори ризику, клінічний перебіг, вік хворих, терапія.

*O.S. Bilchenko, T.S. Ospanova, V.O. Klapouh,
K.O. Krasovskaya, O.V. Veremeenko, A.A. Bilchenko*
**RISK FACTORS OF PATIENTS
WITH SEVERE PNEUMONIA**

The problems of severe pneumonia have been discussed, the assumed risk factors of patients with severe pneumonia have been studied, the peculiarities of pneumonia course in different age groups have been investigated, predictors of empirical antibacterial therapy inefficiency have been established.

Key words: pneumonia, risk factors, clinical course, patients' age, patients' social status.

Поступила 20.11.2012 г.

УДК 616-002.5-06: [616.98:578.828]-036.88:343.819

Л.А. Масюк

Харьковская медицинская академия последипломного образования

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ЛЕТАЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Показано, что нынешняя эпидемическая ситуация в пенитенциарной системе неблагоприятная. Возросло число умерших, причиной смерти которых стало прогрессирующее течение СПИДа и туберкулёза на фоне сопутствующих заболеваний. Большинство случаев летальных исходов констатировано у пациентов трудоспособного возраста, что характеризует эту проблему как социально и экономически значимую и актуальную. Высокий коэффициент летальности и смертности требует повышения эффективности лечебно-диагностического процесса на всех этапах пребывания пациентов в местах лишения свободы.

Ключевые слова: туберкулёз, СПИД, пенитенциарная система.

Туберкулёз и ВИЧ/СПИД являются двумя важными причинами заболеваемости и смертности во всём мире [1, 2]. Распространённость этих болезней в учреждениях пенитенциарной системы в десятки раз выше, чем в гражданском секторе [3–7]. Согласно статистическим данным Государственной пенитенциарной службы Украины, за период 2010 – 2011 гг. в её учрежде-

ниях умерло 1977 пациентов, из них 105 – от прогрессирования туберкулёза, 388 – от СПИДа (в том числе 216 – от ВИЧ-ассоциированного туберкулёза). Уровень смертности от туберкулёза в пенитенциарном секторе в 2011 г. составил 68,2 на 100 тыс. населения (аналогичный показатель среди гражданского населения – 15,2 на 100 тыс. населения [8]). Показатель ле-

тальности от туберкулёза в туберкулёзных больницах пенитенциарной системы в 2011 г. увеличился на 42% по сравнению с 2010 г. и составил 4,7 на 100 убывших (в 2010 г. – 3,3). На динамику показателя смертности в пенитенциарном секторе, помимо структуры клинических форм туберкулёза и лечения, значительное влияние оказывают проведение амнистии и освобождение больных с тяжёлыми формами заболевания от дальнейшего отбывания наказания [9].

Целью исследования было провести анализ летальности заключённых специализированной туберкулёзной больницы (СТБ) пенитенциарной системы Харьковской области за 2008 – 2011 гг.

Материал и методы. В период 2008 – 2011 гг. в СТБ на стационарном лечении по поводу туберкулёза находилось 3054 лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении среднего уровня безопасности. За этот период 2537 человек были сняты с учёта по разным причинам (окончание срока отбывания наказания, условно-досрочное освобождение, перевод в другое учреждение пенитенциарной системы, освобождение от дальнейшего отбывания наказания по состоянию здоровья и пр.), из них 81 осуждённый (3,1%) умер (табл. 1).

ВИЧ-инфекцией, составляет 61,8%, от прогрессирования туберкулёза – 27,1%, от других заболеваний – 11,1%.

В табл. 3 указаны все болезни, которые были диагностированы у пациентов, а не только те, которые привели к смерти. Данные таблицы свидетельствуют, что среди зарегистрированных болезней у умерших от туберкулёза преобладали анемия (71,6%), заболевания гепатобилиарной системы (64,1%), кожи и её придатков (60,4%), ЦНС (55,5%), кахексия (55,5%), СПИД (61,7%).

Среди пациентов СТБ, снятых с учёта в течение 2008 – 2011 гг., преобладали окончившие курс противотуберкулёзного лечения и выписанные в связи с выздоровлением в исправительные учреждения соответствующего уровня безопасности (табл. 1).

В течение 2008 – 2010 гг. число умерших в СТБ существенно не менялось, а в 2011 г. оно возросло в 1,7 раза против 2010 г. При этом летальность в 2011 г. снизилась и составила 1,6% против 2,6% в 2008 г. и 2,2% в 2009 г. Снижение летальности было обусловлено увеличением общего количества лиц, снятых с учёта. Следует отметить, что в 2011 г. резко возросло количество убывших из СТБ по решению суда, а количество осуждённых, освобождённых

Таблица 1. Распределение лиц, убывших из исправительных учреждений в 2008 – 2011 гг.

Причина убытия	Число убывших по годам			
	2008	2009	2010	2011
Конец срока	115	73	79	64
Смерть	16	17	18	30
Условно-досрочное освобождение	182	139	128	118
Освобождение				
по состоянию здоровья	28	73	45	36
по выздоровлению	227	282	246	229
Возврат в следственный изолятор	18	12	13	5
Перевод в соматическую больницу	3	10	14	8
Возврат в исправительную колонию (без туберкулёза)	13	18	55	27
Амнистия	0	10	0	26
Помилование	0	0	1	0
По требованию суда	2	1	8	148

Были проанализированы истории болезни 81 пациента, умерших в СТБ в 2008–2011 гг. Полученные данные статистически обработали. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Данные о структуре летальности пациентов СТБ представлены в табл. 2. Из таблицы следует, что из общего количества случаев смерти пациентов за исследуемый период летальность от болезней, обусловленных

от дальнейшего отбывания наказания по состоянию здоровья, по сравнению с 2009 г. сократилось вдвое (36 и 73 человека соответственно). Вызывают тревогу случаи смерти больных от туберкулёза и СПИДа в короткие сроки после поступления из учреждений исполнения наказания и следственных изоляторов. Из числа умерших 30% пациентов прибыли в СТБ в тяжёлом состоянии и находились в ней до 10 дней, 15% – до 20 дней, и только 18,5% – свыше одно-

Таблиця 2. Структура летальності пацієнтів в СТБ за 2008 – 2011 гг.

Причина смерті по МКБ-10	2008		2009		2010		2011		Ітого	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
А 15.0 – А 19.0	4	25	1	5,8	6	33,3	11	36,6	22	27,1
В 20.0	10	62,5	14	82,4	9	50	17	56,7	50	61,8
Другие	2	12,5	2	11,8	3	16,7	2	6,7	9	11,1

Таблиця 3. Заболеваемость пацієнтів, умерших от туберкулеза, в СТБ за 2008 – 2011 гг.

Нозология	2008		2009		2010		2011		Всего	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Анемия	14	87,5	13	76,4	12	66,6	19	63,3	58	71,6
Болезни гепатобилиарной системы	7	43,7	10	58,8	13	72	22	73,3	52	64,1
Болезни пищеварительного тракта	2	58,8			6	33,3	3	10	11	13,5
Болезни дыхательной системы (не включая туберкулёз)	3	18,7	2	11,7	1	5,5	Нет данных	Нет данных	6	7,4
Болезни кожи и ее придатков	5	31,2	14	82,3	10	55,5	20	66,6	49	60,4
Болезни ЛОР-органов	1	6,25			1	5,5	3	10	5	6,1
Болезни мочевыделительной системы	1	6,25	3	17,6	1	5,5	2	6,6	7	8,6
Болезни сердечно-сосудистой системы	2	58,8	4	23,5	6	33,3	6	20	18	22,2
Болезни ЦНС	13	81,2	10	58,8	8	44,4	14	46,6	45	55,5
Заболевания глаз	1	6,25			2	11	2	6,6	5	6,1
Заболевания полости рта	2	58,8	1	5,8	3	16,6	6	20	12	14,8
Злокачественные опухоли					1	5,5			1	1,2
Кахексия	12	75	10	58,8	11	61,1	12	40	45	55,5
Психические заболевания	3	18,7	5	29,4	1	5,5	3	10	12	14,8
СПИД	10	62,5	14	82,3	9	50	17	56,6	50	61,7
Туберкулёз	16	100	17	100	18	100	30	100	81	100

го года. Процедура подготовки документов в суд для освобождения пациента от дальнейшего отбывания наказания по состоянию здоровья, условия и сроки рассмотрения документов в суде и процедура вступления решения суда в законную силу длятся слишком долго. Так, 55% пациентов, чьи дела были рассмотрены специальной медицинской комиссией СТБ, которая приняла решение о подаче документов в суд, умерли в учреждении до вступления решения суда

в законную силу. Освобождение заключённых от дальнейшего отбывания наказания по состоянию здоровья происходит на конечной стадии СПИДа и туберкулёза: в тяжёлом состоянии пациента, с выраженными симптомами интоксикации, лёгочно-сердечной недостаточности III степени, при неблагоприятном течении болезни, с наличием бронхогенной диссеминации в лёгких с постоянным выделением с мокротой микобактерий туберкулёза, лёгочными кровото-

Таблица 3. Заболеваемость пациентов, умерших от туберкулеза, в СТБ за 2008 – 2011 гг.

Нозология	2008		2009		2010		2011		Всего	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Анемия	14	87,5	13	76,4	12	66,6	19	63,3	58	71,6
Болезни гепато- билиарной системы	7	43,7	10	58,8	13	72	22	73,3	52	64,1
Болезни пище- варительного тракта	2	58,8			6	33,3	3	10	11	13,5
Болезни дыхательной системы (не включая туберкулёз)	3	18,7	2	11,7	1	5,5	Нет дан- ных	Нет дан- ных	6	7,4
Болезни кожи и ее придатков	5	31,2	14	82,3	10	55,5	20	66,6	49	60,4
Болезни ЛОР- органов	1	6,25			1	5,5	3	10	5	6,1
Болезни моче- выделитель- ной системы	1	6,25	3	17,6	1	5,5	2	6,6	7	8,6
Болезни сердеч- но-сосудистой системы	2	58,8	4	23,5	6	33,3	6	20	18	22,2
Болезни ЦНС	13	81,2	10	58,8	8	44,4	14	46,6	45	55,5
Заболевания глаз	1	6,25			2	11	2	6,6	5	6,1
Заболевания по- лости рта	2	58,8	1	5,8	3	16,6	6	20	12	14,8
Злокачественные опухоли					1	5,5			1	1,2
Кахексия	12	75	10	58,8	11	61,1	12	40	45	55,5
Психические за- болевания	3	18,7	5	29,4	1	5,5	3	10	12	14,8
СПИД	10	62,5	14	82,3	9	50	17	56,6	50	61,7
Туберкулёз	16	100	17	100	18	100	30	100	81	100

течениями и кровохарканием на фоне антибиотикотерапии [10]. За период 2008 – 2011 гг. в СТБ на стационарном лечении находилось 304 больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом, 171 – с мультирезистентным туберкулёзом. В ходе анализа распространённости некоторых групп заболеваний среди пациентов СТБ обнаружен довольно низкий уровень летальности, несмотря на тяжесть заболеваний.

Возрастной состав умерших пациентов приведен в табл. 4. Из таблицы видно, что большинство умерших – трудоспособного возраста (98,8%). В возрастной группе 25–44 лет констатировано 70,4% случаев смерти. Средний возраст умерших составлял 37 лет.

Таким образом, нынешняя эпидемическая ситуация в пенитенциарной системе является

неблагоприятной, о чём свидетельствует текущий показатель смертности от туберкулёза, который в 4,4 раза превышает аналогичный показатель среди гражданского населения в целом и уровень летальности, который возрос на 42% по сравнению с 2010 г. С каждым годом возрастает общее число умерших. Причиной смерти пациентов является осложнённое прогрессирующее течение туберкулёза и СПИДа на фоне сопутствующих заболеваний. Необходимо улучшать диагностическую базу, повышать уровень квалификации медицинского персонала по вопросам туберкулёза и СПИДа на всех этапах пребывания пациентов в местах лишения свободы для повышения эффективности лечебно-диагностического процесса.

Таблиця 4. Возрастной состав пациентов, умерших в СТБ, за период 2008 – 2011 гг.

Возраст	2008	2009	2010	2011	Итого	
					абс. ч.	%
18–24	0	2	1	0	3	3,7
25–34	4	10	7	10	31	38,3
35–44	8	3	5	10	26	32,1
45–54	4	1	2	6	13	16
54–60	0	1	2	4	7	8,7
61 и старше	0	0	1	0	1	1,2
Итого	16	17	18	30	81	100

Выводы

1. Большинство случаев летальных исходов отмечено у пациентов трудоспособного возраста (25–44 лет), что есть общей тенденцией и характеризует эту проблему как социально и экономически значимую и актуальную.

2. То, что большая часть пациентов прибывала в СТБ в тяжёлом состоянии и умирала в течение первых 20 дней с момента поступления в учреждение, свидетельствует о несвоевременной диагностике и недостаточном объёме проведения профилактических мероприятий при диспансеризации.

3. Полученные результаты должны послужить толчком для определения дальнейшей тактики ведения больных и прогнозирования течения туберкулёза, ВИЧ-инфекции и СПИДа в учреждениях пенитенциарной системы.

Список литературы

1. Joint United Nations Programme on HIV / AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV / AIDS, 2010.
2. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M / XDR-TB). 2010 Global Report on Surveillance and Response. Geneva, World Health Organization, 2010.
3. Джатдоева Ф.А. Профилактика туберкулеза среди мигрантов / Ф.А. Джатдоева // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – № 1. – С. 32–36.
4. Владимиров К.Б. Особенности клиники и диагностики туберкулезного поражения плевры в пенитенциарных учреждениях : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 22 с.
5. Кононец А.С. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы / А.С. Кононец // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 60–62.
6. Скачкова Е.И. Динамика и социально-демографическая структура туберкулеза в Российской Федерации, его зависимость от уровня жизни / Е.И. Скачкова, М.Г. Шестаков, С.Ю. Темирджанова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 4–8.
7. Русских О.Е. Особенности туберкулеза органов дыхания у больных, освободившихся из мест лишения свободы в Удмуртской республике / О.Е. Русских // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 2. – С. 9–12.
8. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2001–2011 роки / МОЗ України; під ред. Р.В. Богатирьової. – К., 2012. – 98 с.
9. Эпидемическая ситуация с туберкулезом в пенитенциарной системе Пермского края / И.М. Пеленева, Е.А. Цгоева, С.А. Степенев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 18–22.
10. Про затвердження нормативно-правових актів з питань медико-санітарного забезпечення осіб, які утримуються в слідчих ізоляторах та установах виконання покарань Державного департаменту України з питань виконання покарань : наказ ДДУ ПВП та МОЗ України. – К., 18.01.2000. – № 3/6.

Л. А. Масюк

РЕЗУЛЬТАТИ МОНІТОРИНГУ ЛЕТАЛЬНОСТІ В УМОВАХ ПЕНІТЕНЦІАРНОЇ СИСТЕМИ

Показано, що нинішня епідемічна ситуація в пенітенціарній системі несприятлива. Зростає кількість померлих, причиною смерті яких став прогресуючий перебіг СНІДу і туберкульозу на тлі супутніх захворювань. Більшість летальних випадків констатована у пацієнтів працездатного віку, що характеризує цю проблему як соціально та економічно значущу й актуальну. Високий коефіцієнт летальності і смертності вимагає підвищення ефективності лікувально-діагностичного процесу на всіх етапах перебування пацієнтів у місцях позбавлення волі.

Ключові слова: туберкульоз, СНІД, пенітенціарна система.

L.A. Masyuk

MONITORING RESULTS OF MORTALITY RATE IN PRISON SYSTEM

It is showed that the current epidemic situation in the prison system is unfavorable. The number of deaths has increased due to the progressive course of AIDS and tuberculosis co-infected with other diseases. Most cases of mortality were recorded in patients of working age which characterizes the problem as socially and economically meaningful and relevant. High rates of mortality and death indicated necessity to improve all stages of diagnosis and treatment in prison system.

Key words: tuberculosis, AIDS, prison system.

Поступила 12.06.12

УДК 616.831.9-002-002.5(477)

О.В. Корж, Т.В. Глушова, Є.Є. Садовник, Т.В. Джеджеїа
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ПЕРЕБІГ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ІМУНОСУПРЕСІЇ

У 79,5% ВІЛ-інфікованих пацієнтів туберкульозний менінгоенцефаліт виникав при зниженні вмісту CD4⁺ лімфоцитів нижче 200 в 1 мкл. У таких випадках захворювання характеризувалося більш вираженою анемією, лейкопенією, еозинопенією та лімфопенією, склад ліквору відмічався більш значним зниженням рівня глюкози та кількості клітинних елементів, летальність досягала 80,0%. У м'яких мозкових оболонках визначалися тромбоваскуліти, фібринозно-гнійні накладення та туберкульозні гранульоми з превалюванням зон центрально-розташованого казеозного некрозу, що свідчило про переважання ексудативного компонента запалення.

Ключові слова: туберкульоз, менінгоенцефаліт, ексудативний компонент запалення.

Прогресуючий перебіг туберкульозу на фоні спричиненої ВІЛ-імуносупресії часто супроводжується генералізацією туберкульозної інфекції в організмі і розвитком позалегенового туберкульозу, найтяжчим проявом якого є туберкульозний менінгоенцефаліт [1–3]. На сьогодні існує небагато повідомлень про особливості клініко-лабораторної картини туберкульозного менінгоенцефаліту на фоні ВІЛ-інфікування. В роботі [4] показано, що клінічна картина захворювання не залежить від ВІЛ-статусу і у більшості хворих починається з лихоманки, порушення свідомості, головного болю. В роботі [5] виявлено, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів частіше, ніж у ВІЛ-негативних, виникають розлади свідомості й порушення когнітивних функцій, морфологічною основою яких можуть бути це-

ребральні інфаркти. В лікворі ВІЛ-інфікованих хворих визначається більша кількість лімфоцитів, підвищення вмісту білка та зниження рівня глюкози, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів, але в деяких випадках склад спинномозкової рідини знаходиться в нормі [6, 7]. Існують протилежні дані, які вказують на різке зниження в лікворі ВІЛ-інфікованих хворих кількості клітинних елементів, аж до повної їх відсутності, нижчий рівень білка та однаковий вміст глюкози [4, 8]. В нечисленних морфологічних дослідженнях робиться висновок про втрату на фоні ВІЛ-інфекції здатності організму до формування специфічних продуктивних реакцій, тому під час гістологічного дослідження мозкових оболонок у ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт відсутні туберкульозні

гранульоми та наявні яскраво виражені васкуліти й альтеративні реакції [9]. Суперечливий характер отриманих наукових результатів свідчить про необхідність проведення подальших досліджень в цьому напрямі.

Метою даної роботи було встановити клініко-лабораторні й морфологічні особливості перебігу туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих осіб залежно від ступеня імуносупресії.

Матеріал і методи. На базі стаціонарних відділень КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» м. Донецька було обстежено 44 ВІЛ-позитивних хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт, серед яких у 35 осіб (79,5%) кількість CD4⁺-лімфоцитів була меншою за 200 клітин в 1 мкл крові (1-ша група) і у 9 хворих (20,5%) – більшою за 200 клітин в 1 мкл (2-га група). Наявність ВІЛ-інфікування підтверджувалася методами імунферментного аналізу та імуноблотингу в Донецькому центрі СНІДу. Туберкульозну етіологію менінгіту визначали за допомогою критеріїв, наведених в дослідженні [5], у дослідження включали пацієнтів із підтвердженим і вірогідним туберкульозним менінгоенцефалітом. Середній вік усіх обстежених дорівнював (34,3±0,8) року, чоловіків було 30 (68,2%) жінок – 14 (31,8%), статистично значущих відмінностей за віком між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп не відмічалось. Всім хворим виконувалося комплексне клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження, проводилася спинномозкова пункція з визначенням клітинного складу ліквору, вмісту в ньому білка, глюкози та хлоридів. Кількість CD4⁺-лімфоцитів у крові визначалася в Донецькому центрі СНІДу. У 18 хворих 1-ї групи, які померли від туберкульозного менінгоенцефаліту, проводилося гістологічне дослідження тканини головного мозку та мозкових оболонок, отриманих під час аутопсії.

Враховуючи, що розподілення показників відхилялося від нормального, отримані дані представили у вигляді медіани та 25-го і 75-го процентілей [Me (25%;75%)], достовірність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Уїлкоксона, достовірним вважався рівень значущості $p < 0,05$ [10]. У випадку аналізу якісних показників наявність відмінностей визначали методом Фішера [10].

Результати та їх обговорення. Встановлено, що переважну більшість ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт складали пацієнти 1-ї групи, тобто особи з глибокою імуносупресією і кількістю CD4⁺ менше 200 в 1 мкл крові. З цих хворих більше ніж у половини кількість CD4⁺ була меншою за 50 клітин. В 1-й групі показники вмісту CD4⁺-клітин

коливалися в діапазоні від 2 до 179 (47 Me; 27; 107), в 2-й групі – від 234 до 620 (350 Me; 279; 429) клітин в 1 мкл крові.

Статистично значущих відмінностей між групами за частотою розвитку процесу на фоні протитуберкульозної терапії, яку було розпочато з приводу туберкульозу іншої локалізації (як правило, туберкульозу легень), виявлено не було, проте тривалість симптомів менінгоенцефаліту до початку лікування була достовірно вищою ($p < 0,05$) у осіб 1-ї групи (10 Me; 6,0; 14,0), ніж у осіб групи з кращими показниками вмісту CD4⁺ – (8 Me; 7,0; 12,5). Також статистично значущими були і відмінності між частотою настання летального результату: 28 (80,0%) проти одного (11,1%), $p < 0,001$.

Практично всі особи 1-ї і 2-ї груп мали туберкульозне ураження легень: 32 (91,4%) та 8 (88,9%) відповідно. Серед легневих уражень превальовали дисеміновані форми, розрізнення за частотою їх розвитку були недостовірними, але у ВІЛ-інфікованих осіб з глибокою імуносупресією спостерігалася чітка тенденція до збільшення питомої ваги дисемінованого процесу: 25 (71,4%) та 4 (44,4%) відповідно, $p > 0,05$. Також не були статистично значущими відмінності за частотою реєстрації вогнищового [2 (5,7%) і 2 (22,2%)] та інфільтративного [4 (11,4%) і 2 (22,2%)] туберкульозу легень, $p > 0,05$.

Серед осіб 1-ї групи достовірно частіше зустрічалися клініко-рентгенологічні ознаки генералізації туберкульозу із залученням до процесу (окрім мозкових оболонок і мозку) двох і більше органів: 19 (54,3%) проти одного (11,1%) в іншій групі, $p < 0,02$. На фоні вираженого пригнічення імунітету в осіб 1-ї групи із позалегневих локалізацій найчастіше реєстрували: туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 13 випадків (37,1%) та ураження плеври – 8 випадків (22,9%), у двох осіб (5,7%) відмічався туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів та по одному випадку (2,9%) були зареєстровані урогенітальний туберкульоз і туберкульозний спондиліт. У 2-й групі ознаки генералізації процесу було зареєстровано в одному випадку, що проявлялося туберкульозом внутрішньогрудних і периферичних лімфатичних вузлів.

За характеристиками клінічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту статистично значущих відмінностей в залежності від тяжкості імуносупресії між групами виявлено не було. З практично однаковою частотою в 1-й і 2-й групах реєструвалася наявність головного болю – 31 (88,6%) і 9 (100%), нудоти та блювоти – 15 (42,9%) і 2 (22,2%), високої температури тіла – 26 (74,3%) і 8 (88,9%), та неадекватної поведінки – 11 (31,4%) і 8 (88,9%). Ясна

свідомість зберігалася відповідно у 16 (45,7%) і 3 (33,3%) хворих, менінгеальні знаки визначалися у 27 (77,1%) і 7 (77,8%), симптоми ураження черепно-мозкових нервів у 28 (80,8%) і 7 (77,8%) та кахексія у 18 (51,4%) і 4 (44,4%) пацієнтів, $p > 0,05$.

Більш суттєві відмінності були знайдені за результатами дослідження периферичної крові (табл. 1). Так, в осіб із кількістю $CD4^+$ менше 200 клітин частіше визначалася анемія, був нижчим вміст лейкоцитів, формула білої крові характеризувалася лімфопенією та зниженням відносної кількості еозинофілів, $p < 0,05$. Вказані зміни свідчили про більш глибоке порушення метаболізму і більш тяжкий функціональний стан організму при розвитку туберкульозного менінгоенцефаліту на фоні глибокої імуносупресії.

Під час аналізу цитологічного і біохімічного складу ліквору за вмістом білка і хлоридів

статистично значущих відмінностей виявлено не було (табл. 2). Загальна кількість клітинних елементів була достовірно меншою у пацієнтів 1-ї групи: у половини осіб вона не перевищувала 53 клітин і у 75% – 197 в 1 мл ліквору, тоді як серед пацієнтів 2-ї групи відповідні показники дорівнювали 177 і 245. При цьому в 1-й групі у 7 випадках (20,0%) кількість клітин у лікворі коливалася в діапазоні 1–10, тобто не відхилялася від значень здорових осіб. Отримані нами дані більш за все узгоджуються з даними дослідження [4], в якому повідомляється про зниження вмісту клітинних елементів у спинномозковій рідині ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним менінгоенцефалітом. Отже, незначний плеоцитоз або нормальні показники вмісту клітин в лікворі ВІЛ-інфікованих хворих з туберкульозним менінгоенцефалітом можуть свідчити про глибокі порушення імунітету і неспроможність організму адекватно реагувати на розвиток ту-

Таблиця 1. Показники периферичної крові в обстежених групах ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт

Показник	1-ша група (n = 35)			2-га група (n = 9)			P
	середнє	медіана	процент- тіль 25; 75	середнє	медіана	процент- тіль 25; 75	
Гемоглобін, г/л	110,7	108,2	84; 130	131,1	136,1	118; 140	<0,05
Лейкоцити, 10^9 /л	5,1	5,1	3,8; 5,4	6,3	6,0	4,6; 6,3	<0,05
Еозинофіли, %	1,6	1,0	1,0; 1,0	1,7	2,0	1,0; 2,0	<0,05
Паличкоядерні нейтрофіли, %	7,4	10,0	2; 10,0	6,6	5,0	2,0; 10,0	>0,05
Сегменто-ядерні нейтрофіли, %	69,7	70,5	63,0; 76,0	66,7	72,0	58,0; 74,0	>0,05
Лімфоцити, %	16,8	17,0	10,0; 25,0	18,2	20,0	13,0; 28,0	<0,05
Моноцити, %	4,6	3,5	2,0; 6,3	4,6	4,0	3,0; 6,0	>0,05
ШОЕ, мм/год	41,2	30,0	25; 63	28,6	22,0	16; 34	>0,05

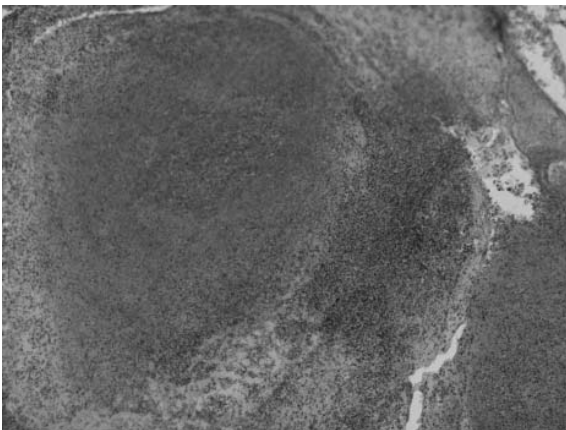
Таблиця 2. Показники спинномозкової рідини в обстежених групах ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт

Показник	1-ша група (n = 35)			2-га група (n = 9)			P
	середнє	медіа-на	процент- тіль 25; 75	середнє	медіа-на	процент- тіль 25; 75	
Білок, г/л	1,6	1,1	0,51; 1,7	1,5	1,1	0,72; 2,3	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	1,4	1,6	0,8; 1,9	2,5	2,3	1,3; 2,3	<0,05
Хлориди, ммоль/л	106,6	107,0	100,0; 113,0	100,0	102,5	94,0; 110,0	>0,05
Кількість клітин в 1 мл	124	53	15; 197	280	177	74; 245	<0,05
Лімфо-цити, %	62,3	68,0	40,8; 86,5	53,1	66,0	35,0; 77,0	>0,05
Нейтрофіли, %	42,6	33,5	17,2; 65,0	53,6	45,5	29,0; 68,7	>0,05

беркульозного ураження нервової системи.

Достовірних відмінностей за відносним вмістом лімфоцитів і нейтрофілів виявлено не було, хоча спостерігалася чітка тенденція до підвищення питомої ваги лімфоцитів і зниження нейтрофілів у пацієнтів 1-ї групи. У останніх визначався також помітно нижчий рівень глюкози, який у більшості пацієнтів (75%) не виходив за межі 1,9 ммоль/л.

Дослідження морфологічних реакцій в тканині мозку ВІЛ-інфікованих пацієнтів показало наявність повнокров'я, набряку, периваскулярної лімфоїдної інфільтрації, значних дистрофічних змін нервових клітин. З 18 хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт туберкульозні гранульоми в головному мозку були виявлені у трьох (16,7%). Залучення до специфічного патологічного процесу м'яких оболонок мозку в 94,4% випадків супроводжувалося розвитком типових туберкульозних гранулом, які містили розташовані в центрі зони казеозного некрозу, оточені по периферії достатньо вираженим шаром лімфоїдно-епітеліоїдних клітин, що свідчило про збережену клітинну реакцію (рисунок). Особливістю специфічного менінгіту на фоні ВІЛ-інфекції була наявність на м'яких мозкових оболонках у 100% випадків фібринозно-гнійних відкладень, а також часте виявлення тромбоваскулітів, що збігається з результатами дослідження [9]. Отже, незважаючи на виражене пригнічення клітинного імунітету в осіб з кількістю CD4⁺ менше 200 клітин, здатність організму до формування типових туберкульозних гранулом була збереженою, проте спостерігалася перевагу ексудативного компонента запалення з утворенням великих зон казеозного некрозу.



Тканина м'яких мозкових оболонок. Ко-інфекція туберкульоз / ВІЛ. Туберкульозна гранульома з великою зоною казеозного некрозу в центрі. Забарвлення гематоксиліном і еозіном, $\times 400$

Висновки

1. Особливості перебігу і прогноз туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих залежали від стану імунної системи. У 79,5% ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним менінгоенцефалітом визначалося зниження вмісту CD4⁺-лімфоцитів нижче 200 в 1 мкл крові. В таких випадках захворювання перебігало на фоні більш вираженої анемії, лейкопенії, еозинопенії та лімфопенії, що відображувало вкрай тяжкий стан пацієнтів. Склад ліквору відзначався більш значним зниженням рівня глюкози і кількості клітинних елементів. Летальність досягала 80,0%.
2. Особливостями морфологічних реакцій туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих з кількістю CD4⁺-лімфоцитів нижче за 200 в 1 мкл крові було перевагування в м'яких мозкових оболонках явищ тромбоваскуліту, фібринозно-гнійних накладень та типових туберкульозних гранулом із зонами центрально-розташованого казеозного некрозу, що свідчило про переважання ексудативного компонента запалення і знижену здатність організму до продуктивних реакцій.

Список літератури

1. Панкратова Л.Э. Течение туберкулезного менингита в современных условиях / Л.Э. Панкратова, Н.Е. Казмирова, И.Л. Волчкова // Рос. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 49–52.
2. Пантелеев А.М. К вопросу о генерализации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / А.М. Пантелеев // Инфекционные болезни. – 2007. – СПб., 2008. – С. 165–169.
3. Sharma S.K. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management / S.K. Sharma, A. Mohan, T. Kadhiraivan // Indian J. Med. Res. – 2005. – Vol. 121, № 4. – P. 550–567.
4. Vinnard C. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals / C. Vinnard, R.R. Macgregor // Current Opinion in HIV and AIDS. – 2009. – Vol. 6, Issue 3. – P. 139–145.
5. Emily L.Ho. Altered mental status in HIV-infected patients / L. Ho Emily, PhD Cheryl A. // Emerg. Med. Clinics of North America – 2010. – Vol. 28, Issue 2. – P. 124–136.
6. Clinical and microbiological features of HIV-associated tuberculous meningitis in vietnamese adults [internet recourse] / M. Estee Torok, Tran Thi Hong Chau, Pham Phuong Mai [et al.] // <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0001772>. – 2008 Feb.
7. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children / Esther M. van

- der Weert, Nienke M. Hartgers, H. Simon Schaaf [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 65–69.
8. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings / D. Cecchini, J. Ambrosioni, C. Brezzo [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 269–271.
9. Bychkov A.V. Postmortem investigations following human immunodeficiency virus infection / A.V. Bychkov, A.E. Dorosevich, Jimson W. D'souza // *Int. J. Collab. Research on Int. Med. & Public Health.* – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 28–46.
10. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 293 с.

*Е.В. Корж, Т.В. Тлустова, Е.Е. Садовник,
Т.В. Джеджеица*

**ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗНОГО
МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ
ИММУНОСУПРЕССИИ**

У 79,5% ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзный менингоэнцефалит возникал при снижении содержания CD4⁺-лимфоцитов ниже 200 в 1 мкл крови. В таких случаях заболевание характеризовалось более выраженной анемией, лейкопенией, эозинопенией и лимфопенией, состав ликвора отличался более значительным снижением уровня глюкозы и количества клеточных элементов, летальность достигала 80,0%. В мягких мозговых оболочках определялись тромбоваскулиты, фибринозные наложения и туберкулёзные гранулёмы с превалированием зон центрально расположенного казеозного некроза, что свидетельствовало о преобладании экссудативного компонента воспаления.

Ключевые слова: туберкулёз, менингоэнцефалит, экссудативный компонент воспаления.

*O.V. Korzh, T.V. Tlustova, E.E. Sadovnik,
T.V. Dgedgeia*

**COURSE OF TUBERCULOUS
MENINGOENCEPHALYTIS
IN HIV-INFECTED PERSONS
WITH DIFFERENT DEGREE
OF IMMUNESUPPRESSION**

A patients 79.5% developed TM on the background of the decline of CD4⁺-below 200 in 1 mcl. In such cases the disease was characterized by a more expressed anemia, leucopenia, eosinopenia and lymphopenia; the liquor was marked by more considerable decline of glucose content and quantity of cellular elements, lethality arrived at 80.0%. Tuberculous granulomas with centrally located caseous necrosis, thrombovasculitis and fibrous-purulent mass were reveled on the soft brain-tunics that testified the predominance of exudative component of inflammation.

Key words: tuberculosis, meningoencephalytis, exudative component of inflammation.

Поступила 08.06.12

ХІРУРГІЯ

УДК 616.37-003.4-0376:612.017

В.В. Бойко, І.В. Гусак, О.М. Шевченко, І.А. Кулик
Харківський національний медичний університет
ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», м. Харків

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ В ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ІНФІЛЬТРАТІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Вивчено динаміку рівня прозапальних цитокінів IL-1 α , IL-1 β , IL-8 і TNF- α у 57 хворих, які перенесли операції з приводу гострого хірургічного захворювання черевної порожнини. Встановлено, що зниження рівня IL-1 β при одночасному збільшенні кількості IL-8 і TNF- α з високим ступенем достовірності свідчить про можливість виникнення запальних інфільтратів черевної порожнини із подальшим формуванням внутрішньочеревного абсцесу.

Ключові слова: внутрішньочеревні запальні ускладнення, інфільтрат черевної порожнини, післяопераційний період, цитокіни.

Останнім часом пильна увага приділяється вивченню так званих цитокінзалежних імунодефіцитів [1–4]. Загально визнано, що розв'язання запального процесу при гострих або загостренні хронічних запальних процесів, у тому числі у черевній порожнині, залежить від складних взаємодій цитокінів як системи, яка контролює процеси реалізації імунної і запальної реактивності організму [5]. До найбільш важливих факторів міжклітинної кооперації запального процесу відносяться цитокіни IL-1 α , IL-1 β , IL-8, фактор некрозу пухлин – TNF- α та деякі інші [6]. На сьогоднішній день існують лише поодинокі дослідження особливостей імунного статусу, в тому числі цитокінового профілю, у хворих хірургічного профілю [2, 7]. Зважаючи на важливу роль імунних порушень у патогенезі гнійно-запальних ускладнень, можна вважати доцільним і перспективним вивчення концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів та розробку раціональних підходів до корекції виявлених порушень.

Цитокіни являють собою інформаційні молекули, продуковані різними клонами лімфоцитів і макрофагів, вони забезпечують кооперацію і відповідь клітин в процесі реалізації їх функцій [4, 8, 9]. Основою патогенезу хірургічних інфекцій є запуск цитокінового каскаду, який включає, з одного боку, прозапальні цитокіни, з іншого – протизапальні медіатори. Баланс між двома опозитними групами визначає характер перебігу і результат гнійно-запальних захворювань. Відповідно управління цитокіновим балансом розглядається в даний час як нова мішень імунотерапевтичних впливів при лікуванні хворих

і прогнозування розвитку гнійної хірургічної патології. Проте практична реалізація і правильний вибір стратегії проведення імунокоригуючої терапії багато в чому утруднені через невирішеність деяких діагностичних питань [5].

В процесі розвитку імунної відповіді продукується велика кількість інтерлейкінів, які забезпечують надійність системи специфічного захисту і здійснюють взаємозв'язок між захисними і регулюючими системами організму. Цитокіни є сполучною ланкою між імунітетом, неспецифічною резистентністю та іншими процесами, які забезпечують захисні і репаративні функції організму [2, 7, 9, 10]. Дослідження їх динаміки при ризику виникнення гнійно-запальних ускладнень захворювань органів черевної порожнини допоможе спрогнозувати їх розвиток і своєчасно виконати необхідний комплекс профілактичних заходів, а вивчення рівня цитокінів у ході запального процесу допоможе передбачити результат захворювання [9]. У доступній нам літературі викладені результати дослідження цитокінів, але відсутній єдиний підхід до їх інтерпретації, не визначені найбільш інформативні з них для діагностики, а головне для прогнозування розвитку гнійних ускладнень, що було метою нашого дослідження.

Матеріал і методи. Була оцінена динаміка рівня прозапальних цитокінів IL-1 α , IL-1 β , IL-8 та TNF- α у 57 хворих, які перенесли операцію з приводу гострого хірургічного захворювання черевної порожнини. В залежності від перебігу післяопераційного періоду хворі були розподілені на дві групи: 1-ша (контрольна) – 20 пацієнтів з неускладненим перебігом після-

пераційного періоду; 2-га (основна) – 37 хворих, у яких в термін до 14 діб після операції розвинулися запальні інфільтрати черевної порожнини з можливим формуванням абсцесу. Було виконано дві серії досліджень рівня головних прозапальних цитокінів у пацієнтів обох груп.

Для визначення рівня названих цитокінів використовували набори реагентів ТОВ «Цитокини» (Санкт-Петербург) і фірми Biosource (Бельгія). Вимірювання проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою подвійних антитіл в двох лунках для кожної проби з одночасною постановкою семи стандартних розчинів з різними концентраціями цитокінів.

Результати та їх обговорення. Було встановлено, що рівень прозапальних цитокінів в процесі формування запальних інфільтратів черевної порожнини підвищувався практично на порядок. При цьому вже на самому початку захворювання медіатори імунної відповіді в крові пацієнтів вели себе неоднотипно. Так, у хворих 2-ї групи в перший день захворювання вміст ІЛ-1 β був у 1,5 раза менше ($p < 0,01$), а ІЛ-8 в 3 і TNF- α майже в 3 рази більше ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів 1-ї групи. У той же час рівень ІЛ-1 α у хворих обох груп зазнавав приблизно однакові зрушення. На 7-му добу після операції у хворих з неускладненим післяопераційним періодом рівень ІЛ-1 α , ІЛ-1 β і TNF- α знижувався, залишаючись при цьому вище норми, тоді як рівень ІЛ-8 мав слабку тенденцію до підвищення ($p < 0,05$). При несприятливому перебігу захворювання вміст ІЛ-1 α в крові пацієнтів протягом періоду спостереження знижувався незначно, а ІЛ-1 β – продовжував падати. Рівень ІЛ-8 і TNF- α в умовах розвитку запального процесу знижувався. Всі досліджувані показники в цій групі на 7-й день були значно вищими ($p < 0,05$), ніж у хворих зі сприятливим перебігом захворювання.

Ступінь збільшення концентрації інформаційних молекул у крові хворих з гострими хі-

рургічними захворюваннями органів черевної порожнини може служити прогностичним критерієм у визначенні можливості розвитку гнійно-запальних ускладнень.

Виявлено, що прозапальні цитокіни реагують на запальний інфільтрат черевної порожнини, що формується, набагато раніше, ніж використовувалися в даний час традиційні показники лабораторної діагностики запального процесу (лейкоцитоз або лейкопенія; зсув лейкоцитарної формули вліво; зменшення чи збільшення формених елементів у лейкоцитарній формулі; кількість лімфоцитів Т і В, підвищення рівня молекул середньої маси та ін.) Рівень прозапальних цитокінів при гострій хірургічній патології черевної порожнини значно підвищується раніше появи клінічної картини у переважної кількості обстежених пацієнтів, що, на нашу думку, є достовірним критерієм ризику розвитку гнійно-запальних ускладнень. Це дозволяє говорити не тільки про діагностичну цінність прозапальних цитокінів, а й про те, що вони є важливим критерієм прогнозування розвитку гнійно-запальних ускладнень.

Помірне зниження рівня ІЛ-1 β і підвищення практично в 3 рази в порівнянні з контролем рівня ІЛ-8 і TNF- α у обстежених хворих є ознаками розвитку запальних інфільтратів черевної порожнини та формування післяопераційного абсцесу в черевній порожнині.

При ускладненому перебігу післяопераційного періоду у хворих після розтину гнійника рівень ІЛ-1 β у крові знижувався практично в 2 рази ($p < 0,05$), тоді як рівень ІЛ-8 різко зростав до (589 ± 29) пкг/мл. Рівень TNF- α до цього часу не змінювався, хоча і залишався значно вище норми. Таке співвідношення прозапальних цитокінів в крові хворих розцінювалося як лейкоцитарна депресія, що виражалось в пригніченні специфічного і неспецифічного захисту організму. Якщо врахувати, що при цьому одночасно зменшується вміст окремих популяцій Т-лімфоцитів, а також зростає секреція імуноглобулінів, і все

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у хворих, ($M \pm m$) пкг/мл

Цитокіни	Норма	1-ша група (n = 20)		2-га група (n = 37)	
		1-ша доба	7-ма доба	1-ша доба	7-ма доба
ІЛ-1 α	23 \pm 3	153 \pm 16*	92 \pm 11*	139 \pm 17*	111 \pm 16*
ІЛ-1 β	25 \pm 4	314 \pm 18*	262 \pm 17*	223 \pm 12^	167 \pm 14*#^
ІЛ-8	34 \pm 5	128 \pm 12*	198 \pm 24*	589 \pm 29^	430 \pm 22#^
TNF- α	55 \pm 4	371 \pm 29*	229 \pm 19*	893 \pm 39	746 \pm 29*^

Примітка. * $p < 0,01$ у порівнянні з нормою; # $p < 0,05$ у порівнянні з результатом попереднього дослідження; ^ $p < 0,05$ у порівнянні з 1-ю групою.

це відбувається на тлі розвитку гнійно-запального процесу, то з великою часткою ймовірності можна говорити, що в такій ситуації існує загроза генералізації процесу. Це ще один аргумент на користь призначення пацієнтам групи ризику імунomodуючих препаратів.

Висновки

Високоєфективним прогностичним і раннім діагностичним критерієм формування запальних інфільтратів черевної порожнини є рівень прозапальних цитокінів IL-1 α , IL-1 β , IL-8 і TNF- α . Зниження рівня IL-1 β при одночасному збільшенні кількості IL-8 і TNF- α з високим ступенем достовірності свідчить про можливість виникнення запальних інфільтратів черевної порожнини із подальшим формуванням внутрішньочеревного абсцесу. При прогнозованому високому ризику комплексну медикаментозну терапію слід доповнювати імунокоректорами вторинного імунodefіциту.

Необхідно продовжити дослідження проти-запальних цитокінів з метою прогнозу перебігу гнійно-запальних процесів черевної порожнини та вирішити питання про імунокорекцію та імунomodуляцію.

Список літератури

1. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – К.: Наук. думка, 1998. – 313 с.
2. Зубарев П.Н. Антеградная эндолимфатическая инфузия антибиотиков в лечении внутрибрюшных инфильтратов и абсцессов / П.Н. Зубарев, Г.И. Синченко // Вестник хирургии им. Грекова. – 1988. – № 3. – С. 125–127.
3. О лечении аппендикулярного инфильтрата / М.В. Портной, Н.И. Царёв, Б.Ф. Братанчук, Ю.М. Шендриков // Вестник хирургии им. Грекова. – 1978. – № 7. – С. 23–26.
4. Орлов А.Н. Некоторые вопросы тактики лечения аппендикулярных и послеоперационных инфильтратов / А.Н. Орлов, В.М. Жуков // Значение гнойно-септических процессов в хирургии. – Красноярск, 1991. – С. 17–21.
5. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations / J.E. Mazuski, R.G. Sawyer, A.B. Nathens [et al.] // Surg. Infect. – 2002. – № 3. – P. 175–233.
6. Ferrara A. Intraluminal release of serotonin, substance P, and gastrin in the canine small intestine / A. Ferrara, M. Zinner, B.M. Jaffe // Dig. Dis. Sci. – 1987. – Vol. 32, № 3. – P. 289–294.
7. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
8. Подоненко-Богданова А.П. Абсцессы и инфильтраты правой подвздошной области после аппендэктомии / А.П. Подоненко-Богданова, В.И. Бондарев // Хирургия. – 1980. – № 7. – С. 74–77.
9. Решетников Е.А. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения хирургического сепсиса / Е.А. Решетников, Г.Ф. Шипилов, М.В. Чуванов // Хирургия. – 1999. – № 10. – С. 13–15.
10. Esmon C.T. Cell mediated events that control blood coagulation and vascular injury / C.T. Esmon // Review of Cell Biology. – 1993. – Vol 9. – № 1. – P. 47–51.

В.В. Бойко, И.В. Гусак, А.Н. Шевченко, И.А. Кулик
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТОВ
БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Изучена динамика уровня провоспалительных цитокінов IL-1 α , IL-1 β , IL-8 и TNF- α у 57 больных, перенесших операции по поводу острого хирургического заболевания брюшной полости. Установлено, что снижение уровня IL-1 β при одновременном увеличении количества IL-8 и TNF- α с высокой степенью достоверности свидетельствует о возможности возникновения воспалительных инфильтратов брюшной полости с последующим формированием внутрибрюшного абсцесса.

Ключевые слова: внутрибрюшные воспалительные осложнения, инфильтрат брюшной полости, послеоперационный период, цитокины.

V.V. Boyko, I.V. Gusak, A.N. Shevchenko, I.A. Kulik
PROINFLAMMATORY CYTOKINES
IN PREDICTING THE DEVELOPMENT
OF INFLAMMATORY INFILTRATES
ABDOMINAL

The dynamics of proinflammatory cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-8 and TNF- α in 57 patients undergoing surgery for acute surgical diseases of the abdominal cavity. Found that, reduced IL-1 β while increasing the amount of IL-8 and TNF- α with high confidence suggests the possibility of inflammatory infiltrates the abdomen followed by the formation of intra-abdominal abscess.

Key words: intra-abdominal inflammatory complications, infiltrate the abdomen, postoperative period, cytokines.

Поступила 12.10.12

УДК 617.58(083.13)

*Д.А. Пасичный**Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи*

КОЖНО-ФАСЦИАЛЬНЫЙ ЛОСКУТ ЗАДНЕЛАТЕРАЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ГОЛЕНИ С ДВОЙНЫМ ОСЕВЫМ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕМ НА ДИСТАЛЬНОЙ НОЖКЕ

Выполнено анатомическое обоснование, разработаны хирургическая техника выделения лоскута и методы увеличения его жизнеспособности. Описан первый опыт пластики кожно-фасциальным лоскутом заднелатеральной поверхности голени на дистальной питающей ножке с двойным осевым кровоснабжением срединной поверхностной икроножной артерии *a. superficialis sure medialis* и перфорантах малоберцовой артерии *rami perforantes arteria peronea (fibularis)*. Этот лоскут успешно использован для лечения длительно незаживающих ран голени и стоп у пяти пациентов.

Ключевые слова: кожнофасциальные лоскуты, раны, стопа, голень, реваскуляризация, пластическая хирургия.

Пластика кожно-жировыми и кожно-фасциальными лоскутами является методом выбора для закрытия дефектов голени и стопы [1]. Считается, что наиболее выгодно формировать лоскут по ходу сосудов с верхней ножкой и длиной, в 1,5–2 раза превышающей его ширину. При нижнем или поперечном расположении ножки лоскута рекомендуют компенсировать потерю пересекаемых сосудов увеличением ширины ножки с соотношением длины к ширине лоскута меньше или равном 1 [2]. Вместе с тем дистальное расположение ножки лоскута при достаточных длине и его кровоснабжении имело бы ряд преимуществ: физиологически более удобное расположение конечностей с меньшим углом сгибания в суставах, минимальную необходимость в угловой и ротационной деформации питающей ножки лоскута для закрытия длительно незаживающих дефектов торцевой поверхности культи стопы.

Даже анатомически выгодное выделение лоскута не гарантирует отсутствие краевого некроза. Частота частичных и полных некрозов кожно-фасциальных лоскутов на нижних конечностях по обобщённым данным различных исследователей колеблется от 12 до 38% и в среднем составляет около 20% [3]. Некрозы лоскутов приводят к уменьшению длины, частичной или полной их потере, инфекционным осложнениям, функциональным и косметическим дефектам, удлинению продолжительности и стоимости лечения и являются одной из нерешённых проблем пластической хирургии.

Цель данной работы – формирование кожно-фасциального лоскута заднелатеральной по-

верхности голени с осевым кровоснабжением из двух источников, анатомическое обоснование техники формирования, способы его подготовки и описание первого опыта клинического использования.

Материал и методы. Для восстановления дефектов передней поверхности голени с обнажением костных и сухожильных структур для последующей их васкуляризации, стимуляции процессов регионального ангиогенеза, регенерации и восполнения раневого дефекта хорошо кровоснабжаемыми тканями был использован кожно-фасциальный лоскут заднелатеральной поверхности голени с двойным осевым кровоснабжением на дистальной постоянной питающей ножке.

В целях увеличения жизнеспособности и устойчивости лоскута к неблагоприятным воздействиям были использованы следующие методы и способы:

- метод отсрочки (delay), улучшающей васкуляризацию лоскута;
- сохранение мостика тканей у верхушки лоскута с артериальными венозными и лимфатическими сосудами при использовании метода delay;
- использование дозированного пережатия мостика тканей у верхушки лоскута и частей его питающей ножки с помощью полосок резины или лигатур под контролем времени восстановления капиллярного кровотока в коже (симптом «белого пятна») – желательно менее 3–4 с;
- стимуляция ангиогенеза грануляционной ткани в области дефекта путём криовоздействий

на околораневые и раневые ткани, дозированной экзодермотензии, иссечения фиброзных и склерозированных грануляций, очагов инфекции.

Анатомическое обоснование возможностей формирования лоскутов с двойным осевым кровоснабжением. На голени ветви подколенной артерии, включая самые крупные из них: заднюю большеберцовую (*a. tibialis posterior*), переднюю большеберцовую (*a. tibialis anterior*), малоберцовую (*a. peronea*) дают многочисленные ответвления, образующие супра-, суб- и интрафасциальные сосудистые сплетения. Эти сплетения анастомозируют многочисленные сосуды, среди которых большое значение имеют перфорирующие сосуды, проходящие от главных сосудов через ткани голени вплоть до сосудистых сплетений кожи. Особенности кровоснабжения голени используются в пластической хирургии для формирования лоскутов с осевым кровоснабжением.

В литературе встречаются сообщения об использовании сложных лоскутов голени с осевым кровоснабжением на дистальной питающей ножке, имеющих один источник кровоснабжения из следующих: на перфоранте от задней большеберцовой артерии [4], от малоберцовой артерии [5], от передней большеберцовой артерии [5, 6] и от срединной поверхностной икроножной артерии [7, 8]. Имея единственный сосудистый источник, обеспечивающий кровоток, эти лоскуты не устойчивы к перегибам сосудистой ножки, что проявляется краевыми некрозами, достигающими по частоте 60% [4].

Лоскут, имеющий «дублированное» кровоснабжение из двух и более сосудистых источников, объединённых анастомозами, и лимфовенозный отток, лучше противостоял бы механическим деформациям, инфекции и обеспечивал бы большую площадь и длину лоскута на дистальной питающей ножке. С целью улучшения кровоснабжения лоскута и увеличения его устойчивости к неблагоприятным факторам необходимы два источника осевого кровотока, имеющие хорошо развитые анастомозы. Рассмотрим артерии, которые подходят для этого.

Срединная поверхностная икроножная артерия (*a. superficialis sure medialis* – ASSM) присутствует приблизительно в 95% случаев, начинаясь из подколенной артерии в 65% или икроножных артерий: медиальной в 20%, латеральной в 8% и иногда из обеих, проходит 2–3 см одним или двумя стволами кзади, а затем рядом с срединным икроножным нервом (*n. cutaneus sure medialis* – NCSM) опускается между двумя головками икроножной

мышцы, где отдаёт ей постоянные ветви, следуя к латеральному краю пяточного сухожилия (*tendo calcaneus*). ASSM анастомозирует с надлодыжечной ветвью малоберцовой артерии на 5 см выше вершины латеральной лодыжки и с задней большеберцовой артерией, в редких случаях с латеротарзальной артерией. ASSM отдаёт ветви многим собственным артериям нервов, сопровождающих перегородочные перфораторы. Обычно парные сопровождающие вены следуют с ASSM. Проходящий рядом NCSM кровоснабжается от ASSM в проксимальной трети голени, дистальные две трети нерва – кожно-фасциальными ветвями малоберцовой артерии. В дополнение NCSM также имеет внутреннее кровоснабжение. Малая подкожная вена (*vena saphena parva*) начинается возле латеральной лодыжки и присоединяется к ASSM, в дистальной или средней трети голени располагается более медиально. В верхней половине голени сосудисто-нервный пучок лежит подфасциально, в нижней – супрафасциально [7–9].

Перфоранты малоберцовой артерии (*rami perforantes arteria peronea* – RPAP) в количестве четыре, пять и более, прободая соединительные ткани между мышцами, достигают латеральной поверхности голени. Их наружный диаметр зависит от размеров и количества ветвей фасциального сплетения [4].

Два питающих сосуда – ASSM и RPAP – позволяют выделить тканевую область, имеющую кровоснабжение из двух источников, с хорошо развитыми анастомозами, лимфовенозным оттоком и могут служить анатомической основой для формирования хорошо кровоснабжаемых кожно-фасциальных лоскутов на дистальной ножке в нижней трети голени.

Техника выделения лоскута. После определения размеров первичного дефекта на голени очерчивается лоскут шириной, превышающей на 1/3 ширину дефекта и длиной в 1,5–2 больше ширины лоскута (рис. 1). Спереди линия разреза кожи и подкожной клетчатки проходит на расстоянии 3–4,5 см от края большеберцовой кости и дистально может не доходить на 5 см до латеральной лодыжки; сзади – по линии, проведённой от места соединения головок икроножных мышц вверх и вниз на 2–2,5 см от края перехода латеральной головки икроножной мышцы (*caput laterale m. gastrocnemius*) в пяточное сухожилие. Проксимально линии разрезов не должны доходить до границы области коленного сустава.



Рис. 1. Схема выделения и анатомия кожно-фасциального заднелатерального лоскута голени на дистальной питающей ножке:

1 – срединная поверхностная икроножная артерия (ASSM) с срединным икроножным нервом (NCSM) и малой подкожной веной; 2 – перфоранты малоберцовой артерии (RPAP), 3 – линия разреза тканей

Для предотвращения отслаивания и повреждения сосудов кожа и подкожная клетчатка фиксируются к фасции держалками. Фасция голени надсекается, разрезается по желобоватому зонду и тупо отслаивается от подлежащих мышц. В зависимости от целей лоскут может быть выделен одномоментно или для профилактики краевого некроза в неблагоприятных условиях может быть оставлен проксимальный тканевой мостик, который пересекается после компенсации кровотока в лоскуте вследствие ангиогенеза через 6–8 суток.

Клиническое наблюдение. Больная Т., 27 лет доставлена в городскую клиническую больницу скорой и неотложной медицинской помощи после получения травмы в ДТП по поводу открытого ШВ перелома обеих костей левой голени, контузии артерий голени, травматического шока.

16.04.08. Травматологами выполнена первичная хирургическая обработка раны размерами 30x15 см в нижней трети левой голени, внеочаговый металлоостеосинтез стержневым аппаратом. Отмечены сохранность *a. tibialis posterior*, обильное загрязнение раны землёй, а в последующем обширный некроз тканей нижней трети голени.

23.04.08. С целью осуществления попытки сохранить конечность и укрыть костные

структуры приглашён комбустиолог. Все последующие операции выполнены автором. С 29.04.08 по 12.05.08 выполнялись этапные некрэктомии, были вскрыты и дренированы нагноившаяся межмышечная гематома и гнойные затёки в областях очаговых некрозов мышц и подкожной клетчатки, выступающие в рану сухожилия *m. tibialis anterior* и *m. ext. digitorum com.* подшиты к краям раневого дефекта для предотвращения смещений и распространения инфекции, перевязки с мазями на водорастворимой основе. К 12.05.08 фаза острого гнойного воспаления и некролиза мягких тканей в ране сменилась фазой очищения и гранулирования. Повязка с олазолем и левосином.

12.05.08. У больной обширный дефект мягких тканей нижней трети левой голени по передней поверхности до 2% поверхности тела с обнажением малоберцовой и большеберцовой костей (на 2/3 диаметра). Планируется I этап пластики: выделение кожно-фасциального лоскута заднелатеральной поверхности левой голени и последующая её подготовка методом delay (рис. 2).



Рис. 2. Раневой дефект на границе нижней и средней трети голени размером 240 см² и планирование кожно-фасциального лоскута заднелатеральной поверхности левой голени с дистальной питающей ножкой размером 14x15 см

13.05.08. Операция: I этап – выделение кожно-фасциального лоскута заднелатеральной поверхности левой голени. Под спинальной анестезией на заднелатеральной поверхности левой голени выделен кожно-фасциальный лоскут на дистальной питающей ножке размером 14x15 см. Подлоскутное пространство дренировано полосами перчаточной резины. Швы на края раны. Повязка с троксевазиновым гелем.

15.05.08. Кожно-фасциальный лоскут латеральной поверхности левой голени телесного цвета, тёплый при пальпации, симптом «белого пятна» 3 с. Этапная некрэктомия в области раны. Большая площадь поверхности раны покрылась бледно-розовыми грануляциями.

21.05.08. Кожные покровы левой стопы без

симптомов микроциркуляторных расстройств, симптом «белого пятна» 3–4 с. На большей площади рана представлена розовыми грануляциями, участок большеберцовой кости длиной до 7 см оголѐн, мягкие ткани отделены от его задней поверхности (рис. 3). Ткани лоскута обычного цвета, симптом «белого пятна» 3–4 с. Повязка с химотрипсином на область раны. Готовится перемещение лоскута в область дефекта и реваскуляризация кости.



Рис. 3. Открытый ПІВ перелом костей нижней трети левой голени с обширным дефектом мягких тканей с обнажением мало- и большеберцовой кости после проведения этапных некрэктомий

23.05.08. Операция: II этап комбинированной пластики – перемещение кожно-фасциального лоскута в область раневого дефекта, контурная аутодермопластика гранулирующих ран левой нижней конечности. Под спинальной анестезией поднят заранее подготовленный кожно-фасциальный лоскут заднелатеральной поверхности левой голени на дистальной питающей ножке. Произведена некрэктомия сухожилий *m. tibialis anterior*, *m. extensor digitorum* до жизнеспособных тканей. Удалены поверхностные слои обнаженных костей – большеберцовой и выступающих в рану отломков малоберцовой кости. Нанесены остеоперфорации на обнаженную большеберцовую кость. Раневой дефект нижней и средней трети левой голени закрыт лоскутом на участке 16x14 см. Края иссеченных сухожилий подшиты к собственной фасции голени лоскута. Выполнена контурная аутодермопластика (0,3 мм – 650 см²–1:1) ран нижней конечности. Подлоскутное пространство дренировано полоской перчаточной резины. На лоскут повязка с троксевазиновым гелем.

28.05.08. Лоскут без признаков грубых расстройств кровообращения, лоскуты расщепленной кожи прижились. 02.06.08.

Дистальный край лоскута на протяжении 0,4–0,5 см по линии швов с оттенком цианоза, на остальном протяжении – телесного цвета. Повязка с троксевазиновым гелем и гепарином 2,5 тыс. ЕД на ткани перемещенного лоскута. 23.06.08. Удалены краевые некрозы лоскута. К 24.06.08 после удаления некрозов обнажился гребень большеберцовой кости шириной 0,3–0,4 см и длиной до 3 см. 01.07.08. У больной обнажение большеберцовой кости на месте краевого некроза лоскута 3,0x2,0 см. По поводу этого осложнения выполнены следующие оперативные вмешательства: 02.03.08 остеоперфорации, а 10.10.08 остеонекрэктомия обнаженного участка кости. 14.10.08 выполнена комбинированная (местными тканями и аутодермопластика) раневого дефекта площадью 6 см². Кожный покров над костными структурами восстановлен. 20.10.08 больная выписана из ожогового отделения для амбулаторного лечения. 09.10.08 на рентгеновских КТ-сканах левой голени признаков секвестрации костей голени не обнаружено, визуализируются ассимилированные периостальные наслоения толщиной до 5 мм в прилежащих к дефекту отделах большеберцовой кости. Вид конечности перед выпиской представлен на рис. 4.

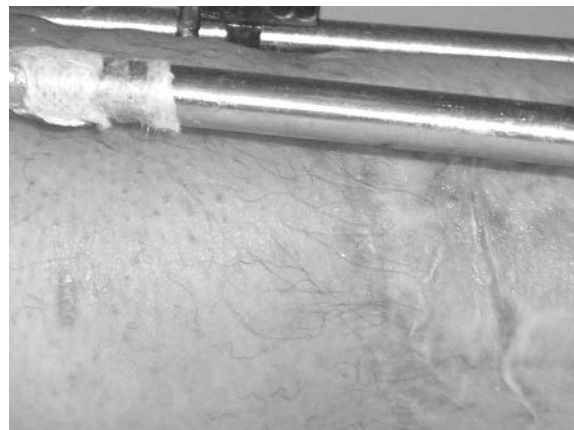


Рис. 4. Левая голень после пластики раневого дефекта на границе нижней и средней трети кожно-фасциальным лоскутом заднелатеральной поверхности

Результаты. У всех больных отмечено приживление кожно-фасциального лоскута заднелатеральной поверхности левой голени с двойным осевым кровоснабжением на дистальной питающей ножке после пластики. Отмечен один краевой некроз лоскута из пяти случаев его применения у пациентов, что связано с обширным раздавливанием тканей конечности, углом ротации, близким к 180°, и перегибом лоскута через гребень большеберцовой кости. Но и в этом

случае лоскут сыграл свою роль в восстановлении покровных тканей и ревазуляризации костных структур.

Обсуждение результатов. После выделения лоскута и пересечения срединной поверхностной икроножной артерии (ASSM) благодаря медиальной и латеральной лодыжковой сети, а также анастомозам с кожно-фасциальными ветвями малоберцовой артерии по дистальной части ASSM наблюдается ретроградный кровоток (артериальное кровотоечение во время операции), а хороший венозный отток обеспечивается малой подкожной веной и её ветвями. Вторая сосудистая сеть, обеспечивающая осевой артериальный приток и венозный отток образована перфорантами малоберцовой артерии, образующими супра- суб- и инфрафасциальные сосудистые сплетения. Благодаря этим двум источникам кровотока лоскут хорошо кровоснабжается и устойчив к инфекции, он может быть выделен с соотношением длины к ширине 1,5–2 и более.

Выводы

1. Выполнено клиничко-анатомическое обоснование, разработаны техника формирования кожно-фасциального лоскута заднелатеральной поверхности голени с двойным осевым кровоснабжением из срединной поверхностной икроножной и перфорантов малоберцовой артерии, а также меры по увеличению жизнеспособности и устойчивости лоскута к неблагоприятным воздействиям.
2. Кожно-фасциальный лоскут заднелатеральной поверхности голени с двойным осевым кровоснабжением при клиничском использовании хорошо противостоял механическим деформациям, инфекции, имел достаточную площадь и длину лоскута на дистальной питающей ножке для пластики дефектов в средней и нижней трети голени, а также ревазуляризации обнажённых костей, сухожилий и суставов в этих областях.

Список литературы

1. Дифференцированный подход к выбору кожно-пластических операций у больных с хирургической инфекцией / В.К. Гостищев, К.В. Липатов, Е.А. Комарова [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 12. – С. 19–24.
2. Тычинкина А.К. Кожно-пластические операции / А.К. Тычинкина. – М.: Медицина, 1972. – 152 с.
3. Erdmann M.W. A five year review of islanded distally based fasciocutaneous flaps on the lower limb / M.W.H. Erdmann, C.M. Court-Brown, A.A. Quaba // British J. Plastic Surgery. – 1997. – Vol. 50. – P. 421–427.
4. Reconstruction of tissue defects of lower leg with the distally based medial adipofascial flap / S.D. Lin, C.K. Chou, C.W. Tsai, C.C. Tsai // British J. Plastic Surgery. – 1994. – Vol. 47. – P. 132–137.
5. Lee S. The lateral distally based adipofascial flap of the lower limb / S. Lee, C.M. Estela, A. Burd // British J. Plastic Surgery. – 2001. – Vol. 54. – P. 303–309.
6. Joshua T.V. Perforator based coverage from the anterior and lateral compartment of the leg for medium sized traumatic pretibial soft tissue defects – a simple solution for a complex problem / B.J. Kamath, T.V. Joshua, S. Pramod // J. Plastic, Reconstructive, Aesthetic Surgery. – 2006. – Vol. 59. – P. 515–520.
7. The venoneuroadipofascial pedicled distally based sural island myofasciocutaneous and muscle flaps: anatomical bases of a new concept / J.S. Rajenda Prased, D. Cunha-Gomes, C. Chaudhari [et. al.] // British J. Plastic Surgery. – 2002. – Vol. 55. – P. 203–209.
8. Ögün T.C. An easy and versatile method of coverage for distal tibial soft tissue defects / T.C. Ögün, M. Arazi, A. Kutu // J. Trauma Injury, Infection, and Critical Care. – 2001. – Vol. 50, № 1. – P. 53–59.
9. Кованов В.В. Хирургическая анатомия конечностей человека / В.В. Кованов, А.А. Травин. – М.: Медицина, 1983. – 496 с.
10. Niranjan N.S. Fascial feeder and perforator-based V-Y advancement flaps in the reconstruction of lower limb defects / N.S. Niranjan, R.D. Price, P. Govilkar // British J. Plastic Surgery. – 2000. – Vol. 53. – P. 679 – 689.
11. Kim J.T. New nomenclature concept of perforator flep / J.T. Kim // British J. Plastic Surgery. – 2005. – Vol. 58. – P. 431–440.

Д.А. Пасічний

**ШКІРНО-ФАСЦІАЛЬНИЙ КЛАПОТЬ
ЗАДНЬОЛАТЕРАЛЬНОЇ ПОВЕРХНІ
ГОМІЛКИ ІЗ ПОДВІЙНИМ ОСЬОВИМ
КРОВОПОСТАЧАННЯМ НА ДИСТАЛЬНІЙ
ЖИВЛЯЧИЙ НІЖЦІ**

Виконано клініко-анатомічне обґрунтування, розроблено хірургічну техніку відокремлювання клаптя і заходи щодо збільшення його життєздатності. Описано перший досвід пластики шкірно-фасціальним клаптем задньолатеральної поверхні гомілки на дистальній живлячій ніжці із подвійним осьовим кровопостачанням з середньої поверхневої литкової артерії (*a. superficialis sure medialis*) та пронизних малогомілкової артерії (*rami perforantes arteria peronea (fibularis)*). Цей клапоть успішно застосовано в лікуванні ран гомілок і стоп, що тривало не загоювалися у п'яти пацієнтів.

Ключові слова: шкірно-фасціальні клапті, рани, стопа, гомілка, реваскуляризація, пластична хірургія.

D.A. Pasichniy

**DISTALLY BASED FASCIOCUTANEUS
FLAP ON THE SHIN POSTERIOR-LATERAL
SURFACE WITH DOUBLE AXIAL VASCULAR
SUPPLY**

The date about the anatomical bases, surgical techniques for the harvest and increase the viability of the distally based fasciocutaneous flap on the shin posterior-lateral surface with double axial vascular supply (*a. superficialis sure medialis and rami perforantes arteria peronea (fibularis)*) are reported. This flap was successfully used in five different cases to treat recalcitrant wounds in the shin and foot region.

Key words: fasciocutaneous flaps, wounds, shin, foot, revascularization, plastic surgery.

Поступила 28.08.12

ГІГІЕНА ТА ПРОФЕСІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.233/.24-033-057:[613863+612.82]

*В.А. Капустник, О.Г. Мельник, С.О. Стеценко
Харківський національний медичний університет*

СТАН СТРЕС-РЕАЛІЗУЮЧИХ І СТРЕС-ЛІМІТУЮЧИХ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ПРОФЕСІЙНІ ПИЛОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ

Вивчено стан симпатoadреналової, гіпофізарно-кортикоадреналової, серотонін- та ГАМКергічної стрес-систем у хворих на професійні захворювання бронхолегеневої системи пилової етіології. Методом імуноферментного аналізу спектрофлюориметричним методом при пневмоконіозі і хронічному пиловому бронхіті визначено збільшення рівнів стресорних гормонів кортикотропіну, кортизолу, адреналіну, норадреналіну та речовин зі стрес-лімітуючою дією серотоніну, ГАМК. Отримані результати свідчать про активацію стрес-реалізуючих і підвищене реагування стрес-лімітуючих систем, більш виражену при пиловому бронхіті. При пневмоконіозі формується більш напружений адаптивний стан організму з початковими ознаками виснаження захисно-компенсаторних механізмів.

Ключові слова: *пневмоконіоз, хронічний пиловий бронхіт, кортикотропін, кортизол, адреналін, серотонін, ГАМК.*

У сучасній структурі хронічних професійних хвороб друге місце за поширеністю (33,6–36,1%), кількістю днів непрацездатності, інвалідизації та смертності займають пилові захворювання бронхолегеневої системи [1, 2], серед яких найчастіше реєструються пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт. Пневмоконіоз у структурі професійних захворювань органів дихання складає в середньому 12,3%, посідає третє місце після хронічного пилового бронхіту і токсико-хімічних уражень органів дихання [3]. Пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт мають тривалий латентний період, хронічний прогресуючий перебіг, призводять до стійкого порушення працездатності, ранньої інвалідизації, погіршення якості життя. Крім того, вони характеризуються слабо вираженими клінічними проявами [4]. При цьому ранні метаболічні зміни крові за умов впливу промислового пилу не діагностуються як патологічні. Біохімічні тести, що використовуються при проведенні медичних оглядів, дозволяють лише підтвердити наявність органічних змін, викликаних вдиханням пилу, та визначають, як правило, вже розгорнуту клінічну картину пилової патології. Тому на даний час не втрачають своєї значущості дослідження з вивчення патохімічних механізмів пошкодження легеневої тканини, пошуку можливостей для ранньої діагностики та нових підходів до лікування пилових захворювань бронхолегеневої системи. Тривала дія професійних факторів,

що сприяють виникненню пневмоконіозу і хронічного пилового бронхіту, так чи інакше супроводжується дестабілізацією фізіологічних і біохімічних процесів, зниженням стресостійкості організму, яка, як відомо, базується на функціонуванні провідних стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем [5].

Метою даного дослідження було вивчення стану гіпофізарно-кортикоадреналової, симпатoadреналової, серотонін- та ГАМКергічної систем у хворих на пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт шляхом визначення у сироватці крові вмісту кортикотропіну, кортизолу, адреналіну, норадреналіну, серотоніну, гама-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 67 хворих з підтвердженим діагнозом пневмоконіоз і 25 хворих з діагнозом хронічний пиловий бронхіт, які проходили обстеження й лікування в клініці НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. Всі хворі – робітники ливарного виробництва машинобудівних заводів України. Контрольну групу склали 80 практично здорових осіб, які не мали контакту з промисловими факторами виробництва, достовірно не відрізнялися за статтю і віком від хворих. Вміст адреналіну і норадреналіну в сироватці крові визначали спектрофлюориметричним методом після їхнього виділення хроматографічно на колонках з катіонообмінною смолою (Dowex 50Wx4, 200-400 mesh, натрієва форма, параметри колон-

ки $d=4$ мм, $h=75$ мм) [6]. Для елюювання використовували 1 н водну соляну кислоту. Адреналін визначали на спектрофлюориметрі Hitachi MPF-4A (Японія) при довжині хвилі збудження 445 нм і люмінесценції 490 нм, норадреналін – 395/485 нм. Вміст ГАМК також визначали після її виділення хроматографічним методом [7]. Після екстрагування хлорною кислотою ГАМК нейтралізували до рН 3,0, зразок пропускали через колонку, елюцію ГАМК проводили з використанням 0,025 М натрій-цитратного буфера (рН 4,5). Для кількісного визначення ГАМК здійснювали реакцію з нінгідринном при довжині хвилі збудження 380 і 450 нм. Вміст серотоніну, кортизолу та кортикотропіну у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою діагностичних тест-систем Serotonin ELISA (IBL Hamburg, Німеччина), «Стероид ИФА-кортизол-01» (Росія), DSL-10-5100 Active ACTH Elisa (США) і аналізатора імуноферментного Stat Fax 303 Plus. Отримані дані статистично обробили з використанням критерію Манна – Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p<0,05$.

Результати та їх обговорення. У сироватці крові хворих на пневмоконіоз спостерігалось статистично значуще ($p<0,001$) збільшення вмісту кортикотропіну і кортизолу відповідно на 53 і 38%, порівняно з контролем. Така ж тенденція спостерігалась у сироватці крові хворих на хронічний пиловий бронхіт, але вона була більш значною: рівень кортикотропіну збільшувався на 147%, кортизолу – на 68%. При хронічному пиловому бронхіті вміст гормонів у сироватці крові також був достовірно вищим, ніж при пневмоконіозі: кортикотропіну на 61%, кортизолу на 22% (табл. 1). Гіперпродукція глюкокортикоїдних гормонів, особливо у випадку хронічного пилового бронхіту, супроводжувалась посиленням глюконеогенезу, забезпечуючи тим самим легкодоступне джерело енергії для реакцій адаптації й одночасно викликаючи прискорену утилізацію амінокислот. Наслідком останнього є, як правило, пригнічення синтезу білка.

Концентрація адреналіну в сироватці крові

хворих на пневмоконіоз порівняно з контролем статистично значуще ($p<0,002$) підвищувалась на 49%, а хворих на хронічний пиловий бронхіт – на 94% (табл. 2). Слід зазначити, що рівень адреналіну при пневмоконіозі був незначно, але достовірно зменшеним ($p<0,001$), ніж при хронічному пиловому бронхіті, на 23%. Щодо концентрації норадреналіну у хворих на пневмоконіоз порівняно з контролем, статистично значущих відмінностей ($p=0,105$) не виявлено. При цьому у хворих на хронічний пиловий бронхіт вміст цього показника достовірно ($p\leq 0,001$) підвищувався на 30% порівняно з контролем і на 51% порівняно з хворими на пневмоконіоз (табл. 2). Досить значне збільшення вмісту адреналіну і норадреналіну, особливо у хворих на хронічний пиловий бронхіт, свідчить про мобілізацію механізмів адаптації й резистентності організму при інтенсивному стресовому впливі, перш за все виробничих факторів. Виникла реакція наднирникових залоз з гіперпродукцією катехоламінів спрямована на підвищення компенсаторно-захисних сил організму і життєво важливих органів.

З функціонуванням стрес-реалізуючих систем пов'язано функціонування стрес-лімітуючих систем, яке направлено на обмеження збудження стрес-реакції та забезпечення захисних ефектів адаптації до стресорних впливів. До числа центральних стрес-лімітуючих систем відносяться серотонін- і ГАМКергічна системи.

У хворих на пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт спостерігалось статистично значуще ($p<0,001$) порівняно з контролем підвищення в сироватці крові рівня серотоніну, яке в середньому складало 58 і 108% відповідно. Достовірним збільшення рівня цього показника (на 32%) при хронічному пиловому бронхіті виявилось також при порівнянні з пневмоконіозом (табл. 3). Збільшення концентрації серотоніну, яке спостерігається, може виступати фактором деякого обмеження збудження адренергічних центрів і тим самим лімітування стрес-реакції. Результати свідчили також й про суттєве статистично значуще ($p<0,001$) порівняно з контролем

Таблиця 1. Вміст кортикотропіну і кортизолу в сироватці крові хворих на пневмоконіоз (ПК) і хронічний пиловий бронхіт (ХПБ) (Ме [2 %; 75%])

Показник	Контроль (n=24)	Хворі на ПК (n=67)	Хворі на ХПБ (n=25)
Кортикотропін, пг/мл	16,1 [9,6; 21,1]	24,7 [20,8; 27,7] $P_{к-ПК}<0,001$	39,8 [33,5; 45,7] $P_{к-ХПБ}<0,001$; $P_{ПК-ХПБ}<0,001$
Кортизол, нмоль/л	241 [195,5; 314,5]	333 [296; 366] $P_{к-ПК}<0,001$	405 [372; 451] $P_{к-ХПБ}<0,001$; $P_{ПК-ХПБ}<0,001$

Таблиця 2. Вміст адреналіну і норадреналіну в сироватці крові хворих на пневмоконіоз (ПК) і хронічний пиловий бронхіт (ХПБ) (Ме [25%; 75%])

Показник	Контроль (n=24)	Хворі на ПК (n=67)	Хворі ХПБ (n=25)
Адреналін, мкмоль/л	2,44 [1,92; 3,23]	3,64 [3,27; 4,16] $P_{к-ПК}=0,002$	4,74 [4,47; 5,13] $P_{к-ХПБ}<0,001$; $P_{ПК-ХПБ}<0,001$
Норадреналін, нмоль/л	39,77 [31,26; 42,93]	43,98 [39,63; 48,18] $P_{к-ПК}=0,105$	51,77 [47,16; 57,20] $P_{к-ХПБ}=0,001$; $P_{ПК-ХПБ}<0,001$

Таблиця 3. Вміст серотоніну та γ -аміномасляної кислоти в сироватці крові хворих на пневмоконіоз (ПК) і хронічний пиловий бронхіт (ХПБ) (Ме [25%; 75%])

Показник	Контроль (n=24)	Хворі на ПК (n=67)	Хворі на ХПБ (n=25)
Серотонін, нг/мл	142,6 [128,8; 156,6]	224,7 [181,0; 241,4] $P_{к-ПК}<0,001$	296,7 [285,5; 309,1] $P_{к-ХПБ}<0,001$; $P_{ПК-ХПБ}<0,001$
ГАМК, мкмоль/л	4,98 [3,66; 6,29]	10,43 [8,11; 12,56] $P_{к-ПК}<0,001$	14,97 [11,63; 16,30] $P_{к-ХПБ}<0,001$; $P_{ПК-ХПБ}<0,001$

збільшення вмісту ГАМК, яке для пневмоконіозу і хронічного пилового бронхіту складало в середньому 109 і 201% відповідно (табл. 3).

ГАМКергічна система є основною гальмівною системою головного мозку, яка відіграє провідну роль в обмеженні пошкоджуючої дії процесів перезбудження за умов несприятливих впливів. ГАМК виконує дві основні функції у нервовій тканині: з одного боку, є основним медіатором гальмування, з іншого – проміжним субстратом ГАМК-шунта, що приймає участь у компенсації метаболічних розладів у головному мозку. Підвищення концентрації ГАМК вказує на розгортання захисних механізмів гальмування при пневмоконіозі і хронічному пиловому бронхіті. Слід зазначити, що при пневмоконіозі, порівняно з хронічним пиловим бронхітом, вміст ГАМК залишався достовірно зниженим на 44%.

Висновки

1. У розвитку адаптації організму хворих на пневмоконіоз і хронічний пиловий бронхіт відбувається активація стрес-реалізуючих систем – симпатoadреналової та гіпофізарно-кортикоадреналової, та підвищене реагування стреслімітуючих – серотонін- і ГАМКергічних.

2. При пневмоконіозі формується більш напружений адаптивний стан організму з початковими ознаками виснаження захисно-компенсаторних механізмів, ніж при хронічному пиловому бронхіті, що підтверджується менш вираженим збільшенням вмісту кортикотропіну, кортизолу, серотоніну, ГАМК.

3. При хронічному пиловому бронхіті стан

організму більш направлений на збереження стабільних параметрів гомеостазу і підвищення резервів у адаптаційній системі.

Список літератури

1. Басанець А.В. Проблеми професійної патології та шляхи її вирішення на сучасному етапі / А.В. Басанець, І.Г. Лубянова // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2009. – № 1 (17). – С. 3–12.
2. Кундієв Ю.І. Професійне здоров'я в Україні і його роль у збереженні трудового потенціалу / Ю.І. Кундієв, А.М. Нагорна, В.І. Чернюк // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2007. – № 4 (12). – С. 10–17.
3. Артамонова В.Г. Прогнозирование профессиональных заболеваний органов дыхания и пути их профилактики / В.Г. Артамонова, Е.Л. Лашина // Мед. акад. журн. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 63–66.
4. Малашенко А.В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии легких / А.В. Малашенко // Медицина труда и пром. экология. – 2006. – № 1. – С. 22–25.
5. Пшенникова М.Г. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям / М.Г. Пшенникова // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 55–67.
6. Atack C. A procedure for the isolation of noradrenaline (together with adrenaline), dohamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic

cation exchange resin / C. Atack, T. Magnusson // Acta Pharmacol. et Toxicol. – 1978. – Vol. 42. – P. 35–57.

7. Carmona F. Purification of GABA on small col-

В.А. Капустник, О.Г. Мельник, С.А. Стеценко
СОСТОЯНИЕ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ
И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИХ СИСТЕМ
У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ
ПЫЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
БРОНХОЛЁГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Изучено состояние симпатoadреналовой, гипофизарно-кортико-адrenalовой, серотонин- и ГАМКергической стресс-систем у больных профессиональными заболеваниями бронхолегочной системы пылевой этиологии. Методом иммуноферментного анализа и спектрофлюориметрическим методом при пневмокониозе и хроническом пылевом бронхите выявлено повышение содержания стрессорных гормонов кортикотропина, кортизола, адреналина, норадреналина и соединений стресс-лимитирующего действия серотонина, ГАМК. Полученные результаты свидетельствуют об активации стресс-реализующих и повышенном реагировании стресс-лимитирующих систем, наиболее выраженной при пылевом бронхите. При пневмокониозе формируется более напряженное адаптивное состояние организма с начальными признаками истощения защитно-компенсаторных механизмов.

Ключевые слова: хронический пылевой бронхит, кортикотропин, кортизол, адреналин, серотонин, ГАМК.

umns of DOWEX 50W, combination with a method for separation of biogenic amines / F. Carmona, C. Gomes, G. Trolin // Acta Pharmacol. et Toxicol. – 1980. – Vol. 46. – P. 235–240.

V.A. Kapustnyk, O.G. Melnyk, S.A. Stetsenko
STATE OF STRESS-RELEASING AND
STRESS-LIMITING SYSTEMS IN PATIENTS
WITH OCCUPATIONAL DUST DISEASES
OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM

The state of sympathoadrenal, hypophysis-corticoadrenal, serotonin- and GABA-ergic stress-systems in patients with occupational diseases of bronchopulmonary system of dust etiology was studied. Elevation of stress hormones (corticotrophin, cortisol, adrenalin, noradrenalin) and stress-limiting markers (serotonin, GABA) was revealed by immune-enzyme assay and spectrofluorimetric methods in patients with pneumoconiosis and chronic dust bronchitis. These results indicate an activating of stress-releasing and hyperreactivity of stress-limiting systems, mostly expressed in dust bronchitis. Intense adaptive state of an organism with initial signs of exhaustion of defense-compensatory mechanisms develop in pneumoconiosis.

Key words: chronic dust bronchitis, corticotrophin, cortisol, adrenalin, serotonin, GABA.

Поступила 06.07.12

А.М. Кожина, Л.М. Гайчук
Харьковский национальный медицинский университет

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ АНТИОКСИДАНТНОГО И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

С условием большого распространения тревожных расстройств в популяции, их терапия занимает значительное место в современной психиатрии. Препарат Мексиприм® показан в выборе терапии патологической тревоги, так как обладает широким спектром эффективности, сочетанием антиоксидантного и мембранопротекторного действия, быстрого наступления клинического эффекта, не вызывая седации в дозе 250-500 мг 1-2 раза в сутки и хорошей переносимостью.

Проведенное исследование показало высокую эффективность комплексной системы коррекции тревожных расстройств и высокую эффективность препарата Мексиприм® на современном этапе.

Ключевые слова: тревога, адаптация к стрессу, психофармакотерапия, комплексный подход к лечению.

Психическое здоровье и психическое благополучие являются важнейшими составляющими высокого уровня качества жизни, позволяющими человеку считать свою жизнь полноценной, быть активными и творческими членами общества.

Тревожные расстройства (за исключением патологической тревоги с зависимостью от алкоголя и наркотических средств) относятся к наиболее распространенным формам психической патологии. По данным эпидемиологических исследований, на протяжении жизни тревожные состояния развиваются примерно у одной четвертой части популяции, их распространенность в населении составляет от 6 до 13,6%. Симптомы патологической тревоги выявляют у 30-40% больных, обращающихся к врачам общемедицинской практики [4, 5].

ВОЗ сравнивает тревогу и депрессию с эпидемией, охватившей все человечество: тревожно-депрессивные расстройства выходят на первое место в мире как причина потери трудоспособности среди всех заболеваний, обогнав сегодняшних лидеров – инфекционные и сердечно-сосудистые заболевания [1, 6].

Тревога – эмоциональное состояние, проявляющееся чувством внутреннего беспокойства, напряжения, неопределенной опасности, сопровождающееся вегетативными реакциями, имеющее направленность в будущее и содержащее в себе мобилизующий компонент.

В современных условиях общественной нестабильности и социально-экономической перестройки общества тревога становится хроническим явлением, многочисленные стрессовые ситуации могут вызвать тревогу, которая исчезает по мере разрешения проблем или потери их актуальности. Тем не менее, у некоторых людей тревога остается даже после исчезновения психотравмирующей ситуации.

Поскольку тревога является универсальным психофизиологическим феноменом, связанным с адаптацией к стрессу, важно проводить различие между физиологической (адаптационной) и патологической тревогой.

Физиологическая тревога напрямую связана с угрожающей ситуацией, усиливается адекватно ей – в условиях субъективной значимости выбора, при недостаточности информации, в условиях дефицита времени. Она обусловлена внешними факторами, ее продолжительность определяется продолжительностью стрессовой ситуации. Адаптационная тревога, как правило, непродолжительна и не достигает чрезмерной силы, препятствующей деятельности.

Патологическая тревога также может провоцироваться внешними обстоятельствами, однако ее возникновение в большей мере определяется внутренними психологическими и физиологическими причинами. Она проявляется беспочвенным неопределенным волнением, предчувствием опасности, грозящей

катастрофы с ощущением внутреннего напряжения с невозможностью расслабиться, не связана с реальной угрозой и может осознаваться, как беспредметное беспокойство. Ее уровень в значительной мере превышает привычное реагирование, соответствующее социальным, семейным и культуральным стереотипам. В отличие от физиологической, патологическая тревога всегда более продолжительна и выражена, приводит к истощению, а не усилению адаптационных возможностей организма и вызывает нарушение социального и личностного функционирования.

Особое место в медицинской практике занимает так называемая фармакогенная тревога, обусловленная способностью некоторых лекарственных средств при длительном приеме или отмене вызывать или усиливать симптомы тревоги (употребление препаратов щитовидной железы в высоких дозах; прием противоастматических средств (теофиллин); применение симпатомиметиков; длительный прием кортикостероидов в высоких дозах (50 мг или более преднизолона) и их отмена) [2].

В формировании тревожных расстройств лежит многофакторная обусловленность, в которой биологические, социальные и психологические факторы представлены в неразрывном комплексе, определяющим специфику их патогенеза и синдромогенеза.

К пусковым моментам развития тревожных расстройств можно отнести неблагоприятные социально-экономические факторы (безработицу, межнациональные и семейные конфликты, миграционные перемещения, злоупотребление алкоголем), психотравмирующие ситуации (природные катастрофы, террористические акты, аварии, криминальные эпизоды), тяжёлые заболевания (инсульты, черепно-мозговые травмы, артериальная гипертензия, опухоли и др.).

Патогенез тревожных расстройств достаточно сложен. По современным представлениям, развитие тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации – от молекулярного до уровня целостного мозга. Регуляцию процессов адаптации при стрессе и психотравмирующих ситуациях осуществляют: лимбическая система и лимбико-ретикулярный комплекс, гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников, периферические эндокринные железы. Наиболее активно в феномене тревоги участвуют две мозговые лимбические структуры, это – гиппокамп и миндалина. В экспериментальных усло-

виях было доказано, что инактивация рецепторов гистамина типа H₁, расположенных в задней части гипоталамуса повышает уровень серотонина и уменьшает уровень тревоги. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса традиционно отводят ГАМК-ергической системе. В то же время в последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о важной роли в патогенезе тревожности серотониновой дисфункции – гиперактивности серотонинергической системы, а также глутаматной и нейропептидной медиации [3, 7, 8, 9, 10].

В клинической практике тревожные состояния могут наблюдаться как в рамках невротических расстройств в качестве самостоятельных нозологических форм (тревожно-фобические расстройства, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство), в сочетании с депрессивной симптоматикой (тревожно-депрессивные расстройства), так и в рамках психосоматической патологии или в результате воздействия хронического стресса (вне рамок конкретных нозологических форм)

Для клинической картины тревожных расстройств характерны: чувство тревоги, беспокойства, внутреннего напряжения с невозможностью расслабиться, ощущение опасности, навязчивые страхи, раздражительность и нетерпеливость, пониженная самооценка и уровень притязаний, невозможность сконцентрироваться, рассеянность. У подавляющего большинства больных отмечаются нарушения цикла сон-бодрствование (трудности засыпания с частыми пробуждениями и кошмарными сновидениями, а также ранние пробуждения с отсутствием свежести после сна).

Особенностью тревожных расстройств является их сомато-вегетативные проявления: сердечно-сосудистые (нарушения сердечного ритма, кардиалгии, колебания артериального давления, «приливы жара или холода», потливость, гипергидроз); дыхательные (чувство нехватки воздуха, одышка); неврологические (головокружение, головные боли, тремор, парестезии, напряжение и боль в мышцах); абдоминальные (тошнота, сухость во рту, диспепсия, нарушения аппетита) и мочеполовые (учащенное мочеиспускание, снижение либидо, импотенция).

В настоящее время в терапии тревожных расстройств используется комплексный подход, включающий в себя применение антидепрессантов, анксиолитиков, транквилизаторов, а также интенсивные психотерапевтические мероприятия.

Поскольку основной задачей нашего исследования явился подбор оптимальной терапии тре-

вожных расстройств в нашей работе мы провели оценку клинической эффективности препарата Мексиприм® (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Программа наблюдения за клиническим эффектом Мексиприма® выполнена на 63 больных тревожными расстройствами, у 16 больных диагностированы тревожно-фобические расстройства (F40), у 27 - паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога) (F41.0) и у 20 - генерализованное тревожное расстройство (F41.1)

К преимуществам использования Мексиприма® в нашем исследовании следует отнести: широкий спектр эффективности в отношении всех видов тревожных расстройств; сочетание антиоксидантного и мембранопротекторного действия (ингибитор перекисного окисления липидов и дофамина, модулятор мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового)); быстрое наступление клинического эффекта (4-7 дней); создание стабильной концентрации препарата в крови (отсутствие «провалов» и «пиков»); способность селективно уменьшать тревогу, не вызывая седации; отсутствие способности вызывать физическую и психологическую зависимость; назначение один или два раза в сутки, что, минимально обременяя пациента, обеспечивает соблюдение им режима лечения более надежно, чем при многократных приемах; отсутствие рецидивов при однократном пропуске приема препарата.

В ходе проводимой фармакологической терапии применялся Мексиприм® в дозе 250-500 мг 1 – 2 раза в сутки на протяжении от 2 до 6 недель.

Начальный противотревожный эффект препарата достигался на 4-7 день регулярного приема, положительная динамика состояния с достоверной редукцией основных симптомов выявлялась к началу 2-й недели и, вполне отчетливо, в начале 3-й недели терапии.

В целом Мексиприм® оказался эффективен у 87,9% больных, у 68,1% больных отмечалось полное, а у 23,8% частичное купирование тревожных проявлений (рис. 1).

На фоне применения Мексиприма® нами отмечена быстрая редукция тревожной симптоматики, нормализация фона настроения, исчезновение чувства внутреннего напряжения, нормализация фона настроения, стабилизация сомато-вегетативного статуса. Происходило повышение психофизической активности, увеличение уверенности в собственных силах и возможностях, что позволяло расширять контакты с окружающими, возобновить привычный

двигательный режим. Эта особенность терапии Мексипримом® в полной мере соответствовала цели скорейшего купирования тревожных расстройств, позволяла сократить сроки стабилизации состояния.

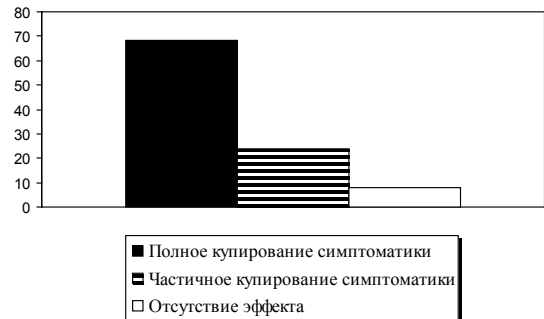


Рис. 1. Эффективность препарата Мексиприм®

Необходимо подчеркнуть благоприятное влияние препарата на когнитивное функционирование с акцентом на положительную динамику функций нейродинамики, внимания и мышления, что имеет важное клиническое значение и способствует успешной психосоциальной адаптации больных.

При оценке динамики показателей по психодиагностическим шкалам тревоги и депрессии на 3 неделе приема Мексиприма® отмечено снижение показателей до 13 и меньше баллов по шкале тревоги Гамильтона, 7 и менее баллов по Больничной шкале тревоги и депрессии, что свидетельствует об отсутствии тревожного эпизода (рис. 2).

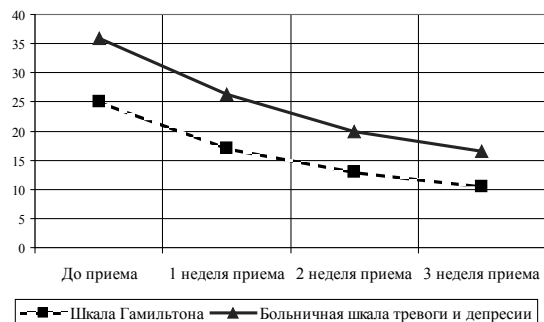


Рис. 2. Динамика показателей психодиагностических шкал на фоне применения препарата Мексиприм®

В результате исследования была выявлена хорошая переносимость препарата, меньшая выраженность и частота побочных эффектов, особенно в отношении высших психических функций. Побочные действия препарата отмечены у 9,7% больных и являлись дозозависимыми. В первые две недели приема

Мексиприма® наиболее частыми побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта является тошнота. Однако ни в одном случае данный факт не повлек за собой отмены препарата. Все остальные случаи побочных эффектов можно считать предсказуемыми (типичными для данного класса препаратов) и, в целом, быстро проходят при продолжении лечения и доступны для быстрой коррекции (рис. 3).

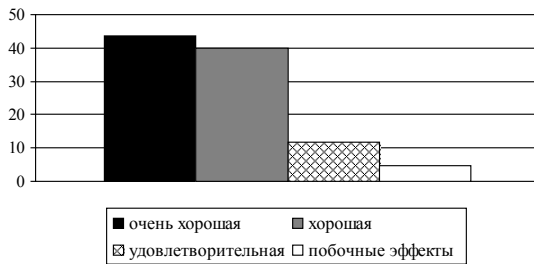


Рис. 3 Переносимость препарата Мексиприм®

Результаты проведенного нами исследования показывают, что для коррекции тревожных расстройств помимо фармакотерапии целесообразно применять комплексные психокоррекционные программы, предусматривающие поэтапное введение психотерапевтических методик в зависимости от личностных особенностей больных и содержательной части психотерапии.

В состав вышеуказанных программ входят следующие психотерапевтические методики. Рациональная психотерапия, направленная на вскрытие патогенетической сути конфликта, определяющего запуск депрессивной реакции, переработку поведенческих стереотипов, нормализацию системы эмоционально-волевого реагирования, изменение системы отношений.

Личностно-ориентированная психотерапия, направленная на формирование адекватного самосознания, раскрытие и переработку внутреннего психологического конфликта и коррекцию неадекватных личностных отношений.

Методы психической саморегуляции, направленные на развитие и усиление процессов саморегуляции, самоконтроля и самообладания, регуляцию нарушений в вегетативной нервной системе, формирование компенсаторных механизмов.

Проведенное катamnестическое исследование показало высокую эффективность предлагаемой комплексной системы коррекции тревожных расстройств.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность применения препарата Мексиприм® в терапии тревожных расстройств на современном этапе.

Литература

1. Аведисова А.С. Тревожные расстройства // В кн: Александровский Ю.А. «Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение» - М: ГЭОТАР. МЕД - 2004 - С. 66 - 73.
2. Астапова В.М. Тревога и тревожность // СПб.: Питер - 2001 - С. 5-6, 143-156.
3. Кребс М.А. Нейробиология тревоги // Научная информация - 2000 - С. 1 - 4.
4. Левада О.А. Пациент с депрессией и симптомами тревоги: вопросы дифференциальной диагностики и терапии // Нейронews. - 2010. - 2 (21) - С. 18 - 24.
5. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні (інформаційно-аналітичний огляд за 2000 - 2009 р.) // Київ - Харків - 2010 - 160 с.
6. Маляров С.А. Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства // Нейронews. - 2010. - 2 (21). - 4 - 7.
7. Bittner A, Goodwin RD, Wittchen HU, et al. What characteristics of primary anxiety disorders predict subsequent major depressive disorder? // Clin. Psychiatry. - 2004. - 65 (5) - P. 618-626
8. Fricchione G. Generalized anxiety disorder // New Engl J Med. - 2004. - 351 (7) - P. 675-682.
9. Rouillon F. Depression comorbid with anxiety or medical illness: The role of paroxetine // Int J Psychiat Clin Practice. - 2001. - Vol. 5. - P. 3-10.
10. Toni C. et al. A prospective naturalistic study of 326 panicagorafobic patients treated with antidepressants // Pharmacopsychiatry. - 2000. - Vol. 33 (4). - P. 121-131.

А.М. Кожина, Л.М. Гайчук
**НОВІ МОЖЛИВОСТІ
 В ТЕРАПІЇ ТРИВОЖНИХ
 РОЗЛАДІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
 ПРЕПАРАТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ
 ТА МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ**

З умовою великого поширення тривожних розладів у популяції, їх терапія займає значне місце в сучасній психіатрії.

Препарат Мексипрін® показаний у виборі терапії патологічної тривоги, оскільки володіє широким спектром ефективності, поєднанням антиоксидантного та мембранопротекторної дії, швидкого настання клінічного ефекту, не викликаючи седації у дозі 250-500 mg 1-2 рази на добу і доброю переносимістю.

Проведене дослідження показало високу ефективність комплексної системи корекції тривожних розладів і високу ефективність препарату Мексипрін® на сучасному етапі.

Ключові слова: тривога, адаптація до стресу, психофармакотерапія, комплексний підхід до лікування.

A.M. Kozhina, L.M. Gaychuk
**NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT
 OF ANXIETY DISORDERS WITH THE USE
 OF MEDICINES WITH ANTIOXIDANT
 ACTIVITY AND MEMBRANOPROTECTIVE
 EFFECT**

With the condition of a large spread of anxiety disorders in the population, their therapy is important in contemporary psychiatry.

Drug Meksiprim® is indicated in the treatment of pathological anxiety choice, since it has a wide range of performance, a combination of membrane and antioxidant action, rapid onset of clinical effect without causing sedation dose of 250-500 mg 1-2 times a day and well tolerated.

The study showed the high efficiency of the integrated system of correction of anxiety disorders and high efficacy Meksiprim® at present.

Keywords: anxiety, adaptation to stress, psychopharmacotherapy, a comprehensive approach to treatment.

Поступила 13.11.12

УДК:612.015

В.И. Коростий
Харьковский национальный медицинский университет

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБЕНЗОДАЗЕПИНОВЫХ АНКСИОЛИТИКОВ
 В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ
 ПРИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Непсихотические психические расстройства играют значительную роль у больных с психосоматическими заболеваниями, так как снижают качество жизни и работоспособность. Среди психофармакотерапии традиционно на передний план выходят препараты группы транквилизаторов, так как тревожные расстройства доминируют у пациентов с психосоматической патологией.

На современном этапе развития психофармакологии, с учетом побочного действия и ограниченности в применении, препараты небензодиазепинового ряда занимают лидирующее место в назначении, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Применение Афобазола полностью отвечает требованиям безопасности психофармакотерапии и является необходимым сопровождением для психотерапевтической и медико-психологической реабилитации.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, небензодиазепиновые транквилизаторы, психотерапия, медико-психологическая реабилитация.

Своевременная диагностика и лечение непсихотических психических расстройств (НППР) при психосоматических заболеваниях имеет наибольшее значение у больных молодого возраста в связи с возможным устранением существенной неблагоприятной роли психических

расстройств в снижении качества жизни и работоспособности пациентов, патогенетического влияния на дальнейшее течение психосоматических заболеваний [1, 2, 3, 4].

Пациенты с психическими нарушениями тревожного и депрессивного регистров в пер-

вую очередь нуждаются в психотерапевтической коррекции эмоционального состояния. Однако данные исследований эффективности различных методов психотерапии при психосоматической патологии противоречивы, в части из них отмечаются существенные трудности в установлении терапевтического контакта, выборе методов и меньшая, чем у пациентов с невротической патологией, эффективность традиционных психотерапевтических подходов [2, 5, 6].

По данным эпидемиологических исследований, на протяжении жизни тревожные состояния развиваются примерно у одной четвертой части популяции, их распространенность в населении составляет от 6 до 13,6%. Симптомы патологической тревоги выявляют у 30-40% больных, обращающихся к врачам общей медицинской практики [1, 3, 7, 8]. Высокая частота тревожных расстройств наряду с их значимым неблагоприятным влиянием на течение и прогноз коморбидных соматических заболеваний, а также качество жизни пациентов, страдающих сочетанной тревожной и соматической патологией, объясняет высокую потребность проведения анксиолитической терапии у данного контингента больных [9, 12, 13].

По современным представлениям о патогенезе тревожных расстройств, развитие тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации – от молекулярного до уровня целостного мозга. Регуляцию процессов адаптации при стрессе и психотравмирующих ситуациях осуществляют: лимбическая система и лимбико-ретикулярный комплекс, гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников, периферические эндокринные железы. Наиболее активно в феномене тревоги участвуют две мозговые лимбические структуры, это – гиппокамп и миндалина. В экспериментальных условиях было доказано, что инактивация рецепторов гистамина типа H₁, расположенных в задней части гипоталамуса повышает уровень серотонина и уменьшает уровень тревоги. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса традиционно отводят ГАМК-ергической системе. В то же время в последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о важной роли в патогенезе тревожности серотониновой дисфункции – гиперактивности серотонинергической системы, а также глутаматной и нейропептидной медиации [2, 7, 10, 11].

В клинической практике тревожные состо-

яния могут наблюдаться как в рамках невротических расстройств в качестве самостоятельных нозологических форм (тревожно-фобические расстройства, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство), в сочетании с депрессивной симптоматикой (тревожно-депрессивные расстройства), так и в рамках психосоматической патологии или в результате воздействия хронического стресса.

В настоящее время в терапии тревожных расстройств используется комплексный подход, включающий в себя применение фармакотерапии и психотерапии, а также психообразовательные мероприятия [4, 8, 10].

Среди психотропных средств для лечения тревожных расстройств транквилизаторы являются наиболее широко применяемыми в условиях как стационарного, так и амбулаторного лечения. Сфера их использования выходит далеко за рамки психиатрии, охватывая многие соматические заболевания, неврологию, хирургию, анестезиологию (премедикация, атаральгезия), онкологию, дерматологию, геронтологию, педиатрию, акушерство и гинекологию, наркологию (для купирования алкогольной абстиненции), ряд других областей медицины. Эти препараты применяются также практически здоровыми людьми для снятия отрицательных последствий эмоционального стресса. Как указывает В. И. Бородин, от 10 до 15% всего населения в различных странах мира раз в год получают рецепты на тот или иной транквилизатор [3]. Особенно часто назначаются бензодиазепины, которые длительно принимает их около 2% населения [1].

С учетом вышесказанного в настоящее время в психофармакологии приоритетное значение придается именно безопасности лечения, акцентируется внимание на важности сопоставления клинической эффективности (польза от лечения) и нежелательного, побочного действия или переносимости препаратов (риск лечения) [1, 2, 10, 11].

Большинство ранних классификаций транквилизаторов основано на особенностях их химического строения, продолжительности действия, клинического применения.

Так, по числу препаратов лидируют производные бензодиазепина, среди которых выделяют препараты длительного действия (например, диазепам, феназепам, циназепам, нитразепам, флунитразепам), средней длительности действия (хлордiazепоксид, лоразепам, нозепам, алпразолам и др.) и короткого действия (мидазолам, триазолам). К производным дифенилметана относится бенактизин (амизил), к производным 3-метоксибензойной

кислоты – триоксазин, к эфирам замещенного пропандиола – мепробамат, к производным хинуклидина – оксипидин, к производным азаспиродекандиона – буспирон.

Традиционно выделяются так называемые «дневные транквилизаторы», у которых преобладает собственно анксиолитическое действие и минимально выражены седативный, снотворный, миорелаксанта́ные эффекты – Мезапам (Рудотель), Триоксазин, Тофизолам (Грандаксин); анксиолитическое действие преобладает и у Гидазепама, Тофизопама, Дикалий хлоразепама (Сранксена). Эти препараты можно назначать амбулаторно в дневное время.

Подобный подход к классификации, однако, не учитывает механизм действия транквилизаторов, который особенно важен как для понимания фармакодинамики и сущности побочного действия, так и для определения основных направлений разработки нового поколения препаратов. Прогрессивные классификации анксиолитиков на основе механизма действия начинают появляться не только в научных публикациях, но и в последних изданиях учебной литературы по фармакологии. В частности, проф. Д.А. Харкевич [11] классифицирует важнейшие транквилизаторы на агонисты бензодиазепиновых рецепторов (Диазепам, Феназепам и др.), агонисты серотониновых рецепторов (Буспирон) и препараты разного типа действия (Амизил и др.). Среди последних привлекает внимание группа лекарственных средств, являющихся мембранными модуляторами ГАМКА-бензодиазепинового рецепторного комплекса (Афобазол, Мексидол, Ладастен, Тофизолам).

По данным С.Б. Середина [4, 10], в клинических исследованиях установлено, что у астеничных пациентов с неврозами наблюдается транквило-активирующее, а у стеничных – транквило-седативное действие бензодиазепинов. У здоровых добровольцев с высокой результативностью операторской деятельности в эмоционально-стрессовой обстановке бензодиазепины вызывают седацию, а в случае дезорганизующего влияния стресса – повышение показателей деятельности. Зависимость эффекта от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции имеет место у Афобазола.

В целом, транквилизаторы, в отличие от других психотропных средств (нейролептики, антидепрессанты), характеризуются отсутствием тяжелых побочных эффектов и хорошей переносимостью. В.И. Бородин [3] выделяет следующие основные побочные эффекты, встречающиеся при использовании транквилизаторов:

- гиперседация – дозозависимая дневная сонли-

вость, снижение уровня бодрствования, нарушение координации внимания, забывчивость и др.;

- миорелаксация – расслабление скелетной мускулатуры, проявляющееся общей слабостью, слабостью в отдельных группах мышц;
- «поведенческая токсичность» – легкое нарушение когнитивных функций и психомоторных навыков, проявляющееся даже в малых дозах и выявляемое при нейропсихологическом тестировании;
- «парадоксальные» реакции – усиление агрессивности и ажитации (возбужденное состояние), нарушения сна, обычно проходящие самопроизвольно или после снижения дозы;
- психическая и физическая зависимость, возникающая при длительном применении (6–12 месяцев непрерывно), проявления которой напоминают невротическую тревогу.

Указанные побочные эффекты определяют необходимость разработки новых подходов к лечению тревожных расстройств с использованием фармакологических средств нового поколения [5, 10]. В этом отношении привлекает внимание применение Афобазола.

Целью данного исследования было разработать принципы комплексной патогенетически обоснованной терапии тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях.

Поскольку одной из задач исследования явился подбор оптимальной анксиолитической терапии в комплексном лечении тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях в нашей работе мы провели оценку клинической эффективности препарата Афобазол.

Афобазол не является агонистом бензодиазепинового рецептора, что является инновационной составляющей его механизма действия. В то же время он препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе, наблюдаемых при формировании тревоги и эмоционально-стрессовых реакций и приводящих к снижению доступности бензодиазепинового рецепторного участка к соответствующему лиганду.

Афобазол обладает сочетанием отчетливого анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств. Анксиолитическое действие Афобазола не сопровождается гипноседативными эффектами (седативное действие выявляется у Афобазола в дозах, в 40-50 раз превышающих ED50 для анксиолитического действия). У препарата отсутствуют миорелаксанта́ные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формирует-

ся лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены, что позволяет отнести этот препарат к безрецептурным средствам.

Исследование клинического эффекта Афобазола проводилось у 73 больных с психосоматическими заболеваниями, 30 пациентов группы сравнения получали Гидазепам, 30 пациентов, получавших только психотерапевтическое лечение, составили группу контроля.

Непсихотические эмоциональные расстройства тревожно-депрессивного спектра среди других психических расстройств у больных с психосоматическими заболеваниями в среднем наблюдались в 67,6% случаев. Распределение тревожных расстройств по диагнозам у больных бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и язвенной болезнью представлено на рис. 1.

отмены.

В ходе проводимой фармакологической терапии применялся Афобазол в дозе 10-20 мг 3 раза в сутки на протяжении 6 недель.

Начальный противотревожный эффект препарата достигался на 2-3 день регулярного приема, положительная динамика состояния с достоверной редуцией основных симптомов выявлялась к началу 2-й недели и, вполне отчетливо, в начале 3-й недели терапии.

В целом Афобазол оказался эффективен у 87,9% больных, у 68,1% больных отмечалось полное, а у 23,8% частичное купирование тревожных проявлений.

На фоне применения Афобазола нами отмечена быстрая редуция тревожной симптоматики, нормализация фона настроения, исчезновение чувства внутреннего напряжения,

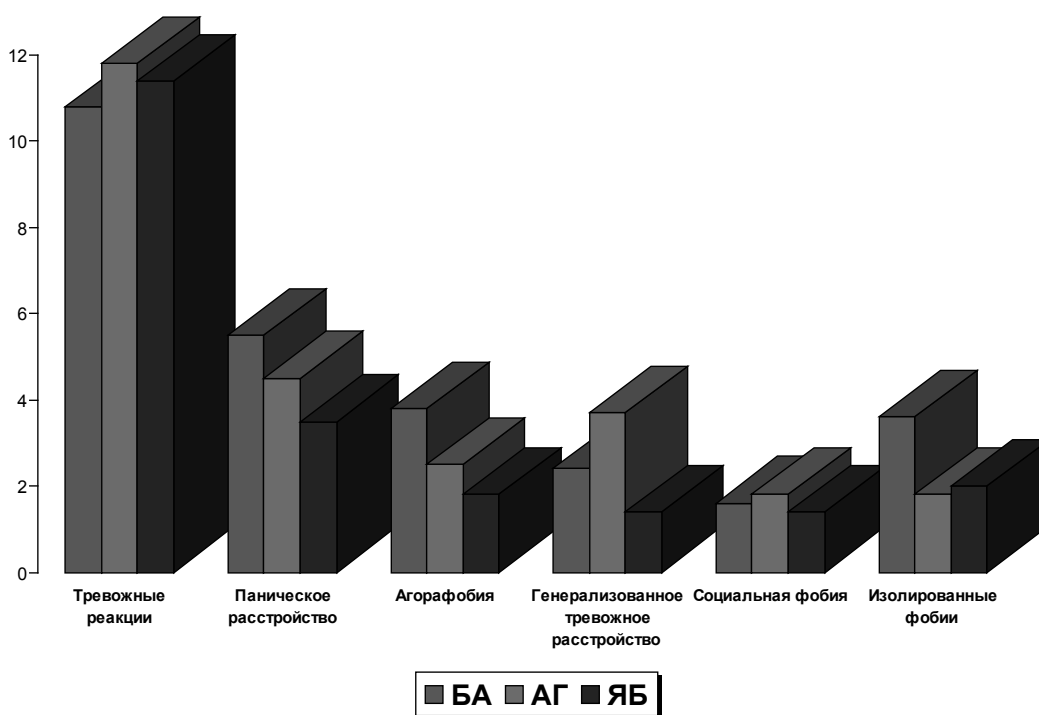


Рис. 1. Распределение тревожных расстройств по диагнозам у больных бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и язвенной болезнью

К преимуществам использования Афобазола в нашем исследовании следует отнести: широкий спектр эффективности в отношении всех видов тревожных расстройств; быстрое наступление клинического эффекта (4-7 дней); способность селективно уменьшать тревогу, не вызывая седации; отсутствие способности вызывать физическую и психологическую зависимость; отсутствие рецидивов при однократном пропуске приема препарата, сохранение анксиолитического действия после прекращения приема препарата, и как следствие, отсутствие синдрома

нормализация фона настроения, стабилизация сомато-вегетативного статуса. Происходило повышение психофизической активности, увеличение уверенности в собственных силах и возможностях, что позволяло расширять контакты с окружающими, возобновить привычный двигательный режим. Эта особенность терапии Афобазолом в полной мере соответствовала цели скорейшего купирования тревожных расстройств, позволяла сократить сроки стабилизации состояния.

Необходимо подчеркнуть благоприятное

влияние препарата на когнитивное функционирование с акцентом на положительную динамику функций нейродинамики, внимания и мышления, что имеет важное клиническое значение и способствует успешной психосоциальной адаптации больных.

При оценке динамики показателей по психодиагностическим шкалам тревоги и депрессии на 3 неделе приема Афобазола отмечено снижение показателей до 13 и меньше баллов по шкале тревоги Гамильтона, что соответствует редукции тревожной симптоматики (рис. 2, 3).

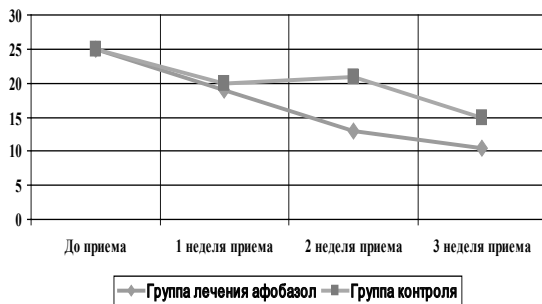


Рис. 2 Динаміка показателів шкали тривоги Гамильтона на фоні застосування Афобазола і в групі контролю

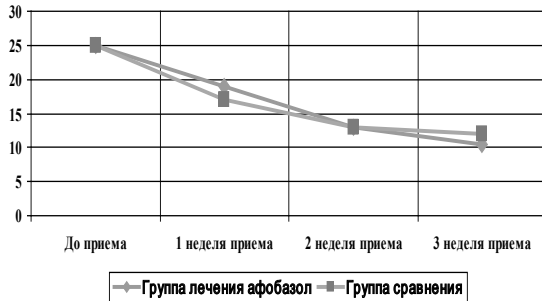


Рис. 3 Динаміка показателів шкали тривоги Гамильтона на фоні застосування Афобазола і в групі порівняння

В результаті дослідження була виявлена хороша переносимість препарату, менша вираженість і частота побічних ефектів, особливо в стосунку до вищих психічних функцій. Побічні дії препарату відзначені у 9,7% хворих і являлись дозозалежними. В перші дві тижні прийому Афобазола найбільш частими побічними явленнями зі сторони шлунково-кишкового тракту є тошнота. Однак ні в одному випадку цей факт не повів за собою відміну препарату. Всі інші випадки побічних ефектів можна вважати передбачуваними (типичними для даного класу препаратів) і, в цілому,

швидко проходять при продовженні лікування і доступні для швидкої корекції.

Результати проведених нами досліджень показали, що для корекції тривожних розстройств крім фармакотерапії цілорозумно застосовувати комплексні психокорекційні програми, передбачаючі поетапне введення психотерапевтичних методик в залежності від особливостей хворих і змістової частини психотерапії, в поєднанні з психоедукаційними програмами в межах системи лікування і реабілітації хворих з психосоматичними захворюваннями (рис. 4).



Рис. 4. Принципи побудови системи лікування і реабілітації хворих з психосоматичними захворюваннями

В склад вищевказаних програм входять наступні психотерапевтичні методики: Когнітивно-біхевіоральна, інтерперсональна, сімейна і проблемно-розв'язуюча психотерапія (рис. 5).



Рис. 5. Комплекс психотерапевтичних заходів в системі лікування хворих з психосоматичними захворюваннями

Невід'ємною складовою сучасної комплексної терапії психосоматичних захворювань є використання психоедукаційних програм.

Психоедукація (psychoeducation) - поетапно здійснювана система психотерапевтичних впливів, передбачаючих інформувати пацієнта і його родичів про психічні розстройств

и их обучение методам совладения со специфическими проблемами, обусловленными проявлениями заболевания.

Нами в рамках работы кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета как научно – методического центра МЗ Украины по вопросам психообразования проводится постоянно действующая «Школа психосоматического больного», в основе которой лежит интегративная модель психообразования включающая в себя комплексную бифокальную (ориентированная как на пациента, так и на членов его семьи) поэтапно осуществляемую систему информационных, психокоррекционных и психосоциальных воздействий.

Проведенное катamnестическое исследование показало высокую эффективность предлагаемой комплексной системы коррекции тревожных расстройств. При катamnестическом наблюдении при повторном исследовании через 12 месяцев в основной группе отмечено достоверное улучшение показателей по шкале HARS до уровня нормы (с $22,5 \pm 0,8$ до $12,6 \pm 0,6$) ($p < 0,01$), У пациентов ГК динамика по рассматриваемым параметрам отличалась от ГД. По шкале HARS улучшение показателей от $21,5 \pm 0,8$ до $17,6 \pm 0,6$) ($p > 0,05$). Частота рецидивов ПСЗ с госпитализацией у пациентов основной группы на 12,5% меньше, чем у пациентов группы контроля ($p < 0,01$). Таким образом, для нормализации психического статуса и благоприятного отдаленного прогноза существенную положительную роль оказывает реализация системы лечения и реабилитации пациентов психосоматическими заболеваниями и тревожными расстройствами, включающая анксиолитическую психофармакотерапию, психотерапию и медико-психологическую реабилитацию.

Выводы

1. При лечении тревожных расстройств у больных с психосоматическими заболеваниями используются принципы комплексности, индивидуальности, комбинированности, стадийности в структуре системы лечения и реабилитации, включающей анксиолитическую психофармакотерапию, психотерапию и медико-психологическую реабилитацию.
2. Фармакотерапевтическое сопровождение психотерапии должно обеспечивать снижение уровня тревоги с минимальными проявлениями побочных эффектов, межлекарственных взаимодействий.
3. Применение афобазола при лечении тревожных расстройств у больных психосоматическими заболеваниями в полной мере соответствует требованиям к безопасности

и переносимости и показывает достаточный эффект в рамках системы лечения и реабилитации больных с психосоматическими расстройствами.

Литература:

1. Аведисова А.С. Тревожные расстройства // В кн: Александровский Ю.А. «Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение» - М: ГЭОТАР. МЕД – 2004 - С. 66 - 73.
2. Астапова В.М. Тревога и тревожность // СПб.: Питер – 2001 – С. 5-6, 143-156.
3. Бородин В. И. Побочные эффекты транквилизаторов и их роль в пограничной психиатрии // Психиатр. и психофармакол. – 2000. – № 3. – С. 72–74.
4. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Перспективы поиска анксиолитиков // Эксперим. и клин. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 4–17.
5. Краснов В.Н., Вельтищев Д.Ю., Немцов А.В., Ивушкин А.А. Применение афобазола в лечении тревожных расстройств // *Нейронews* – 2012. – №7 (42)/ – С.61-65.
6. Кребс М.А. Нейробиология тревоги // Научная информация – 2000 – С. 1-4.
7. Левада О.А. Пациент с депрессией и симптомами тревоги: вопросы дифференциальной диагностики и терапии // *Нейронews* № 2 (21) – 2010.
8. Марута Н.О. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні / Н.О Марута // *Нейро News* психоневрология и нейропсихиатрия. – 2010. – №5 (24). – С. 83-90.
9. Михайлов Б.В. Проблема оценки эффективности и качества оказания психотерапевтической помощи / Б.В. Михайлов // *Український вісник психоневрології*. – 2010. – Т 18. – В 3 (64). – С. 137-138.
10. Середенин С.Б. Фармакогенетические проблемы анксиоселективности // 3-я международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». – Суздаль, 2001. – С. 133.
11. Харкевич Д. А. Фармакология. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – С. 225–229.
12. Яничак Ф. Дж., Дэвис Д. М., Прескорн Ш. Х., Айд мл. Ф. Дж. Принципы и практика психофармакотерапии. – К., 1999. – 728 с.
13. Fricchione G. Generalized anxiety disorder // *New Engl J Med* - № 351 (7) – 2004 - P. 675-682.
14. Rouillon F. Depression comorbid with anxiety or medical illness: The role of paroxetine // *Int J Psychiat Clin Practice*. – 2001. – Vol. 5. – P. 3-10.

V.I. Korostiy

**ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕБЕНЗОДІАЗЕПІНОВИХ
АНКСІОЛІТИКІВ В КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ
ПСИХОСОМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**

Непсихотичні психічні розлади відіграють значну роль у хворих з психосоматичними захворюваннями, тому що знижують якість життя і працездатність. Серед засобів психофармакотерапії традиційно на передній план виходять препарати групи транквілізаторів, так як тривожні розлади домінують у пацієнтів з психосоматичною патологією.

На сучасному етапі розвитку психофармакології, з урахуванням побічної дії та обмеженості в застосуванні, препарати небензодіазепінового ряду займають лідируюче місце в призначенні, як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах.

Застосування Афобазолу повністю відповідає вимогам безпеки психофармакотерапії і є необхідним супроводом для психотерапевтичної і медико-психологічної реабілітації.

Ключові слова: психосоматичні розлади, небензодіазепінові транквілізатори, психотерапія, медико-психологічна реабілітація.

V.I. Korostiy

**EFFICIENCY OF NONBENZODIAZEPIN
ANXIOLYTICS IN COMPLEX
TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS
IN PSYCHOSOMATIC DISEASES**

Nonpsychotic mental disorders play a significant role in young patients, since it reduces the quality of life and performance. Preparations of group of tranquilizers traditionally come to the forefront of psychopharmacology, because anxiety disorders predominate in patients with psychosomatic diseases.

At the present stage of development of psychopharmacology, including side effects and limited in application, nonbenzodiazepin medications occupy the leading position in the appointment, both in outpatient and inpatient.

Afobazole application meets the requirements of safety and pharmacotherapy is a necessary accompaniment for psychotherapeutic and medical and psychological rehabilitation.

Key words: psychosomatic disorders, nonbenzodiazepin tranquilizers, psychotherapy, medical and psychological rehabilitation.

Поступила 13.11.12

УДК 616.895.7/.8-008-42-055.2-036-085

В.М. Синайко, Л.Д. Коровина

Харьковский национальный медицинский университет

**КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ОБОСТРЕНИЙ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ У ЖЕНЩИН
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ КОМПЛАЙЕНСА**

Обследовано 106 женщин, страдающих параноидной шизофренией и находящихся на стационарном лечении в психиатрических отделениях больницы. Установлена взаимосвязь между выраженностью и характером ведущего психопатологического синдрома и величиной комплайенса. Больные, более склонные к терапии, имели менее выраженную негативную симптоматику, при обострении у них доминировали продуктивные симптомы, отражавшие остроту процесса. Пациентки со средним показателем комплайенса при обострении демонстрировали меньшую остроту и динамику психопатологического процесса, относительно менее благоприятное течение заболевания и более выраженные негативные расстройства, особенно апатического типа. Больные с наименьшим комплайенсом имели стойкие дефицитарные расстройства, наиболее неблагоприятное течение заболевания, а характер положительной симптоматики отражал стойкость и тяжесть процесса.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, психопатологический синдром, нозоморфоз, динамика заболевания, комплайенс.

Для классического понимания шизофрении как хронического прогрессирующего психического заболевания требуется тщательная оценка

её клинических проявлений, к которым традиционно относят продуктивные и дефицитарные симптомы. Дефицитарные, облигатные, симп-

томы включают аутизм, снижение энергетического потенциала, расщепление мышления и взаимосвязей между психическими процессами. В дальнейшем они формируют специфический дефект. Со второй половины XX в. многие исследователи стали выделять так называемые вторичные дефицитарные симптомы. Они представляют собой продукт лекарственного патоморфоза, а именно последствия применения типичных нейролептиков, их излишнего седативного действия [1–4]. Продуктивные, факультативные, симптомы позволяют определить принадлежность к той либо иной форме шизофрении, отражают остроту и тяжесть заболевания, компенсаторные механизмы. В большинстве случаев они отражают нозоморфоз и возможность социальной адаптации. Редукция проявлений шизофрении, степень и длительность ремиссии в немалой степени обусловлены качеством проводимого лечения данного заболевания, что, в свою очередь, во многом связано с приверженностью пациентов терапии, их комплаентностью [5].

Целью данного исследования было проследить динамику заболевания и характер обострений параноидной шизофрении в зависимости от величины комплаенса больных.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 106 женщин, страдающих параноидной шизофренией и находящихся на стационарном лечении в психиатрических отделениях ХОКПБ № 3.

Для решения поставленной цели были использованы следующие методы: клиничко-психопатологический, анамнестический, методика PANSS [6], метод прогнозирования медикаментозного комплаенса [7].

Результаты. При анализе полученной информации с помощью клиничко-психопатологического метода у обследуемых были выявлены в период обострения следующие ведущие психопатологические синдромы: галлюцинаторно-параноидный, онейроидный, галлюцинаторно-параноидный с онейроидными включениями, параноидный, апатико-абулический.

Результаты исследования приверженности к терапии методом прогнозирования медикаментозного комплаенса свидетельствуют о том, что у избранного контингента данный показатель неравнозначен. По величине комплаенса все пациентки были разделены на три группы: 1-я – больные с относительно низким комплаенсом, в среднем ($22,0 \pm 2,0$) балла – 34 чел.; 2-я (промежуточная) – с уровнем комплаенса в среднем ($29,9 \pm 2,6$) балла – 36 чел.; 3-я – с относительно высоким комплаенсом, в среднем ($32,4 \pm 2,4$) балла – 36 чел.

Больные с низким уровнем комплаенса (1-я группа) в период обострения выявляли стойкий галлюцинаторно-параноидный синдром со значительной погруженностью в психопатологические переживания и крайне формальным контактом, онейроидный синдром и галлюцинаторно-параноидный синдром с онейроидными включениями.

Данное положение демонстрирует клинический пример: больная С., 43 года. На фоне субступорозного (резко сниженная самостоятельная двигательная активность, но сохранённая возможность пассивного передвижения с помощью медицинского персонала, застывшее выражение ужаса на лице) состояния эффекторно-волевой сферы, понимая, что находится в отделении больницы, видела себя четвертующей знакомых ей людей. Она описывала данное состояние, как состояние одновременного нахождения в двух местах, сравнивая его со стоянием в дверном проёме между двумя различными помещениями, уточняя, что её тело было в больнице, а мысли перемещались в иное пространство либо находились одновременно в двух местах. По выходе из этого состояния доминировали явления амбивалентности, проявляемые в чувстве вины за «содеянное», при этом больная понимала, что всё происходило в её «мыслях».

У большинства больных 1-й группы длительность заболевания на момент включения в исследование составила 10 лет и более, в среднем 11,1 года. Дебют заболевания отмечался в среднем в 26,2 года. Больные имели максимальное по сравнению с пациентами, включенными в другие группы, число госпитализаций (в среднем 2,4 раза в год). Показатель инвалидизации у них значительно превышал таковой в двух других группах и составлял 73%. В период ремиссии больные прекращали приём препаратов, рекомендованных врачом спустя 2–3 недели, в среднем через 18,4 дня после выписки из стационара.

Уровень социальной поддержки, как моральной, так и материальной, со стороны ближайшего окружения у пациенток данной группы также был низким. Ни одна из них не имела одного конкретного человека, обеспечивающего уход, поддержку, помогающего социальной адаптации.

В период ремиссии у больных доминировали параноидные идеи, в большинстве случаев сниженной актуализации и с редуцированными обманами восприятия, у всех больных более или менее выраженным присутствовал параноидный тип специфического дефекта.

Больные со средним уровнем комплаенса (2-я группа) демонстрировали галлюцинаторно-параноидный синдром, сопровождавшийся

бедностью аффекта, а в некоторых случаях апатией с пассивной подчиняемостью. Они ощущали не классифицируемые по принадлежности вербальные псевдогаллюцинации комментирующего и императивного характера, формировавшие вторичные параноидные идеи воздействия и преследования. При довольно сильно выраженном снижении силы эмоциональных реакций, которые у 5 больных доходили до степени апатии, они требовали интенсивного лечения, мотивируя это субъективной тяжестью состояния.

У части больных данной группы в период клинически выраженного обострения ведущим был параноидный синдром с идеями воздействия и редкими сильными вспышками психомоторного возбуждения на фоне эмоционального обеднения и апатических нарушений (апатический, астено-апатический, апатико-абулический синдромы) значительную часть времени.

Данное положение демонстрирует клинический пример. Больная К., 38 лет, высказывала отрывочные идеи воздействия на свой головной мозг (большую часть которых диссимилировала) посредством специальной лабораторной аппаратуры. В состоянии психомоторного возбуждения выкрикивала, что она поняла, где спрятаны в отделении приборы и что необходимо срочно спасти всех больных. После купирования возбуждения пыталась рационализировать своё поведение тем, что данные мысли ей пришли в голову потому, что в отделении находится много больных.

У больных 2-й группы шизофрения манифестировала в среднем в возрасте 25,3 лет, длительность заболевания у большинства из них составила 10 лет и более, в среднем 11,1 года. Больные относительно реже, чем пациентки 1-й группы, нуждались в госпитализации. Этот показатель составил в среднем 1,1 раза в год. Показатель инвалидизации в этой группе значительно превышал таковой в 3-й группе, но был ниже, чем в 1-й, и составил 68%. В период ремиссии больные не прекращали приём препаратов в большинстве случаев, снижали дозировки и регулярность приёма. Уровень социальной поддержки со стороны ближайших родственников у пациенток данной группы был достаточным. У 6 больных присутствовал конкретный человек, чаще муж или один из детей, обеспечивающий уход, способствующий социальной адаптации, но в основном посредством использования подчиняемости больных.

В период ремиссии у больных доминировали параноидные идеи, в большинстве случаев сниженной актуализации и с редуцированными обманами восприятия, у части больных при-

существовал апатико-абулический тип специфического дефекта, у части – чёткая тенденция к его формированию.

Больные с относительно высоким уровнем комплайенса (3-я группа) демонстрировали различные варианты острого галлюцинаторно-параноидного синдрома. Галлюцинаторный компонент был представлен галлюцинозом в более чем одном анализаторе. Вербальные псевдогаллюцинации комментирующего и угрожающего характера сочетались с истинными зрительными обманами восприятия, представленными яркими цветными видениями. Обманы восприятия в большинстве случаев способствовали развитию вторичной параноидной симптоматики.

Так, больная М., 37 лет, испытывала обманы восприятия, вербальные псевдогаллюцинации в виде голосов, которые обсуждали её действия, а спустя несколько дней обвиняли в непристойном поведении. С целью «убедить» больную голоса стали показывать больной разоблачающие картины её неправильного поведения. Данные явления сформировали острые параноидные идеи греховности и «грядущего возмездия».

Явления вербального псевдогаллюциноза в ряде случаев были представлены изолированно. Доминировали множественные «голоса» комментирующего характера, которые во всех случаях отождествлялись с людьми, чаще мужского пола (74%), с которыми больные сталкивались в реальной жизни, либо это была совокупность черт разных реальных людей, синтезированных с представлениями больных о типовых социальных ролях.

Больная У., 46 лет, ощущала множественные голоса, сформировавшиеся в собирательный образ двух людей, которых она отождествляла с сотрудниками по работе. Голоса больная воспринимала как мужские, относила их к руководящему составу предприятия, несмотря на то, что на месте её работы были только женщины. Обманы восприятия комментировали её работу и объясняли, в чём причина её промахов и трудностей на рабочем месте. На вопрос о том, как она оценивает факт принадлежности их к мужскому полу при наличии женского коллектива на работе, больная ответила, что руководящий состав – мужчины, хотя она их никогда не видела в реальной жизни. Данные обманы восприятия сформировали у больной идеи воздействия с последующей тенденцией к агрессии, не достигшей уровня невербальной.

Дефицитарная симптоматика у выбранного контингента была представлена в различном объёме. Большинство больных демонстрировали патологию мышления, эмоциональной, эффекторно-волевой сфер, что является

характерным для шизофрении.

У большинства больных 3-й группы стаж заболевания составлял 10 лет и более. Средняя длительность заболевания составила 10,8 года. Дебют заболевания приходился в среднем на 19,7 года. Больные имели минимальное по сравнению с остальным контингентом число госпитализаций. Этот показатель составил в среднем 0,7 раза в год. Показатель инвалидизации у них был значительно ниже, чем в двух других группах, и составлял 21%. В период ремиссии больные принимали рекомендованные препараты, но спустя время их комплаентность снижалась, что они объясняли развитием нейроэндокринных побочных эффектов, в частности быстрым набором веса. За 1–1,5 месяца (в среднем 1,35) до последующей госпитализации больные прекращали приём рекомендованной терапии антипсихотиками.

Социальная поддержка у больных данной группы была достаточно высокой со стороны ближайшего окружения, но они стремились либо уйти от неё, либо максимально сократить, мотивируя возникающей фиксацией на факте госпитализации и осознания себя как неполноценного и опасного для других человека. Данные явления часто находили подтверждение со стороны друзей.

В период ремиссии у больных с высоким комплаенсом доминировали явления эмоционального уплощения, без наличия параноидной симптоматики (у 4-х больных присутствовали потерявшие актуальность редуцированные бредовые идеи) и обманов восприятия, у всех больных более или менее выраженной была тенденция к формированию дефекта.

Темп мышления был ненарушенным (54%), ускоренным (12%), замедленным (34%). Продуктивность мышления была снижена в основном за счёт аморфности. Данный симптом у некоторых больных был незначительной выраженности: единичные соскальзывания, только при длительной беседе прослеживались разноплановость и субъективные личностно значимые ассоциации (не достигающие степени конфабуляции).

У больных 1-й группы было грубо аморфное, расплывчатое мышление, которое без значимого давления со стороны выявляло обилие резонёрства, паралогий, примитивности и конкретности (с низким уровнем фантазирования и воображения), стереотипии, субъективизма. Понятийный аппарат страдал чаще из-за расширения понятий, в единичных случаях был представлен псевдопонятиями и разорванностью мышления. Суждения выявляли соскальзывания в спонтанных случаях, в отличие от больных

2-й и 3-й групп, у которых данные явления наблюдались при длительно направленном распросе.

Характерными для больных 2-й группы были неярко выраженные явления аморфности, сопровождающиеся нарастающей стеничностью и отчуждённостью, что можно расценить как дефицитарные симптомы второго ранга, появившиеся в ходе лекарственного и социогенного патоморфоза клиники.

При исследовании эмоциональной сферы весь контингент выявлял уплощение в той либо иной степени эмоциональных реакций. Прежде всего, данное явление касалось высших эмоций («...вы любите своего сына?..» – «... да, он хорошо учится...», при этом в беседе ни разу не называется его имя либо применяется уменьшительно-ласкательное обращение). У больных 1-й группы не было эмоциональной реакции на субъективно значимый дискомфорт (по бредовым мотивам больная около года жила в подвале своего дома). В некоторых случаях контингент данной группы выявлял неадекватный ситуации и раздражителю аффект (выраженное горе, так как вопрос об аппетите навеял воспоминание о прочитанном голоде в Болгарии в XIX в.). Отдельные больные демонстрировали снижение эмоциональной окраски психической деятельности до степени апатии, сочетавшейся с пассивной подчиняемостью (молчаливое согласие с медикацией при непонимании её необходимости), что было характерным для больных 2-й группы.

При исследовании эффекторно-волевой сферы доминировали явления амбивалентности (несоответствия модуляций голоса пантомимике) во 2-й и 3-й группах, амбитенденности (неусидчивость, возвращение к ранее спрашиваемому, в отдельных случаях возвращение в кабинет к исследователю после окончания беседы) в 1-й группе. Различными были проявления гипобулии (доминировавшие во 2-й группе), иногда достигавшие степени пассивной подчиняемости (1-я группа).

Нарушения памяти (субъективно значимые даты и события, явления недавнего прошлого), снижение уровня интеллекта (соответствие знаний полученному уровню образования) не были выявлены.

Большинство больных при поступлении в клинику имели критику к таким симптомам как тревога, бессонница, неусидчивость (в основном пациенты 2-й и 3-й групп) либо рационализировали госпитализацию наличием «внутренних проблем и желанием пролечиться» без полного осознания болезни (1-я группа). Частичная критика к своему заболеванию была у 9%

(данные явления были выявлены только у части пациентов 2-й группы). Отсутствие критики наблюдалось у 17% больных 1-й группы. Полное понимание и принятие заболевания не было выявлено ни у одной из больных, принявших участие в исследовании.

Количественное выражение позитивных, дефицитарных, общих симптомов у выбранного контингента по методике PANSS представлено в таблице.

Клиническая оценка выраженности психических нарушений по методике PANSS у обследованных больных, баллов

Группа	Позитивные симптомы	Негативные симптомы	Общие симптомы	Сумма баллов
1-я	28,4±1,4	31,7±1,0	51,4±2,4	111,5±3,7
2-я	26,9±1,0	30,9±1,1	55,4±1,9	113,2±3,4
3-я	24,1±1,0	28,4±1,4	48,4±2,4	100,9±3,2

Примечание. $p < 0,005$.

Как видно из приведенных данных, имеются достоверные отличия пациенток, включённых в 3-ю группу, от пациенток двух других групп по степени выраженности как позитивных, так и негативных, а также общих симптомов шизофрении. Пациентки 3-й группы имели менее выраженные клинические проявления заболевания, более стойкую и выраженную ремиссию.

Выводы

1. Тип и характер ведущих психопатологических синдромов зависит от комплайенса больных и отражает остроту процесса, приспособленность к нему и течение заболевания.
2. Частота и характер ведущего психопатологического синдрома зависят от величины комплайенса. Больные, в большей степени приверженные к терапии, имели менее выраженную негативную симптоматику, при обострении у них доминировали позитивные симптомы, отражавшие остроту процесса. Пациентки, имевшие средний показатель комплайенса, при обострении показывали меньшую остроту и динамику психопатологического процесса и относительно менее благоприятное течение заболевания посредством более выраженных негативных расстройств, особенно апатического типа. Больные с наименьшим комплайенсом имели стойкие дефицитарные расстройства, самое неблагоприятное течение заболевания из всего контингента, а характер позитивной симптоматики у них отражал стойкость и тяжесть процесса.

Список литературы

1. Данилов Д.С. Лечение шизофрении / Д.С. Данилов, Ю.Г. Тюльпин. – М.: Мед. информ.

агентство, 2010 – 276 с.

2. Марута Н.А. Особенности манифеста различных форм шизофрении (диагностика и принципы терапии) / Н.А. Марута, А.Н. Бачериков // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1–2. – С. 46–52.
3. Снежневский А.В. Шизофрения, клиника и патогенез / А.В. Снежневский. – М.: Медицина, 1969. – 464 с.
4. Юрьева Л.Н. Шизофрения: клиническое руко-

водство для врачей / Л.Н. Юрьева. – К.: Новая идеология, 2010. – 244 с.

5. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей / А.Б. Смулевич. – М.: Мед. информ. агентство, 2001. – 782 с.
6. Kay S.R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbeln, L.A. Opler // Schizophrenia bulletin. – 1987. – Vol. 13, №. 2. – P. 261–276.
7. Метод прогнозирования медикаментозного комплайенса в психиатрии: Методические рекомендации / Н.Б. Лутова, А.В. Борцов, А.Я. Вукс, В.Д. Вид. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2007. – 26 с.

В.М. Сінайко, Л.Д. Коровіна

**КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОСТРЕНЬ
ПАРАНОЇДНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ У ЖІНОК
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВЕЛИЧИНИ
КОМПЛАЙЄНСУ**

Обстежено 106 жінок, які страждають на параноїдну шизофренію і перебувають на стаціонарному лікуванні в психіатричних відділеннях лікарні. Установлено взаємозв'язок між виразністю й характером провідного психопатологічного синдрому й величиною комплайєнсу. Хворі, більш прихильні до терапії, мали менш виражену негативну симптоматику, при загостренні у них домінували позитивні симптоми, що відбивали гостроту процесу. Пацієнтки, що мали середній показник комплайєнсу, при загостренні показували меншу гостроту й динаміку психопатологічного процесу, відносно менш сприятливий перебіг захворювання та більш виражені негативні розлади, особливо апатичного типу. Хворі з найменшим комплайєнсом мали стійкі дефіцитарні розлади, найбільш несприятливий перебіг захворювання, а характер позитивної симптоматики відбивав стійкість і тяжкість процесу.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, психопатологічний синдром, нозоморфоз, динаміка захворювання, комплайєнс.

V.M. Sinayko, L.D. Korovina

**CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL
FEATURES OF EXACERBATION
OF PARANOID SCHIZOPHRENIA IN WOMEN
SUBJECT TO LEVEL OF COMPLIANCE**

We examined 106 in-patient women with paranoid schizophrenia to study influence of compliance on features of clinical manifestation of schizophrenia. The interrelation between intensity and character of chief psychopathological syndrome and level of compliance. The patients with bigger compliance had less intensive negative symptoms. When exacerbation of the disease they had dominant positive symptoms. The patients with middle level of compliance had less acute manifestations and dynamics but more negative symptoms especially apathic type in exacerbation of the disease. The patients with the lowest compliance had persistent deficit disorders and the most unfavorable course of the disease.

Key words: paranoid schizophrenia, psychopathological syndrome, nosomorphos, dynamics of disease, compliance.

Поступила 09.11.12

УДК 616.895.87-08-039.76:364.444:159.9

В.Б. Мажбиц

КЗОЗ «Городской психоневрологический диспансер № 3», г. Харьков

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ
АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

На основании клинико-психопатологического и психодиагностического исследования получены данные об особенностях клинической динамики и патохарактерологических различиях течения параноидной формы шизофрении у больных, находящихся на амбулаторном лечении, определены варианты патохарактерологического развития в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания. Разработана дифференцированная система медико-психологического сопровождения больных параноидной шизофренией в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: параноидная форма шизофрении, патопсихологическая характеристика, психосоциальная реабилитация.

Лечение больных эндогенными заболеваниями, в частности шизофренией, является одной из сложнейших проблем современной психиатрии [1, 2]. Это обусловлено прежде всего тяжестью последствий болезни, которая приводит к стойкой социальной дезадаптации, потере трудоспособности [3, 4].

Следствием процессов деинституализации в последние десятилетия является необходимость адаптации в обществе значительного количества хронически больных, выписанных из психиатрических больниц [3]. Актуальным становится изучение предикторов неблагоприятных последствий, качества

негативной и продуктивной симптоматики на отдалённых этапах шизофренического процесса. Показатели социального функционирования, адаптации и качества жизни психически больных становятся важными обязательными компонентами оценки результатов лечения, качества помощи больным [1, 5–8].

Следует отметить, что остаётся невыполненной дифференцированная оценка групп больных, не определена система комплексных психосоциальных мероприятий, которые позволят адаптировать в обществе часть данного контингента, недостаточно проанализированы объём и эффективность их комплексного психосоциального лечения и реабилитации. Актуальной остаётся необходимость определения ресурсосберегающего потенциала реабилитационной помощи больным шизофренией, находящихся на амбулаторном лечении, в процессе реформирования психиатрической службы [1, 5].

Целью исследования была разработка дифференцированной системы психосоциальной реабилитации больных параноидной формой шизофрении, находящихся на амбулаторном лечении, на основе исследования особенностей её клинической динамики и патохарактерологических отличий течения.

Материал и методы. Было проведено комплексное динамическое изучение психического состояния 534 больных шизофренией в возрасте от 20 до 71 года, которые находились на амбулаторном учёте и лечении в городском психоневрологическом диспансере № 3 г. Харькова. Из них были отобраны 125 больных с установленным диагнозом шизофрения, параноидная форма, непрерывный тип течения, ремиссия «С» (F20.00). Все больные проходили ежемесячное обследование в течение трёх лет.

Количество женщин составило (53,60±4,46)%, мужчин – (46,40±4,46)% ($p>0,05$). Среди обследованных было несколько больше больных в возрасте от 30 до 39 лет – (30,40±4,11)%, меньше всего – в возрасте до 30 лет – (14,40±3,14)%, однако статистической значимости эти различия не достигали. Средний возраст больных на начало исследования составил у женщин (43,1±1,5) лет, у мужчин (42,7±1,4) лет. Статистически значимые различия между мужчинами и женщинами по возрастным показателям не выявлялись.

По показателю продолжительности заболевания пациенты (как женщины, так и мужчины) были распределены равномерно по группам до 9 лет, 10–19 лет и более 20 лет.

Большинство пациентов не работали [(84,00±3,28)%, $p<0,001$]. Среди работавших

было больше мужчин, чем женщин: (17,24±4,96) и (14,93±4,35)% соответственно, $p>0,05$.

Со среднеспециальным образованием было больше мужчин, чем женщин, – (39,66±6,42) и (35,82±5,86)% соответственно, $p>0,05$, а высшим образованием, наоборот, больше женщин, чем мужчин, – (34,33±5,80) и (25,86±5,75)%, $p>0,05$.

Большинство пациентов имели 2-ю группу инвалидности – (76,00±3,82)%, $p<0,001$; (8,00±2,43)% – 3-ю; (16,00±3,28)% обследованных вообще не имели инвалидности. Чаще не имели инвалидности женщины, чем мужчины: (19,40±4,83)% и (12,07±4,28)% соответственно, $p>0,05$.

Клинико-психопатологическое исследование позволило выделить четыре ведущих синдрома у больных параноидной формой шизофрении: апатоабулический (41 больной), галлюцинаторный (32 больных), депрессивный (29 больных), параноидный (23 больных).

Для структурирования и объективизации результатов клинико-психопатологического исследования была использована шкала позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale).

Средняя выраженность симптомов колебалась в интервале от (2,095±0,091) до (4,138±0,094) баллов. Наиболее выраженными были следующими: уплощение аффекта [(4,138±0,094) балла], нарушения абстрактного мышления [(4,103±0,090) балла], недостаточность суждений и критики [(3,974±0,083) балла], эмоциональная отчуждённость [(3,948±0,089) балла], пассивно-апатичная социальная отчуждённость [(3,931±0,097) балла], нарушения мышления по форме [(3,897±0,087) балла]. Наименее выраженными были: дезориентация [(2,095±0,091) балла], враждебность [(2,543±0,089) балла], возбуждение [(2,672±0,109) балла], идеи переоценки [(2,672±0,125) балла].

Положительная симптоматика является наиболее выраженной у больных с галлюцинаторным синдромом [(23,037±0,911) балла], негативная – у больных с апатоабулическим синдромом [(28,487±0,686) балла], общепсихопатологическая – у больных с галлюцинаторным [(54,519±2,032) балла] и апатоабулическим [(52,641±1,542) балла] синдромами.

По данным шкалы Спилбергера – Ханина, в целом для исследованных больных характерно преобладание умеренных уровней реактивной тревоги [(51,20±4,47)%] и высоких уровней личностной тревожности [(60,00±4,38)%].

В целом в группе больных параноидной формой шизофрении уровень личностной тревожности значимо превышал уровень реактивной тревоги: (49,160±1,021) и (43,808±0,836) балла

соответственно, $p < 0,001$.

Снижение уровня личностной тревожности и реактивной тревоги наблюдается в континууме нозосиндромальных формирований: депрессивный синдром – (51,966 ± 2,338) и (46,345 ± 1,699) балла, параноидный – (49,160 ± 1,021) и (44,739 ± 2,172) балла, апатобулический – (48,268 ± 1,807) и (42,537 ± 1,259) балла, галлюцинаторный синдром – (48,094 ± 1,721) и (42,469 ± 1,788) балла.

Для определения уровня алекситимии была использована Торонтская шкала алекситимии (TAS). Около половины больных имели алекситимический тип – (49,60 ± 4,47)%, (23,20 ± 3,78)% – неалекситимический. Уровень алекситимии снижается в последовательности: апатобулический синдром – (72,237 ± 2,488) балла, депрессивный – (70,926 ± 2,711) балла, параноидный – (70,476 ± 2,826) балла, галлюцинаторный синдром – (69,423 ± 2,676 балла).

Оценка уровня конфликтности проводилась с помощью ассоциативного теста «Незаконченные предложения» (Sentence-Completion Techniques). Наивысшим уровнем конфликтности отличаются больные с депрессивным синдромом – (12,2 ± 1,1) балла, низким – с галлюцинаторным (10,5 ± 1,1) балла. Больные с апатобулическим и параноидным синдромом занимают промежуточное положение по уровню конфликтности – (11,6 ± 1,1) и (11,0 ± 1,7) балла соответственно.

Общий показатель качества жизни больных параноидной формой шизофрении составляет (60,792 ± 1,928) балла, отдельные сферы удовлетворенности составляют: собственное физическое благополучие – (5,680 ± 0,240) балла, общественная поддержка – (5,692 ± 0,274) балла, психологическое благополучие – (5,705 ± 0,248) балла, личная реализация – (5,719 ± 0,258) балла, работоспособность – (5,803 ± 0,255) балла, общее восприятие качества жизни (5,926 ± 0,248) балла, духовная реализация – (6,430 ± 0,243) балла, самообслуживание и независимость действий – (6,438 ± 0,267) балла, социоэмоциональная поддержка – (6,705 ± 0,244) балла, межличностные взаимодействия (6,820 ± 0,247) балла. Менее всего довольны качеством жизни больные с ведущим депрессивным синдромом (54,138 ± 4,163) балла, самая высокая удовлетворенность у больных с параноидным синдромом – (65,217 ± 3,983) балла.

Показатели личностной тревожности характеризуются постепенным снижением самых высоких уровней в возрасте от 20 до 29 лет [(51,056 ± 2,635) балла] и при длительности заболевания от 1 до 9 лет [(50,976 ± 1,684) балла]

до минимальных в возрасте 40–49 лет [(46,563 ± 2,069) балла] и длительности заболевания 10–19 лет [(47,548 ± 1,817) балла] с относительным последующим повышением. Высоким уровнем конфликтности отличаются больные в возрасте 40–49 лет [(12,2 ± 1,2) балла] и с длительностью заболевания более 20 лет [(12,0 ± 1,0) балла], самым низким – в возрасте 20–29 лет [(10,8 ± 1,8) балла] и с длительностью заболевания 10–19 лет [(11,5 ± 0,9) балла]. С возрастом постепенно увеличивается уровень алекситимии – от (67,125 ± 3,888) баллов до 29 лет до (75,853 ± 3,028) баллов после 50 лет. В возрасте 20–29 лет, а также при длительности заболевания от 1 до 9 лет наблюдаются самые низкие показатели качества жизни – соответственно (55,667 ± 4,835) и (58,595 ± 3,058) балла, с постепенным повышением до 49 лет и длительности заболевания 19 лет – соответственно (65,594 ± 3,929) и (62,714 ± 3,302) балла, и последующим их относительным снижением.

Женщины отличаются несколько большим уровнем личностной тревожности, алекситимии, конфликтности и низким уровнем качества жизни, чем мужчины.

Полученные данные дали возможность выделить наиболее значимые варианты патохарактерологического развития больных параноидной формой шизофрении с различными ведущими клиническими синдромами. Была разработана система комплексной дифференцированной психосоциальной реабилитации.

Общей целью реабилитационной программы было повышение социальной компетентности и автономности пациента, задачами – восстановление утраченных вследствие болезни эмоциональных, мотивационных, когнитивных и поведенческих ресурсов личности, обучение взаимодействию с окружением, интеграция в общество.

Разработанные схемы психосоциальной реабилитации включают комплекс психотерапевтических мероприятий с использованием разъяснительной психотерапии, арт-терапии, когнитивно-бихевиоральной психотерапии, семейной психотерапии, а также психообразовательных программ и тренинга социальных навыков.

Курс психосоциальной реабилитации проводился в течение одного года. В первые три месяца частота сеансов составляла в среднем три раза в неделю, в последующие два месяца – дважды в неделю, затем частота встреч с пациентами снижалась: в течение одного месяца – один раз в неделю, один месяц – один раз в две недели. Последние пять месяцев проводились сеансы поддерживающей психосоциальной терапии

один раз в месяц.

Первоначальным этапом реабилитационных мероприятий больным параноидной формой шизофрении было проведение разъяснительной психотерапии с последующим переходом к психообразовательным занятиям, которые преподавались с учётом того, что ведущим является психопатологический синдром. При преобладающем апатоабулическом синдроме последующей вводилась арт-терапия, далее когнитивно-бихевиоральная психотерапия и семейная психотерапия. Больным с депрессивным синдромом после начального этапа проводилась когнитивно-бихевиоральная психотерапия, далее семейная психотерапия и отсроченно вводилась в реабилитационные мероприятия арт-терапия. Больным с галлюцинаторным и параноидным синдромами проводилась когнитивно-бихевиоральная психотерапия с последующим подключением арт- и семейной терапии. Заключительным этапом программы было проведение всем больным тренинга социальных навыков (включая тренинг позитивного самовосприятия и тренинг межличностного взаимодействия).

Психосоциальная реабилитация по разработанной системе была проведена 83 больным параноидной формой шизофрении (основная группа). Сорок два пациента, получавших психофармакологическое лечение по традиционным схемам, составили группу сравнения.

Критериями эффективности были постоянство ремиссии (по частоте госпитализаций), качество жизни (по данным методики КЖ-100), уровень тревоги (по данным теста Спилберга – Ханина), улучшение психического состояния (по данным шкалы PANSS).

У 69 [(83,13±4,11)%] больных основной группы удалось достичь улучшения состояния. У них в течение года не было показаний для госпитализации, был повышен уровень качества жизни, снижена личностная тревожность до умеренного уровня. Улучшение психического состояния в целом было достигнуто прежде всего за счёт снижения выраженности общепсихопатологической и негативной симптоматики. У 9 [(10,84±3,41)%] больных не удалось достичь положительной динамики состояния, у 5 [(6,02±2,61)%] отмечался рецидив заболевания.

В группе сравнения улучшение состояния было достигнуто лишь у 4 [(9,52±4,53)%] пациентов, 20 [(47,62±7,71)%] пациентов были госпитализированы в связи с рецидивом заболевания (в обоих случаях разница с основной группой $p < 0,001$).

Таким образом, из 83 больных, которым

была проведена комплексная дифференцированная психосоциальная реабилитация по разработанным нами схемам, у 63 [(75,90±4,69)%] был достигнут стойкий терапевтический эффект, который сохранялся в течение двух лет. Следовательно, включение дифференцированной системы психореабилитационных мероприятий в комплексную терапию параноидной формы шизофрении повышает эффективность проводимого лечения.

Список литературы

1. Михайлов Б.В. Современное состояние проблемы шизофрении: (обзор литературы) / Б.В. Михайлов // Укр. вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 4. – С. 39–47.
2. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство / В.Н. Краснов, И.Я. Гурович, С.Н. Мосолов [и др.] – М.: Медпрактика, 2007. – 260 с.
3. Марута Н.О. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні / Н.О. Марута // Нейро-News: психоневрологія і нейропсихіатрія. – 2010 – № 5. – С. 83–90.
4. Михайлов Б.В. Проблема оценки эффективности и качества оказания психотерапевтической помощи / Б.В. Михайлов // Укр. вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 3. – С. 137–138.
5. Абрамов В.А. Психосоциальная реабилитация больных шизофренией / В.А. Абрамов, И.В. Жигулина, Т.Л. Ряполова – Донецк: Каштан, 2009. – 584 с.
6. Кожина А.М. Роль психообразовательных программ в оказании психиатрической помощи / А.М. Кожина, Л.М. Гайчук, Г.А. Самардакова // Укр. вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 3 (64). – С. 129.
7. Lichtermann D. The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders / D. Lichtermann, E. Karbe, W. Maier // Eur. Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2000. – Vol. 250. – P. 304–310.
8. Caqueo-Urizar A. Quality of life in caregivers of patients with schizophrenia: a literature review / A. Caqueo-Urizar, J. Gutiérrez-Maldonado, C. Miranda-Castillo // Health Qual Life Outcomes. – 2009. – Vol. 11. – P. 7–84.

В.Б. Мажбіц

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ПСИХОСОЦІАЛЬНА
РЕАБІЛІТАЦІЯ АМБУЛАТОРНИХ ХВОРИХ
НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ**

На підставі клініко-психопатологічного й психодіагностичного дослідження отримані дані щодо особливостей клінічної динаміки та патохарактерологічних відмінностей перебігу параноїдної форми шизофренії у хворих, які знаходяться на амбулаторному лікуванні, визначені варіанти патохарактерологічного розвитку в залежності від статі, віку та тривалості захворювання. Розроблено диференційовану систему медико-психологічного супроводу хворих на параноїдну шизофренію в амбулаторних умовах.

Ключові слова: параноїдна форма шизофренії, патопсихологічна характеристика, психосоціальна реабілітація.

V.B. Mazhbits

**DIFFERENTIATED PSYCHOSOCIAL
REHABILITATION OUTPATIENT PARANOID
SCHIZOPHRENIA**

Based on clinical psychopathology and psychodiagnostic study provides data on the characteristics and dynamics of the clinical differences patocharacterology flow of paranoid schizophrenia in patients who are outpatients, identified variants patocharacterology development, depending on sex, age and disease duration. It developed a differentiated system of medical and psychological support of patients with paranoid schizophrenia in an outpatient setting.

Key words: schizophrenia, paranoid type, patopsychological characteristics, psychosocial rehabilitation.

Поступила 01.11.12

*В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, М.Я. Дубовик, Е.А. Гуц,
А.В. Лесовая, М.А. Грушка*

*Харьковский национальный медицинский университет
Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В. И. Шаповала, г. Харьков*

АНЕМИЯ КАК ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Показано влияние анемии на структурные и функциональные изменения миокарда у пациентов с диабетической нефропатией. Выявлены типы трансмитрального кровотока и модели геометрии левого желудочка в зависимости от уровня гемоглобина у больных с данной патологией.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, анемия, диабетическая нефропатия, модели геометрии левого желудочка.*

Сахарный диабет (СД) в связи с большой распространённостью и неуклонной тенденцией к её росту признан неинфекционной эпидемией XXI века и представляет собой серьёзную медико-социальную проблему [1]. Гипертрофия левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность – это основные кардиоваскулярные осложнения, которые часто встречаются и являются причинами смертности среди данной категории пациентов [2, 3]. По мере роста числа больных СД можно ожидать соответствующее возрастание роли диабетической нефропатии в структуре причин терминальной почечной недостаточности. Данная патология является одной из главных причин почечной анемии [4, 5]. Следует отметить, что при диабетической нефропатии анемия развивается раньше, чаще и протекает тяжелее, чем у пациентов с заболеванием почек другой этиологии [6], и является мощным фактором в прогрессировании структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка и фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [7, 8]. Причины ускорения кардиоваскулярной патологии при наличии анемии у пациентов с диабетической нефропатией могут быть объяснены несколькими механизмами. Анемия сопряжена с усилением сердечного выброса, увеличением частоты сердечных сокращений, что приводит к развитию гипертрофии левого желудочка [9]. Кроме того, гипоксия тканей, которая неизбежно сопровождает анемию, способствует активации митогенных и фиброгенных эффектов, фак-

торов ангиогенеза и апоптоза [10–12].

У пациентов, страдающих диабетической нефропатией, анемия увеличивается пропорционально снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [13]. По данным многих авторов, вероятность развития кардиоваскулярных осложнений возрастает уже при снижении СКФ до 60 мл/мин, а при клиренсе креатинина от 49 до 25 мл/мин она имеет место у половины больных СД и достигает 89,5% на додиализной стадии хронической болезни почек (ХБП) [14]. Актуальной и практически не изученной до настоящего времени остаётся проблема, касающаяся особенностей взаимосвязи анемического синдрома и структурно-функциональных показателей сердца при СД. По данным А. Levin et al. [15], на каждые 10 г/л снижения гемоглобина (Hb) риск развития гипертрофии левого желудочка увеличивается примерно на 6%.

Целью данного исследования было изучить влияние анемии на развитие структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка у пациентов с диабетической нефропатией и оценить взаимосвязь между уровнем гемоглобина и нарушением трансмитрального кровотока.

Материал и методы. Исследование проводилось в отделении нефрологии и перитонеального диализа Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала. Обследовано 63 больных с диабетической нефропатией, из них 30 (47,6%) мужчины и 33 (52,4%) женщины в возрасте от 23 до 55 лет, средний возраст (38,3±3,7) лет.

Выделительная функция почек больных была снижена, средний показатель клиренса креатинина составлял $(26,2 \pm 14,8)$ мл/мин. С ХБП 3 ст. (СКФ=60–30 мл/мин) 14 (22,3%) пациентов, с ХБП 4 ст. (СКФ=30–15 мл/мин) 19 (30,1%) пациентов и 30 (47,6%) с ХБП 5 ст. (СКФ<15 мл/мин) получали заместительную почечную терапию перитонеальным диализом от 6 до 84 месяцев, в среднем $(44 \pm 5,8)$ месяцев. Об адекватности перитонеального диализа судили по уровню КТ/V, который составлял от 1,9 до 2,7.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня гемоглобина: 1-я группа – 27 (42,8%) пациентов с уровнем Hb < 85 г/л, средний уровень – $(79,2 \pm 3,8)$ г/л; 2-я группа – 22 (34,9%) больных с Hb от 86 до 95 г/л, средний уровень $(92,3 \pm 3,14)$ г/л; 3-я группа – 14 (22,2%) пациентов с Hb от 96 до 109 г/л, средний уровень $(101,32 \pm 1,92)$ г/л.

Всем больным определяли уровни Hb, Ht (гематокрита), сывороточного железа, ферритина в сыворотке, паратгормона, сывороточного альбумина.

Проводили эхокардиографическое и доплер-эхокардиографическое исследование. Структуру левого желудочка оценивали по толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщине задней стенки (ТЗС), конечному диастолическому и систолическому размерам (КДР, КСР). Конечный диастолический и систолический объёмы (КДО, КСО) определяли по методу Teiholz. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оценивали по формуле Devereux. Индекс относительной толщины левого желудочка рассчитывали как соотношение суммы ТЗС и ТМЖП к КДР.

Гипертрофию левого желудочка диагностировали при индексе массы миокарда (ИММ ЛЖ) более 134 г/м^2 у мужчин и более 110 г/м^2 у женщин. Полученные результаты статистически обрабатывали. Разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У большинства пациентов на ЭхоКГ зарегистрированы структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка (таблица). При анализе данных показателей установлено, что у пациентов с уровнем Hb < 85 г/л значительно увеличились размеры и объёмы левого желудочка по сравнению с больными 3-й группы. Вместе с этим параллельно прогрессировала гипертрофия левого желудочка: достоверно увеличивались ТМЛЖ (на 9,5%), ТЗСЛЖ (на 8,9%), ИММ ЛЖ (на 19,8%), $p < 0,0001$. Выявлена статистически значимая линейная корреляция между уровнем гемоглобина и массой миокарда ($r = -0,373$, $p < 0,001$). По мере снижения гемогло-

бина наблюдалась чёткая тенденция к увеличению частоты гипертрофии миокарда. Так, при Hb > 96 г/л она была выявлена в 64% случаев, при Hb от 86 до 95 г/л гипертрофия левого желудочка диагностирована у 82% больных и в 96% случаев отмечено ремоделирование сердца у пациентов с Hb < 85 г/л.

Анализ геометрических моделей левого желудочка показал, что эксцентрическая гипертрофия левого желудочка наблюдалась у 36% больных при уровне Hb < 85 г/л, при Hb выше 96 г/л – у 21%, количество пациентов с концентрическим типом гипертрофии левого желудочка по мере нарастания анемии уменьшилось с 51 до 44%. Концентрическое ремоделирование левого желудочка практически не зависело от уровня гемоглобина. Так, при выраженной анемии увеличивалась частота эксцентрической гипертрофии левого желудочка, а при нарастании уровня гемоглобина достоверно чаще определялся концентрический тип гипертрофии левого желудочка ($p < 0,05$). Таким образом, выявлена прямая корреляционная связь между наличием концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка и степенью анемии ($r = 0,34$ и $r = 0,35$), $p < 0,01$. Это позволяет считать, что анемия способствует преимущественно процессам дилатации, а не гипертрофии, что подтверждается нарастанием степени КДО и КСО и, как следствие, формированием эксцентрического типа гипертрофии левого желудочка.

Известно, что конечным итогом структурных изменений в гипертрофированном миокарде становится нарушение его диастолической и систолической функций и развитие застойной сердечной недостаточности. При изучении влияния анемии на трансмитральный кровоток у пациентов с диабетической нефропатией следует отметить, что фракция выброса была снижена (< 45%) у 2 (3,2%) больных, что свидетельствует о систолической дисфункции левого желудочка. При снижении уровня гемоглобина наблюдалось увеличение максимальной скорости наполнения левого желудочка в раннюю диастолу (Е) до 7,8%. Время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT) превышало норму у 84,3% больных. Соотношение Е/А приближалось к 1 и, поскольку IVRT увеличивалось, привело в 49,4% к нерестриктивному типу трансмитрального кровотока – замедленной релаксации. В 39,4% случаев определялся псевдонормальный тип трансмитрального кровотока.

Таким образом, изменения миокарда левого желудочка у пациентов с диабетической нефропатией в зависимости от снижения уровня гемоглобина сопровождается нарастанием ММЛЖ,

*Клинические и эхокардиографические показатели больных
диабетической нефропатией в зависимости от степени анемии*

Показатель	Группы больных			
	1-я (n = 27)	2-я (n = 22)	3-я (n = 14)	контрольная (n = 15)
Пол, муж/жен	15 / 12	12 / 10	8 / 6	9 / 6
САД, мм рт. ст	158,12±4,14	158,34±3,08	154,12±2,15	134,74±5,44
ДАД, мм рт. ст	94,19±3,43	94,24±2,14	93,45±1,66	76,49±4,23
ЧСС, уд/мин	84,18±4,24	76,28±3,64	74,14±2,42	72,45±4,48
Нв, г/л	79,28±3,18	92,3±3,14	101,32±1,92	132,45±4,58
Сывороточное железо, мм/л	12,48±3,05	13,24±2,82	14,54±3,86	16,64±5,28
Ферритин, нг/мл	162,44±10,24	208,33±9,48	224,28±7,46	312,26±8,52
Ht, %	25,34±3,44	29,52±3,12	32,72±4,46	38,64±4,12
Сахар крови, мм/л	7,82±2,14	7,24±1,86	7,42±1,34	4,22±1,18
ТМЖП, см	1,58±0,52	1,44±0,26	1,38±0,34	0,43±0,04
ТЗС ЛЖ, см	1,82±0,42	1,68±0,36	1,56±0,48	0,68±0,03
КДР ЛЖ, см	5,96±0,12	5,72±0,08	5,44±0,06	4,05±0,45
ИММ ЛЖ, г/м ²	164,42±4,14	156,48±2,52	148,34±2,46	112,12±3,24
ФВ, %	50,28±2,64	53,42±3,42	54,32±2,36	62,45±4,68
Е, см/с	66,72±0,21	64,12±0,32	58,24±0,24	68,22±0,13
А, см/с	65,84±0,28	65,42±0,44	64,28±0,18	57,24±0,22
Е/А	0,98±0,34	0,95±0,18	0,92±0,48	1,25±0,24
IVRT, мс	116,0±18,4	112,4±12,8	109,5±8,4	88,4±14,2
DT, мс	224,2±48,2	222,8±42,4	218,2±34,6	160,4±28,2
КСО, мл	76±8,64	73±4,38	68±7,65	64±5,43
КДО, мл	167±12,48	162±14,65	154±10,25	144±11,67
ГЛЖ, %	96	82	64	32

увеличением его размеров и объёма. Прогрессирование анемии приводит к более выраженным нарушениям геометрии миокарда, а также влияет на структуру трансмитрального кровотока. Прямая зависимость патологических изменений сердца от уровня гемоглобина и ухудшение гемодинамических параметров свидетельствует о влиянии анемии в развитии структурно-функциональных изменений миокарда.

Выводы

- У пациентов с диабетической нефропатией формирование гипертрофии левого желудочка тесно коррелирует с уровнем гемоглобина и степенью снижения функции почек. При умеренном снижении гемоглобина структурные изменения сердца диагностированы у большей части (64%) больных, а при прогрессировании анемии гипертрофия левого желудочка развивается у подавляющего большинства (96%) пациентов.
- Анемия при сахарном диабете сопряжена с высочайшим риском ускоренного развития сердечно-сосудистой патологии. Это обусловлено одновременным нарушением гомеостаза, метаболизма и гемодинамики.

Раннее выявление анемии, структурно-функциональных показателей у больных сахарным диабетом позволит своевременно и адекватно модифицировать их лечение и предупредить развитие осложнений диабета, а следовательно, снизить смертность среди данной категории больных.

Список литературы

- Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 2008. – 459 с.
- Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью / Л.Ю. Милованова, А.Ю. Николаева, Т.А. Козлова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – № 6 (1). – С. 54.
- Abergel E. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? / E. Abergel, M. Tase, J. Bohinder // Am. J. Cardiol. – 2005 – № 75. – P. 489–503.
- Дедов И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – С. 99–110.
- Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью / Г.Л.

- Сторожаков, Е.Е. Гендлин, В.Ю. Шилов, Н.А. Томилина // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 6 (3). – С. 100–105.
6. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности / Н.А. Томилина, Г.В. Волгина, Б.Т. Бикбов, И.Г. Ким // Нефрология и диализ. – 2009. – № 5 (1). – С. 15–24.
7. Alpert M.A. Noninvasive assessment of left ventricular structure and function in patients with end-stage renal disease / M.A. Alpert, V. Wizemann // Contrib. Nephrol. – 2006. – Vol. 106. – P. 13–25.
8. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 57. – P. 450–458.
9. Levey A.S. Cardiovascular disease in chronic renal disease / A.S. Levey, G. Eknoyan // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 14. – P. 828–833.
10. Шутов А.М. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде ХПН, не связанной с сахарным диабетом / А.М. Шутов, Е.С. Куликова, Н.И. Кондратьева // Нефрология. – 2008. – № 5 (2). – С. 49–53.
11. Cannata-Andia J.B. Hyperphosphataemia as cardiovascular risk factor – how to manage the problem / J.B. Cannata-Andia, M. Rodrigues-Garcia // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Suppl. 11. – P. 16–19.
12. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease / R.N. Foley, P.S. Parfrey, J.D. Harnett [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – № 7. – P. 728–736.
13. Ремоделирование левого желудочка у больных с ХПН без выраженной анемии / А.М. Шутов, Т.Н. Ивашкина, Е.С. Куликова, Н.И. Кондратьева // Нефрология. – 2007. – № 4 (1). – С. 44–47.
14. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin / A. Levin, C.R. Thompson, J. Etheir, J.F. Euan // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol. 34 (1). – P. 125–134.
15. Prevalent left ventricular in the Predialysis Population: Identifying Opportunities for Intervention / A. Levin, J. Singer, C.R. Thompson [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2006. – Vol. 27 (3). – P. 347–354.

*В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, М.Я. Дубовик,
О.А. Гуц, Г.В. Лісова, М.А. Грушка*
**АНЕМІЯ ЯК ФАКТОР ПРОГРЕСУВАННЯ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ
ЗМІН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА
У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ
НЕФРОПАТІЄЮ**

Показано вплив анемії на структурні і функціональні зміни міокарда у пацієнтів з діабетичною нефропатією. Виявлені типи трансмітрального кровотоку і моделі геометрії лівого шлуночка в залежності від рівня гемоглобіну у хворих з даною патологією.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, анемія, діабетична нефропатія, моделі геометрії лівого шлуночка.

V.N. Lesovoy, N.M. Andoniev, M.Ya. Dubovik, E.A. GUTS, A.V. Lesovaya, M.A. Grushka
**ANEMIA AS A FACTOR OF THE
PROGRESSION OF STRUCTURAL AND
FUNCTIONAL CHANGES OF LEFT
VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS
WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

The effect of anemia on the structural and functional changes of the myocardium in patients with diabetic nephropathy is shown in the research. Types of transmitral flow and the models of left ventricular geometry, depending on the level of hemoglobin in patients with this pathology, are identified.

Key words: chronic kidney disease, anemia, diabetic nephropathy, models of left ventricular geometry.

Поступила 24.09.12

В.С. Сухин

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ

Проведено ретроспективное исследование данных больных раком вульвы. Рассмотрен характер проводимого лечения. В 84,3% случаев лечение начато с хирургического этапа с последующим проведением адъювантного лечения, остальным больным проведён предоперационный курс дистанционной лучевой терапии. Рецидив заболевания выявлен у 26,3% больных раком вульвы. Проведение предоперационной лучевой терапии снизило частоту локального рецидивирования опухоли.

Ключевые слова: рак вульвы, лучевая терапия, рецидив заболевания.

Рак вульвы – это диагноз женщин пожилого и старческого возраста, 80% инвазивного рака вульвы диагностируется у женщин старше 55 лет, при этом 30% – у женщин старше 75 лет [1, 2].

Заболеваемость раком вульвы в Украине составляет 2,8, а показатель смертности – 1,5 на 100 тыс. женского населения [3]. По данным немецких коллег, заболеваемость раком вульвы составляет 2,5 на 100 тыс. женского населения [4, 5]. Инвазивный плоскоклеточный рак вульвы составляет 90% всех злокачественных опухолей вульвы и 1–2% злокачественных эпителиальных опухолей у женщин [2, 6].

Несмотря на то, что рак вульвы является визуальной локализацией рака, каждая вторая пациентка поступает в специализированное лечебное учреждение с распространёнными формами заболевания [7].

Целью исследования явился анализ эффективности лечения больных раком вульвы стадий IA – IVA (T1-3N0-2M0).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование 19 больных раком вульвы стадий IA – IVA (T1-3N0-2M0), проходивших лечение в клинике ГУ «Института медицинской радиологии НАМН Украины» в период с 2001 по 2005 г. Стадию рака вульвы устанавливали в соответствии с клинической классификацией FIGO (Международная федерация гинекологов и акушеров) и TNM 6 [8, 9] с учётом результатов дополнительных методов исследования: УЗИ, компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и малого таза. Окончательный диагноз ставился после получения результатов гистологического исследования послеоперационного материала – хирургическое стадирование [7].

Антибластомная терапия включала опе-

ративное лечение в объёме расширенной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаден-эктомией, адъювантный курс лучевой и химиотерапии. Предоперационный курс лучевой терапии проведён больным раком вульвы в случае больших размеров первичной опухоли (стадия T3) и/или наличия инфильтративного процесса с целью дальнейшего проведения радикального хирургического вмешательства. Адъювантный курс лучевой терапии проводился в случае размера опухоли более 2 см (T2 и более), курс химиотерапии – в случае метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N1-2) [6, 10]. Дистанционное облучение больных проводилось на аппарате РОКУС-АМ, разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) при предоперационном облучении составила 30 Гр, при адъювантном курсе – 42 Гр. Срок наблюдения составил 60 месяцев.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Распределение больных раком вульвы в зависимости от методики лечения и стадии заболевания представлено в таблице.

Из таблицы видно, что 16 [(84,3 ± 8,6)%] пациенткам лечение начато с хирургического этапа с последующим проведением адъювантного лечения (О+ЛТ/ХТ), кроме пациенток со стадией IA, а трём [(15,7 ± 8,6)%] пациенткам с целью уменьшения размеров опухоли и снижения её метастатического потенциала проведено комбинированное лечение, которое начиналось с предоперационного курса лучевой терапии, с последующим проведением хирургического и адъювантного лечения (ЛТ+О+ЛТ/ХТ).

Распределение больных раком вульвы по стадиям в зависимости от методики лечения

Стадия РВ по FIGO	Стадия РВ по TNM	Схема лечения			
		(О±ЛТ/ХТ)		(ЛТ+О+ЛТ/ХТ)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
IA	T1aN0M0	2	12,5 ± 8,5	-	-
IB	T1bN0M0	5	31,2 ± 12,0	-	-
II	T2N0M0	6	37,5 ± 12,5	1	33,3 ± 33,3
III	T1-3N1M0	3	18,8 ± 10,0	1	33,3 ± 33,3
IVA	T3N2M0		-	1	33,3 ± 33,3
Всего		16	84,3 ± 8,6	3	15,7 ± 8,6

Основным критерием эффективности лечения является частота возникновения рецидивов. Рецидив заболевания выявлен у пяти больных раком вульвы, что составило (26,3 ± 10,4)%. Сроки возникновения рецидива – 6–35 месяцев, медиана – 13 месяцев, среднее время до появления рецидива – (15,0 ± 11,9) месяцев.

Распределение больных с рецидивом заболевания в зависимости от стадии заболевания (в%) было следующим:

IB	20,0±20,0
II	20,0±20,0
III	40,0±24,5
IVA	20,0±20,0

Как видим, наибольшее число рецидивов рака вульвы отмечено при III стадии заболевания – в (40,0 ± 24,5)% случаев (у двух из пяти больных).

Распределение больных с рецидивом заболевания в зависимости от локализации рецидива (в%) было следующим:

В области послеоперационного рубца	40,0±24,5
В паховой области	20,0±20,0
В области бедренных лимфоузлов	20,0±20,0
В передней брюшной стенке	20,0±20,0.

Как видим, наиболее часто рецидивы заболевания возникали в области послеоперационного рубца – в (40,0 ± 24,5)% случаев (у двух из пяти больных), что имело место у больных раком вульвы со II (T2N0M0) и III (T3N1M0) стадиями заболевания. Сроки возникновения рецидива составили 35 и 6 месяцев соответственно.

У одной пациентки рецидив отмечен в паховой области в сроке 13 месяцев. У данной больной имела место III (T1N1M0) стадия рака вульвы.

У одной больной рецидив заболевания проявился в виде метастатического поражения бедренных лимфоузлов в сроке 15 месяцев. У данной больной имела место IB (T1bN0M0) стадия рака вульвы.

У одной пациентки выявлен рецидив заболевания в сроке 6 месяцев в виде ограниченного

метастаза в переднюю брюшную стенку. У данной больной имела место IVA (T3N2M0) стадия рака вульвы.

Анализ возникновения рецидива заболевания в зависимости от локализации первичной опухоли показал, что у четырёх из пяти [(80,0 ± 20,0)%] больных раком вульвы первичная опухоль локализовалась в области больших половых губ, у одной пациентки – в области малых. Ни у одной из трёх больных с локализацией первичной опухоли в области клитора рецидива заболевания в течение 60 месяцев выявлено не было.

Если рассмотреть данный показатель в общей когорте больных (19 человек), то частота возникновения рецидива в области больших половых губ составила (21,1 ± 9,6)%, в области малых – (5,2 ± 5,2)%.

Анализ возникновения рецидива заболевания в зависимости от размера первичной опухоли показал, что у трёх из пяти [(60 ± 24,5)%] больных с рецидивом заболевания размер первичной опухоли был более 3 см, что является плохим прогностическим фактором [7, 11].

Таким образом, в нашем исследовании у больных раком вульвы преимущественно имел место локорегионарный характер рецидивирования. Местные рецидивы выявлены у двух пациенток и регионарные тоже у двух, что составило по (40,0 ± 24,5)%, хотя в общей когорте (2 из 19 больных) – в (10,5±7,2)% и (10,5±7,2)% соответственно. Отдалённые метастазы отмечены у одной [(5,2 ± 5,2)%] пациентки в виде изолированного метастаза в передней брюшной стенке. Рецидив заболевания в течение одного года возник у двух больных раком вульвы, второго года – у двух и у одной пациентки – в конце третьего года наблюдения.

У трёх из пяти [(60 ± 24,5)%] больных с рецидивом заболевания первично имело место поражение регионарных лимфатических узлов. Однако лишь только у одной пациентки локализация рецидива отмечена в области регионарных лимфоузлов.

По данным различных авторов, рецидивы рака вульвы чаще всего возникают в проекции первичной опухоли – 48,0 – 75,7%. В области регионарных лимфатических узлов рецидив выявляется в 14–40% случаев. Частота локальных рецидивов опухоли в большей степени зависит от величины свободного края резекции от опухоли [7, 11, 12].

В то же время отдельные авторы отмечают в 8% случаев наличие отдалённых, а в 14% – множественных метастазов [13, 14].

Наши данные коррелируют с данными литературы, хотя множественных метастазов мы не наблюдали [13, 14].

Выявлено, что в группе больных, которым лечение начато с хирургического этапа, рецидивы отмечены у трёх пациенток со стадией T1bN0M0, T1N1M0, T2N0M0 в виде местного рецидива у двух и регионарного – у одной пациентки. В группе больных, получивших предоперационный курс лучевой терапии, рецидив заболевания отмечен у двух пациенток с T3N1M0, T3N2M0 в области бедренных лимфатических узлов и передней брюшной стенки.

Таким образом, проведение предоперационного курса лучевой терапии позволило добиться операбельности первичной опухоли, а также снизить частоту местного рецидивирования – ни у кого из трёх больных раком вульвы с III–IVa стадией не отмечено местного рецидива заболевания.

Анализ продолжительности жизни больных раком вульвы показал, что общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость составила 73,7%. У больных раком вульвы I стадии данный показатель составил 85,7%, II – 85,7%, III – 50,0%, IVa стадии – 0%.

По данным литературы [8, 15, 16] изучаемый показатель при комбинированном лечении у больных раком вульвы I стадии соответствовал 100%, II – 84,6%, III стадии – 53,6%.

Выводы

Рецидив заболевания отмечен у 26,3% больных, из них у 40,0% в области первичной опухоли. Все рецидивы случились в период наблюдения до трёх лет после проведённого радикального лечения. Среднее время до его возникновения составило 15 месяцев. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных РВ I – IV стадии составила 73,7%. Проведение предоперационного курса лучевой терапии снизило частоту локального рецидивирования.

Список литературы

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб.: Фолиант, 2002. – 542 с.
2. Урманчеева А.Ф. Эпидемиология рака вульвы.

Факторы риска и прогноза / А.Ф. Урманчеева // Практич. онкология. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 189–196.

3. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 12. – К., 2011. – 118 с.
4. Fuh K.C. Current management of vulvar cancer / K.C. Fuh, J.S. Berek // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 26(1). – P. 45–62.
5. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. / M. Hampl, S. Deckers-Figiel, J.A. Hampl [at al.] // Gyn. Oncol. – 2008. – Vol. 109. – P. 340–345.
6. Онкологическая гинекология. / В.К. Винницкая, А.Н. Мельник, А.Н. Рыбалка [и др.] – К.: Здоров'я, 1983. – 248 с.
7. Жаров А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы / А.В. Жаров, А.В. Важенин // Челябинск, 2005. – 131 с.
8. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2006. – 95 (Suppl. 1). – S. 105–143.
9. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium // Int. J. of Gyn. and Obst. – 2009. – Vol. 105. – P. 103–104.
10. Бохман Я.В. Лечение больных раком вульвы. / Я.В. Бохман, Ю. Таджибаева, Г.Т. Чукасели // Вопросы онкологии – 1990. – Т. 36, № 4, – С. 472–476.
11. Турчак А.В. Рецидивы рака вульвы и результаты их терапии (20-летний опыт) / А.В. Турчак // Онкология. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 312–313.
12. Куприенко Н.В. Использование биологической сварки тканей в лечении фоновых и злокачественных заболеваний вульвы / Н.В. Куприенко, Т.В. Кутицкая // Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. № II. – С. 149.
13. Crosbie E.J. Vulvar cancer treatment / E.J. Crosbie, R.J. Slade, A.S. Ahmed // Cancer Treatment Reviews. – 2009. – Vol. 35. – P. 533–539.
14. Diagnosis and treatment options of vulvar cancer: a review / C. Dittmer, D. Fischer, K. Diedrich, M. Thill // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285 (1). – P. 183–193.
15. Жаров А.В. Хирургическое лечение больных раком вульвы / А.В. Жаров // Практич. онкология. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 205–215.
16. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – Минск: Вышейш. шк., 2002. – 416 с.

В.С. Сухін

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ВУЛЬВИ

Проведено ретроспективне дослідження даних хворих на рак вульви. Розглянуто характер їх лікування. У 84,3% випадків лікування хворих розпочато з хірургічного етапу з подальшим запровадженням адьювантного лікування, іншим хвоим проведено передопераційний курс дистанційної променевої терапії. Рецидив захворювання виявлено у 26,3% хворих на рак вульви. Проведення передопераційної променевої терапії дозволило знизити частоту локального рецидивування пухлини.

Ключові слова: рак вульви, променева терапія, рецидив захворювання.

V.S. Sukhin

TREATMENT EFFICACY OF VULVAR CANCER PATIENTS

It has been conducted retrospective data analyze of vulvar cancer patients. There was evaluated treatment method. In 84.3% of patients treatment was started with surgery with adjuvant treatment. In other patients there was conducted preoperative radiation therapy. Relapse of disease was detected in 26.3% of patients. Preoperative radiation therapy decreased the local relapse-rate.

Key words: vulvar cancer, radiation therapy, relapse of disease.

Поступила 21.06.12

ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 616.71-001.5-089.227.84-035.7

*В.А. Литовченко, Н.И. Берёзка, Е.В. Горячий¹,
Рама А.Ф. Аль Масри, Д.В. Власенко¹
Харьковский национальный медицинский университет
Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи
и медицины катастроф, г. Харьков¹*

ОШИБКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МНОГООСКОЛЬЧАТЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО БЛОКИРУЮЩЕГО ОСТЕОСИНТЕЗА

Изучены и проанализированы основные ошибки, которые допускают хирурги при лечении многооскольчатых переломов костей конечностей методом интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза. Установлено, что главными причинами ошибок являются нарушение тактических основ данной методики и технические недостатки, среди которых в первую очередь следует назвать неправильное предоперационное планирование.

Ключевые слова: многооскольчатые переломы, интрамедуллярный блокирующий остеосинтез, ошибки и осложнения.

В процессе лечения многооскольчатых переломов длинных костей нередко в силу разных причин допускаются ошибки, которые негативно сказываются как на сроках лечения больных, так и на его конечных результатах. Детально изучив причины, приведшие к нарушению нормального функционирования опорно-двигательной системы, Н.А. Корж с соавт. [1] указывают на наиболее частые врачебные ошибки при проведении остеосинтеза, которыми являются:

- недооценка степени тяжести повреждения;
- применение метода лечения и способа фиксации, которые не соответствуют характеру травматического повреждения сегмента и состоянию пациента;
- отсутствие анатомичной репозиции отломков при наличии осевых и ротационных смещений;
- применение несертифицированных «самодельных» имплантатов из некачественного материала;
- несоблюдение технологии остеосинтеза, отсутствие стабильности в системах «кость–кость», «кость–имплантат», недостаточный гемостаз;
- немотивированная смена метода лечения;
- отсутствие преемственности на этапах лечения;
- неадекватное восстановительное лечение и медицинская реабилитация.

Значительные преимущества интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза, такие как малая инвазивность, практическое отсутствие интраоперационной кровопотери, значительная прочность фиксации, высокий уровень качества

жизни, отсутствие необходимости в постоянных занятиях лечебной физкультурой для разработки движений в суставах, практически сводят к минимуму риск возникновения осложнений в процессе лечения и делают этот метод оптимальным для лечения многооскольчатых диафизарных переломов длинных костей конечностей [2, 3].

Сегодня детально описаны ошибки и осложнения при применении накостного, интрамедуллярного и внеочагового остеосинтеза, в то время как при интрамедуллярном блокирующем остеосинтезе они освещены лишь в одиночных публикациях [4–7].

Анализируя осложнения, возникшие в процессе лечения заблокированными стержнями, большинство авторов указывают на технические ошибки и невыполнение требований методики.

Наиболее типичными ошибками во время выполнения оперативного вмешательства были следующие:

- неправильно проведённая репозиция перелома;
- неправильно подобранные длина и диаметр стержня;
- непопадание дистальных блокирующих винтов в отверстия стержня (5,8%);
- перелом кости в месте введения стержня;
- раскол проксимального или дистального фрагментов во время введения стержня;
- эффект «телескопа» в случае многооскольчатых переломов;

- неправильный выбор типа блокирования (статический, динамический или компрессионный) [7–9].

Из осложнений метода В.Г. Климовицкий с соавт. отмечают послеоперационный флебит вен нижних конечностей (2,1%), лигатурные свищи (4,2%), девитализацию одного из костных фрагментов (2,1%), остеомиелит (2,1%), перелом сверла в кости (10,6%) [10].

Бессистемное применение доступных имплантатов без достаточного владения методиками репозиции и приёмами остеосинтеза может вызвать ошибки и осложнения, большинство из которых можно предотвратить, освоив основные принципы и детали технологии [9].

Целью исследования была систематизация ошибок, наиболее характерных для интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза при лечении многооскольчатых переломов костей конечностей, а также пути их предупреждения.

Материал и методы. Для фиксации переломов применяли сертифицированные в Украине стержни и наборы для их постановки.

Анализируя ошибки в процессе выполнения оперативного вмешательства и дальнейшего наблюдения за больными, базировались на собственном клиническом материале, а также на результатах обследования больных, остеосинтез которым был выполнен в других клиниках. Проанализированы результаты лечения 84 больных, которым было выполнено 92 оперативных вмешательств на различных сегментах конечностей (бедро, голень, плечо). Мужчин было 57 (68%), женщин – 27 (32%). Средний возраст больных составил (42±3) года. Наибольшее количество оперативных вмешательств было выполнено на большеберцовой кости – 48%, бедренной – 33%, плечевой – 19%.

Результаты и их обсуждение. Необходимо различать понятия «ошибки» и «осложнения», поскольку знание наиболее типичных и распространённых ошибок позволит избежать их, а осложнения можно свести к минимуму.

Наиболее типичные ошибки нами разделены на тактические, технические и зависящие непосредственно от больного.

К тактическим ошибкам отнесены:

- недооценка степени тяжести и характера повреждения кости и общего состояния пострадавшего;
- недооценка повреждений кожных покровов конечности;
- недооценка состояния костной ткани;
- применение метода в не показанных для него случаях;
- применение неправильного блокирования (компрессионное, статическое или динамическое);

- применение «самодельных» стержней из некачественного материала с неотработанной технологией остеосинтеза;
- несоблюдение технологии интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза, внесение собственных «поправок» во время выполнения операции, изменение хода оперативного вмешательства;
- «авторские» методики блокирования стержней;
- проведение операции врачами, не владеющими данной методикой;
- неадекватное восстановительное лечение и медицинская реабилитация.

Ошибки в технике остеосинтеза представляют собой наиболее распространённую группу, поскольку разнообразие клинических ситуаций, техническое обеспечение во время проведения операции (наличие электронно-оптического преобразователя, ортопедического стола и др.), вид выбранного имплантата, способ выполнения синтеза (закрытый или открытый), степень достигнутой репозиции при наличии множества отломков, объём травмированной конечности (особенно бедра) в комбинации с опытом и возможностями оперирующего хирурга создают значительное количество вариантов возникновения таких ошибок. Нами выявлены наиболее типичные технические ошибки:

- неправильное или недостаточное предоперационное планирование, которое приводит к неправильному выбору типа (антеградный, реконструктивный, ретроградный) и размеров стержня или блокирующих винтов (слишком короткие или, наоборот, длинные);
- неправильно выбранная точка ввода стержня;
- излишнее или недостаточное погружение стержня в костно-мозговой канал, что может привести к «выстоянию» стержня в полость сустава, а также создаёт трудности при его удалении;
- отказ от открытого способа остеосинтеза, в результате чего репозиция отломков может быть неудовлетворительной;
- несоответствие диаметра стержня диаметру костно-мозгового канала, которое может привести к расколу кости, отказ от рассверливания костно-мозгового канала;
- неправильная или недостаточная репозиция отломков, при которой остаются смещения фрагментов (ротационные, по длине, угловые);
- эффект «телескопа»;
- попадание свободного костного отломка в костно-мозговой канал;
- нарушение оси конечности;
- интраоперационное выявление распространения зоны перелома или дополнительного перелома сегмента, который не был диагнос-

тирован своевременно из-за недостаточного рентгенологического обследования;

- перелом кости в месте введения дистальных блокирующих винтов в результате многочисленных сверлений при дистальном блокировании;
- чрезмерная травматизация собственной связки надколенника при введении стержня в большеберцовую кость и надколенника при ретроградном введении в бедренную кость;
- перфорация стенки кости стержнем;
- недостаточный гемостаз, повреждение сосудисто-нервных образований (чаще при дистальном блокировании в плечевой кости).

В процессе дальнейшего наблюдения за больными необходимо учитывать их личностные и психологические особенности, поскольку очевидно, что от выполнения полученных рекомендаций и соблюдения ортопедического режима зависит конечный результат лечения.

Имея достаточный опыт изучения ближайших и отдалённых результатов лечения больных с многооскольчатыми переломами длинных костей после интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза, мы выделили наиболее типичные моменты, на которые необходимо уделять внимание больных:

- режим нагрузки на оперированную конечность;
- динамизация стержня в показанных случаях в оптимальные сроки;
- контрольная рентгенография и осмотр врачом через определённые промежутки времени;
- отсутствие преемственности на этапах лечения.

Последний тезис, скорее всего, больше относится к оперировавшим врачам, которые в силу различных причин не осуществляют наблюдение за больными в процессе лечения, из-за чего последние получают консультации врачей поликлиник или районных больниц, которые не могут знать все нюансы данной методики.

Неправильный режим нагрузки на оперированную конечность (ранняя и полная) может привести к перелому блокирующих винтов или стержня. И, наоборот, поздняя и недостаточная нагрузка на конечность достаточно часто приводит к нарушению процессов консолидации и их замедлению.

Осложнения после интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза при лечении многооскольчатых переломов костей конечностей принципиально не отличаются от таковых при других методиках, однако, на наш взгляд, их процент несколько ниже. Конкретные технические погрешности при выполнении остеосинтеза приводят к конкретным осложнениям, клинические проявления которых могут значительно варьировать – от дискомфорта в мес-

те введения слишком длинного блокирующего винта до нарушения процессов репарации, анатомо-функциональных нарушений, перелома кости в месте многочисленных попыток блокирования или нагноения костной раны при переломе сверла.

Тяжёлым общим осложнением, которое при существующему методу, является жировая эмболия. В наших исследованиях во время проведения остеосинтеза её проявления были выявлены у семи больных в момент введения стержня или сразу после него, причем у шести больных она проявлялась незначительными клиническими признаками (тахикардия, снижение сатурации, изменение сознания), которые особо не повлияли на течение болезни. У одного больного сразу после введения стержня в бедренную кость наступила потеря сознания (оперативное вмешательство проводилось под спинальной анестезией), апноэ, остановка эффективного кровообращения. Проведённые реанимационные мероприятия оказались эффективными, больной вскоре выздоровел, но остеосинтез пришлось закончить без дистального и проксимального блокирования стержня.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что главными причинами ошибок при выполнении блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза при лечении многооскольчатых переломов костей конечностей является несоблюдение тактических условий выполнения данной методики и технические недостатки, среди которых в первую очередь следует отметить неправильное предоперационное планирование.

Выводы

1. Основными ошибками при выполнении интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза при лечении многооскольчатых переломов костей конечностей являются нарушения тактических основ методики и её применение против показаний.
2. Ошибки технического характера могут быть предупреждены при использовании сертифицированных металлоконструкций квалифицированными хирургами при условии рентгенологического сопровождения. Недопустимо применение «самодельных» конструкций и «авторских» методик.
3. Знание типичных тактических и технических ошибок и соблюдение методики интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза при лечении многооскольчатых переломов костей конечностей позволит снизить количество неудовлетворительных результатов и предупредить возникновение осложнений.
4. Ознакомление широкого круга врачей-трав-

матологов с методикой интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза позволит повысить его качество и будет способствовать преемственности на этапах лечения больных.

Список литературы

1. Помилки та ускладнення в ортопедо-травматологічній практиці / М.О. Корж, Д.О. Яременко, Л.Д. Горідова [та ін.] // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2010. – № 2. – С. 5 – 10.
2. Сучасний стан розвитку інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу / В.О. Литовченко, Є.В. Гарячий, В.Г. Власенко [та ін.] // Травма. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 253 – 256.
3. Хірургічна концепція лікування множинних та поєднаних переломів кісток кінцівок / В.О. Литовченко, М.І. Березка, Є.В. Гарячий [та ін.] // Травма. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 152 – 155.
4. Внутренние напряжения при нагрузках биомеханических конструкций «отломки бедренной кости – аппарат внешней фиксации», «отломки бедренной кости – накостный фиксатор» и клинические аспекты их проявления / А.К. Попсуйшапка, И.Н. Боровик, А.И. Белостоцкий [и др.] // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2008. – № 2. – С. 56 – 62.
5. Интрамедуллярный блокирующий остеосинтез – современная методика, новые сложности, осложнения / В.В. Дергачев, А.Н. Александров, С.Б. Ванхальский [и др.] // Травма. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 20 – 23.
6. Хирургическое лечение диафизарных переломов бедренной кости / Д.М. Пучиньян, Д.А. Марков, К.К. Левченко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 594 – 596.
7. Челноков А.Н. Ошибки и осложнения закрытого интрамедуллярного остеосинтеза бедра / А.Н. Челноков // Травма. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 317–321.
8. Интрамедуллярный блокирующий остеосинтез в лечении больных с закрытыми переломами длинных костей конечностей / Г.В. Гайко, А.В. Калашников, П.В. Никитин [и др.] // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2007. – № 1. – С. 26 – 33.
9. Интрамедуллярный блокирующий остеосинтез в лечении больных с расстройствами репаративного остеогенеза после диафизарных переломов / Г.В. Гайко, П.В. Никитин, А.В. Калашников [и др.] // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2006. – № 4. – С. 5–13.
10. Интрамедуллярный блокирующий остеосинтез в лечении диафизарных оскольчатых переломов бедра / В.Г. Климовицкий, А.А. Антонов, А.В. Макаренко [и др.] // Травма. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 243–246.

*В.О. Литовченко, М.І. Березка, Є.В. Гарячий,
Рамі А.Ф. Аль Масрі, Д.В. Власенко*

ПОМИЛКИ ПРИ ЛІКУВАННІ БАГАТОУЛАМКОВИХ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК КІНЦІВОК З ВИКОРИСТАННЯМ ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО БЛОКУЮЧОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ

Вивчені та проаналізовані основні помилки, яких допускаються хірурги при лікуванні багатоуламкових переломів кісток кінцівок методом інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу. Встановлено, що головними причинами помилок є порушення тактичних засад даної методики та технічні недоліки, серед яких у першу чергу слід назвати недостатнє передопераційне планування.

Ключові слова: багатоуламкові переломи, кістки кінцівок, інтрамедулярний блокуючий остеосинтез, помилки й ускладнення.

*V.O. Litovchenko, M.I. Berezka, E. V. Garyachiy,
Rami A.F. Al Masri, D.V. Vlasenko*

MISTAKES DURING TREATMENT OF MULTI-FRAGMENT FRACTURES OF LIMBS' BONES BY IMPLEMENTATION OF INTRAMEDULLARY BLOCKING OSTHEOSYNTHESIS

Main mistakes made by surgeons by treatment of multi-fragment fractures of limbs' bones treatment applying method of intramedullary blocking osteosynthesis were studied and analyzed. Main reasons of mistakes are violating of this method tactical basis and technical drawbacks among which the biggest is an incomplete preoperational planning.

Key words: multi-fragment fractures, intramedullary blocking osteosynthesis, mistakes and complication.

Поступила 08.10.12

СУДОВО-МЕДИЧНА ЕКСПЕРТИЗА

УДК 340.6:616.25-003.215/.219-07

Т.М. Бараев, Г.Ф. Кривда, П.В. Плевинскис, А.И. Ткаченко, Д.А. Уманский
Одесское областное бюро судебно-медицинской экспертизы
Одесский национальный медицинский университет

ЗНАЧЕНИЕ ГЕМО- И ПНЕВМОТОРАКСА ДЛЯ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЛЕСНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ГРУДИ

Разрабатывались критерии определения степени тяжести телесных повреждений у пострадавших с закрытой травмой груди, осложнившейся гемо- и пневмотораксом. Такая травма является опасной для жизни, даже если в раннем периоде она не манифестирует значительными изменениями клинических показателей. Основным объективным критерием, позволяющим констатировать наличие крови и воздуха в плевральной полости, а также оценить объём кровопотери и степень спадения лёгкого, является компьютерная томография. Любой объём гемо- и пневмоторакса больше, чем в виде узкой пристеночной полоски (как при наличии перелома рёбер, так и без него), свидетельствует о повреждении лёгкого. Такая травма должна относиться к категории тяжких телесных повреждений по критерию опасности для жизни, и только в некоторых случаях незначительный пристеночный гемо- и пневмоторакс при отсутствии перелома рёбер (или переломе без смещения 1–2 рёбер с одной стороны) и стабильном общем самочувствии без показаний к интенсивному лечению может оцениваться как повреждение средней степени тяжести по критерию длительного расстройства здоровья.

Ключевые слова: закрытая травма груди, гемо- и пневмоторакс, степень тяжести телесных повреждений, компьютерная томография.

Вопрос экспертной оценки степени тяжести телесных повреждений у пострадавших с закрытой травмой груди, осложнённой гемо- и пневмотораксом, является актуальным для практической работы при экспертизе живых лиц, поскольку в действующих «Правилах судебно-медицинского определения степени тяжести телесных повреждений» [1] он отражён неконкретно, что может приводить к возникновению расхождений во мнениях и двоякому толкованию соответствующих статей.

В действующих Правилах к опасным для жизни отнесены закрытые повреждения органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства, полости таза — всё при наличии угрожающих для жизни явлений. К таким явлениям относятся шок тяжёлой степени, массивная кровопотеря, кома, острая почечная, печёночная недостаточность, острая недостаточность дыхания, кровообращения, гормональная дисфункция, острые расстройства регионарного и органного кровообращения, жировая или газовая эмболия. Все они должны быть подтверждены объективными клиническими данными, результатами лабораторных и инструментальных исследований. Гемо- и пневмоторакс в этом перечне отдельно не выделены.

И это становится в некоторых случаях камнем преткновения при определении степени тяжести телесных повреждений.

Целью данного исследования было на основании собственного клинического и экспертного опыта, а также литературных данных разработать конкретные рекомендации по определению степени тяжести телесных повреждений у пострадавших с закрытой травмой груди, осложнённой гемо- и пневмотораксом.

Материал и методы. Обследовано 147 пострадавших с закрытой травмой груди в возрасте от 18 до 78 лет, из них 109 (74%) мужчин и 38 (26%) женщин. Повреждение внутренних органов груди отмечено в 67 случаях, причём 64 раза оно сопровождалось переломом рёбер и других костных структур. Именно эта группа пострадавших представляет интерес, так как гемо- и пневмоторакс был выявлен у 60 пациентов.

Отметим, что общепринятые рутинные клинические показатели (частота пульса и дыхания, величина артериального давления) при закрытой травме груди не всегда могут отображать объективную картину тяжести травмы. При плевральных осложнениях частота пульса у большинства пострадавших не превышает

100 уд/мин и бывает трудно вывести какую-либо закономерность изменения артериального давления. Так, в результате гипоксии, рефлекторной реакции сосудистой системы вместо падения артериального давления нередко отмечается его повышение [2]. Одышка и цианоз в остром периоде травмы также не всегда свидетельствуют о тяжёлой дыхательной недостаточности, так как их возникновение зависит от многих факторов: индивидуальной реакции на травму, конституции, наличия ожирения, возраста, сопутствующих заболеваний и т. п. Наблюдались случаи, когда при наличии множественных переломов рёбер и повреждения лёгкого общее состояние пострадавших оставалось стабильным, не было заметной одышки и тахикардии. В других случаях даже перелом одного-двух рёбер сопровождался выраженным болевым синдромом, затруднением дыхания и цианозом. При наличии гемо- и пневмоторакса проведение дополнительных функциональных проб (спирометрия, проба с задержкой дыхания) не только затруднено, но и противопоказано. Поэтому в большинстве случаев объективная оценка тяжести полученной травмы может быть дана только на основании рентгенологических (компьютерная томография) данных, что позволяет говорить об объёме кровопотери и степени спадения лёгкого. При проведении ЭКГ можно выявить изменения, свидетельствующие о затруднениях в работе правых отделов сердца, связанные с гипертензией в лёгочной артерии, вызванной спадением лёгкого, гипоксией, смещением сердечно-сосудистого пучка, а также рефлекторным влиянием болевого фактора [3–5]. Эти изменения характерны для острого нарушения кровообращения в системе малого круга и являются основными критериями, определяющими тяжесть и прогноз травмы.

Лёгкие, как и сердце, являются органами жизнеобеспечения, выполняющими газообменную функцию, поэтому любая травма их чревата возникновением опасных для жизни нарушений, а ухудшение или прекращение функционирования даже на несколько минут ведёт к гипоксии и гибели мозговых клеток. Повреждения лёгких при закрытой травме груди встречаются на вскрытии в 2 раза чаще, чем обнаруживаются в клинике [6], что свидетельствует о прижизненной недооценке тяжести такой травмы у каждого второго пострадавшего. Обширные разрывы и размозжения лёгких обычно заканчиваются летальным исходом. В экспертной работе с живыми лицами интерес представляют небольшие разрывы и ушибы лёгких. Контузии лёгких отличаются от разрывов сохранением целостности висцеральной плевры. При этом чаще все-

го могут наблюдаться различной величины кровоизлияния в лёгочную ткань, а также гематомы, участки ателектаза лёгкого, чередующиеся с эмфизематозными участками.

Гистологические исследования даже при ушибах и небольших разрывах лёгких выявляют серьёзные нарушения гемодинамики на уровне аэрогематического барьера и повышение проницаемости базальных мембран капилляров альвеолярных перегородок. В сосудах микроциркуляции на фоне резкого полнокровия выявляются склеивание и разрушение форменных элементов крови и стазы лейкоцитов в артериолах и венулах. Расстройства микроциркуляции сочетаются с утолщением альвеолярных перегородок, усилением клеточной инфильтрации, что соответствует интерстициальному отёку и сопровождается уменьшением просвета альвеол и постепенным нарастанием внутриальвеолярного отёка. Электронно-микроскопические исследования лёгких позволяют раскрыть механизмы образования альвеолита, гиалиновых мембран и связать эту патологию с повышенной проницаемостью аэрогематического барьера. Формирование ателектазов связывается с понижением продукции сурфактанта в связи с разрушением альвеолоцитов 2-го типа, ответственных за его выработку [6–8]. Всё это свидетельствует об острых расстройствах регионарного и органного кровообращения в системе малого круга.

Результаты. Гемоторакс отмечен у 17 пациентов. Почти всегда он сочетался с пневмотораксом и был опасен для больного не только потерей различных количеств крови, но и смещением в здоровую сторону средостения и сердца, что значительно утяжеляет состояние пострадавшего. На основании клинико-рентгенологических данных различают малый гемоторакс – в пределах рёберно-диафрагмального синуса, средний – до уровня 4-го ребра спереди (угол лопатки сзади), большой – до уровня 2-го ребра спереди и тотальный.

Пневмоторакс возникает вследствие нарушения герметичности плевральной полости. При закрытом повреждении груди без перелома рёбер механизм проникновения воздуха в плевральную полость такой же, как и при спонтанном пневмотораксе – по типу баротравмы лёгкого. На основании клинико-рентгенологических данных, по степени спадения лёгкого следует различать малый коллапс (до 1/3), средний (до 1/2) и большой (больше чем на 1/2 объёма) пневмотораксы. Причём такая разгерметизация может возникнуть как сразу в момент причинения травмы, так и через различные промежутки времени: несколько часов, суток и даже

недель. Спадение лёгкого ведет к уменьшению дыхательных объёмов, снижению резервов дыхания и максимальной минутной вентиляции, ускорению или замедлению лёгочного кровотока, изменению ударного объёма крови, повышению давления в малом круге и центрального венозного давления, снижению оксигенации артериальной крови [2, 4, 5]. Эти процессы приводят к различной степени дыхательной и сердечной недостаточности, поэтому требуют срочных лечебных мероприятий [9, 10]. Среди 60 пациентов с гемо- и пневмотораксом практически во всех случаях проводились срочные активные лечебные пособия (пункция и дренирование), позволившие устранить опасные для жизни осложнения. Оперативное вмешательство (торакотомия) было предпринято в пяти случаях в связи с сохраняющимся коллапсом лёгкого и продолжающимся кровотечением. Современные малоинвазивные технологии позволили расширить показания к срочным вмешательствам у таких пациентов [11].

В клинической группе у 118 пострадавших (80%) были выявлены переломы рёбер, которые увеличивают летальность при травме груди в четыре раза, а у больных старше 60 лет – в три раза по сравнению с молодыми вследствие развития плевропульмонального шока. Множественные и двусторонние переломы рёбер опасны развитием флотации грудной стенки. Причём полной консолидации переломов рёбер в таких случаях не наступает даже через 1–2 и более месяцев.

Обсуждение результатов. Тяжесть закрытой травмы груди, осложнённой гемо- и пневмотораксом, значительно усугубляется сопутствующими повреждениями сердца, средостения и плевры, которые, как правило, не учитываются клиницистами [12, 13]. В то же время, по данным судебно-медицинских вскрытий, отмечаются четыре основных механизма, приводящих к образованию закрытых повреждений сердца: контузия, компрессия, их сочетание и компрессия. Отдельно среди причин смерти рассматривается «рефлекторная остановка сердца». Таким образом, весь комплекс патоморфологических и патофизиологических нарушений при закрытой травме груди, осложнённой гемо- и пневмотораксом и подтверждённой данными компьютерной томографии, становится пусковым механизмом острого расстройства регионарного и органного кровообращения в системе малого круга и дыхательной недостаточности, которые и являются объективным показателем тяжести телесных повреждений, не всегда манифестирующими в клинической картине. На этом основаны изложенные в действующих

в Российской Федерации Правилах [14] «Медицинские критерии определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека». В п. 6.1.10 этих Правил отмечено, что тяжкий вред здоровью по критерию опасности для жизни создаёт «закрытое повреждение (размозжение, отрыв, разрыв) органов грудной полости: сердца или лёгкого... травматический пневмоторакс, или гемоторакс, или гемопневмоторакс...». В работе [15] при определении степени тяжести вреда здоровью эти положения конкретизируются: «Травматический пневмоторакс, или гемоторакс, или гемопневмоторакс надо расценивать как тяжкий вред здоровью при любом его объёме, поскольку возникновению их предшествует, как правило, повреждение внутреннего органа, и опасность для жизни в этих случаях есть всегда».

В экспертной практике нами проанализированы два принципиально различных подхода к определению степени тяжести телесных повреждений у живых лиц в случае развития травматического гемопневмоторакса на примере 11 единоличных и 6 комиссионных судебно-медицинских экспертиз и освидетельствований пострадавших с закрытой травмой груди. Среди пострадавших было 15 мужчин и одна женщина в возрасте от 23 до 51 года. В первом случае пострадавший получил тяжёлую травму груди – закрытый множественный перелом рёбер (15), осложнённый левосторонним гемопневмотораксом, правосторонним гемотораксом. Примечательно, что и в этом случае расстройства пульса и уровень артериального давления не достигали величин, свидетельствующих о наличии тяжёлого шока, а показатели дыхания в медицинской карте не были зафиксированы. Всё это дало эксперту, производившему первичное освидетельствование пострадавшего, формальное основание считать указанную травму не опасной для жизни и отнести её к категории телесных повреждений средней тяжести. И только последующая комиссионная экспертиза изменила эти выводы и отнесла травму к категории тяжких телесных повреждений по критерию опасности для жизни.

Во всех остальных случаях травма груди была не такой тяжёлой – наличие от двух до четырех переломов правых либо левых рёбер, либо двустороннего перелома рёбер (от одного до трёх с каждой стороны), сопровождавшихся односторонним пневмо- и гемотораксом. Во всех этих случаях показатели пульса и артериального давления не достигали величин, свидетельствующих о наличии угрожающих жизни явлений. А вот подход экспертов к этим в принципе сходным случаям был совершенно

различным – в девяти случаях эксперты ориентировались исключительно на показатели пульса и артериального давления, не учитывали самого характера травмы груди (наличие пневмогемоторакса), и отнесли указанную травму к не опасной для жизни (к категории телесных повреждений средней тяжести). И только в шести случаях эксперты учитывали исключительно характер травмы груди и отнесли эти повреждения к категории тяжких по критерию опасности для жизни.

Выводы

1. Закрытая травма груди, осложнённая гемом и пневмотораксом, представляет собой единый комплекс патоморфологических и патофизиологических повреждений в лёгких и других смежных органах, сочетанных с переломом (или без него) костных структур грудной клетки, который ведет к выраженным расстройствам регионарного и органного кровообращения в системе малого круга и дыхательной недостаточности. Поэтому такая торакальная травма является опасной для жизни, даже если в раннем периоде она не манифестирует значительным изменением рутинных клинических показателей: пульса, дыхания, артериального давления.
 2. Основным объективным критерием, позволяющим констатировать наличие крови и воздуха в плевральной полости, а также оценить объём кровопотери и степень спадения лёгкого, является рентгенологическое (компьютерная томография) исследование. Любой объём гемо- и пневмоторакса больше, чем в виде узкой пристеночной полосы (как при наличии перелома рёбер, так и без него), свидетельствует о повреждении лёгкого и требует срочного интенсивного лечения (пункция, дренирование, операция), поэтому такая травма должна относиться к категории тяжких телесных повреждений по критерию опасности для жизни.
 3. Только в некоторых случаях незначительный пристеночный гемо- и пневмоторакс при отсутствии перелома рёбер (или переломе без смещения 1–2 рёбер с одной стороны) и стабильном общем самочувствии, когда нет показаний к срочному интенсивному лечению, может оцениваться, как повреждение средней тяжести по критерию длительного расстройства здоровья.
3. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди / Е.А. Вагнер. – М.: Медицина, 1981. – 288 с.
 4. Колесников И.С. Хирургия легких и плевры / И.С. Колесников, М.И. Лыткин. – Л.: Медицина, 1988. – 384 с.
 5. Borts-Hannover H. Stumpte Herz-und Lungentraumen / H. Borts-Hannover // Langenbecks Arch. Chir. – 1971. – Bd. 329. – S. 161–163.
 6. Сапожникова М.А. Морфология закрытой травмы груди и живота / М.А. Сапожникова. – М.: Медицина, 1988. – 160 с.
 7. Морфология острого повреждения легких при механической травме / Д.В. Сундуков, А.М. Голубев, В.И. Алисиевич, А.Р. Баширова // Суд.-мед. экспертиза. – 2007. – № 4. – С. 3–5.
 8. Carzon A.A. Physiopathology of Crushed Chest Injuries / A.A. Carzon, B.S. Seltzer, K.E. Karlson // Ann. Surg. – 1968. – Vol. 168 (1). – P. 128–136.
 9. Бараев Т.М. О диагностике и лечении неспецифического спонтанного пневмоторакса / Т.М. Бараев // Воен.-мед. журн. – 1989. – № 1. – С. 61–62.
 10. Флорикян А.К. Актуальные вопросы хирургии повреждений груди / А.К. Флорикян // Междунар. мед. журн. – 1998. – № 3. – С. 77–80.
 11. Шипулин П.П. Опыт выполнения видеоторакоскопических операций при заболеваниях и травмах груди / П.П. Шипулин, В.В. Байдан, В.И. Байдан [и др.] // Клін. хірургія. – 2011. – № 10. – С. 39–42.
 12. Туманов Э.В. Теории повреждения сердца при тупой травме грудной клетки / Э.В. Туманов, З.Ю. Соколова // Суд.-мед. экспертиза. – 2010. – № 6 – С. 44–48.
 13. Aldor E. Herzkontusionen – ein Krankheitsbild von zunehmender Bedeutung / E. Aldor, O. Brand, H. Heeger // Med Well. – 1981. – Bd. 32, № 6. – S. 189–191.
 14. Правила определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека / Утв. Постановлением Правительства РФ от 17.08.2007 г. – 16 с.
 15. Клевно В.А. Определение степени тяжести вреда здоровью. Применение Правил и Медицинских критериев. Ответы на вопросы. / В.А. Клевно, И.Н. Богомолова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 136 с.

Список литературы

1. Правила судебно-медицинского определения степени тяжести телесных повреждений / Утв. Приказом МЗ Украины от 17.01.1995 г. № 6. – 11 с.
2. Романенко А.Е. Закрытые повреждения орга-

Т.М. Бараєв, Г.Ф. Кривда, П.В. Плевінскіс, О.І. Ткаченко, Д.О. Уманський

**ЗНАЧЕННЯ ГЕМО- ТА ПНЕВМОТОРАКСУ
ДЛЯ ЕКСПЕРТНОЇ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ
ТЯЖКОСТІ ТІЛЕСНИХ УШКОДЖЕНЬ
У ПОСТРАЖДАЛИХ ІЗ ЗАКРИТОЮ
ТРАВМОЮ ГРУДЕЙ**

Розроблялися критерії визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень у постраждалих осіб із закритою травмою грудей, яка ускладнилася гемо- і пневмотораксом. Така травма є небезпечною для життя, навіть якщо в ранньому періоді вона не маніфестує значними змінами клінічних показників. Основним об'єктивним критерієм, який дозволяє констатувати наявність крові й повітря в плевральній порожнині, а також оцінити об'єм крововтрати та ступінь спадіння легені, є комп'ютерна томографія. Будь-який об'єм гемо- і пневмотораксу більше, ніж у вигляді вузької пристінкової смуги (як за наявності перелому ребер, так і без нього) свідчить про пошкодження легені. Така травма повинна відноситись до категорії тяжких тілесних ушкоджень за критерієм небезпеки для життя, і тільки в деяких випадках незначний пристінковий гемо- і пневмоторакс за відсутності перелому ребер (або переломі без зміщення 1–2 ребер з однієї сторони) та при стабільному загальному самопочутті без показань до інтенсивного лікування може оцінюватись як ушкодження середнього ступеня тяжкості за критерієм довготривалого розладу здоров'я.

Ключові слова: *закрита травма грудей, гемо- і пневмоторакс, ступінь тяжкості тілесних ушкоджень, комп'ютерна томографія.*

T.M. Baraev, G.F. Krivda, P.V. Plevinskis, A.I. Tkachenko, D.A. Umanskiy

**IMPORTANCE OF HEMO- AND
PNEUMOTHORAX FOR EXPERT
ASSESSMENT OF PERSON'S BODY INJURIES
DEGREE IN CASE OF CLOSED THORACIC
INJURY**

Criteria of determination of body injuries degree of injured persons with closed thoracic injury, complicated by hemo- and pneumothorax were developed in this work. Such injury, complicated by hemo- and pneumothorax, is dangerous for life, even if on the early stage is does not manifest by considerable changes of clinical data. The main objective criterion to determine the air and blood in pleural cavity, and to assess the volume of blood loss and degree of pulmonary collapse, is a computer tomography. Any volume of hemo- and pneumothorax larger, than thin parietal strip (in both cases of absence or presence of rib's fracture) is an evidence of lung's injury. Such injury should be considered as severe body injury according to the criterion for life danger. Only in some cases inconsiderable parietal hemo- and pneumothorax in the case of rib's fracture absence (or fracture of 1–2 ribs without dislocation from one side) and stable general condition without indications to intensive therapy, could be assessed as injury of the average degree according to the criterion for long-lasting health failure.

Key words: *closed thoracic injury, hemo- and pneumothorax, degree of severity of body injuries, computer tomography.*

Поступила 25.07.12

РЕЦЕНЗІЇ

РЕЦЕНЗИЯ

на учебник «Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 784 с.»



Перед высшей медицинской школой в рамках внедрения Болонского процесса с целью подготовки высококвалифицированных и конкурентоспособных врачей стоит задача по усовершенствованию форм и методов учебного процесса. Для обеспечения высокого качества знаний при изучении такой важной для студентов-медиков дисциплины, как фармакология, необходимо наличие надлежащих учебно-методических материалов.

Впервые в Украине появился учебник по фармакологии, составленный не только в соответствии с программой по фармакологии для студентов медицинских факультетов высших учебных заведений III–IV уровней аккредитации, но и с учётом Национального перечня основных лекарственных средств и Государственного формуляра Украины. Авторы учебника – преподаватели кафедр фармакологии и клинической фармакологии высших учебных медицинских учреждений Украины, в первую очередь национальных медицинских университетов, которые имеют опыт преподавания предмета с учётом требований кредитно-модульной системы.

Учебник в достаточно полном объёме даёт основы современной фармакологии с элементами фармакотерапии. Информация о лекарственных средствах подана чётко и последовательно. Кроме того, в учебнике также представлены отдельные сведения по патофизиологии, биохимии, микробиологии, иммунологии, необходимые для понимания сущности фармакологических процессов. Особенность учебника состоит в ориентированности не только на фундаментальные, но и на клинические вопросы.

Рациональное построение учебника помогает усвоению фармакологии студентами с учётом проведения практических занятий согласно кредитно-модульной системе. Учебник удобен в использовании, что обеспечивается его чётким структурированием по содержанию и предметным указателем. Изложение материала традиционно начинается с определения фармакологии, её места в системе медицинских, фармацевтических и биологических наук, знакомства с историческим очерком развития данной науки, с ведущими научными школами. Сделан акцент на развитии экспериментальной фармакологии, в частности квантовой и нанофармакологии.

Важный и интересный раздел, посвящённый общей фармакологии, является теоретической предпосылкой к частной фармакологии. В нём рассматриваются основные закономерности взаимодействия организма человека и лекарственных средств.

Вопросы частной фармакологии освещены и распределены по разделам соответственно принятой современной классификации лекарственных средств с учётом их фармакологического действия, химической структуры и клинического применения. В большинстве разделов приведены краткие сведения о патогенезе заболеваний, при лечении которых используются указанные группы лекарственных средств, обсуждаются современные представления о принципах фармакотерапии этих заболеваний. Механизм действия препаратов рассматривается на основе последних достижений фундаментальной фармакологии. Все препараты имеют международные непатентованные названия с указанием основных торговых названий. Приводятся сведения о форме выпуска эталонных препаратов. Большое внимание авторами уделено сравнительной характеристике лекарственных средств в каждой фармакологической группе, а также фармакологическому взаимодействию при их одновременном применении. Такая интересная особенность изложения учебного материала облегчает выбор препарата при разной патологии, позволяет обосновать замену одного лекарственного препарата другим, что обеспечивает формирование клинического мышления у студента. Подробно описаны препараты, широко применяемые в практической медицине для лечения сердечно-сосудистой системы, заболеваний органов пищеварительной системы, противомикробные средства и др. Стрессорный компонент, присутствующий при многих заболеваниях, актуализирует раздел, посвященный фармакологии

стресс-протекторов. Учитывая важность проблемы неотложной терапии, авторы систематизировали лечебные алгоритмы неотложных состояний, угрожающих жизни больного, основные принципы терапии острых отравлений. В разделе «Общая рецептура» изложены правила выписывания медикаментов в разных лекарственных формах, в том числе самых современных.

Необходимо отметить и хорошее полиграфическое оформление книги. Объяснением к тексту служат таблицы, схемы, рисунки и фотоиллюстрации. Прекрасные иллюстрации позволяют студенту легко усвоить материал и быстро найти ответ на интересующий вопрос. Вся информация тщательно проверена и обновлена в соответствии с последними научными данными. Всесторонне освещены вопросы общей фармакологии (фармакокинетика, фармакодинамика) и частной фармакологии.

Учебник написан на высоком методическом и научном уровне, доступен для восприятия студентами. В этом смысле он даёт возможность приобрести необходимые знания о действии лекарственных средств на организм человека. Можно утверждать, что учебник поможет студентам создать прочную основу для их будущей практической деятельности в качестве врача.

Полнота изложения материала, логичная структура, хороший язык делают данный учебник основным источником изучения студентами такой сложной и интересной дисциплины, как фармакология. Глубокое знание авторами материала об эффективных и безопасных лекарственных средствах, рекомендаций о рациональном их применении, использование современной научной и учебной литературы делают данный учебник незаменимым не только для студентов медицинских и фармацевтических вузов, но и для врачей, желающих получить современное представление о предмете.

Заведующий кафедрой внутренней медицины № 2
и клинической иммунологии и аллергологии ХНМУ,
академик АН высшего образования Украины,
заслуженный деятель науки и техники Украины,
доктор медицинских наук, профессор

П.Г. Кравчун

ПОДІЇ

СВІТЛОЇ ПАМ'ЯТІ

АНАТОЛІЯ ЯКОВИЧА ЦИГАНЕНКА



29 листопада 2012 року на 84-му році пішов із життя Анатолій Якович Циганенко – відомий вчений-мікробіолог, видатний організатор вищої медичної освіти СРСР та України.

Анатолій Якович був був яскравою людиною, неперевершеною особистістю, наставником та вчителем з великої літери.

Народився він 25 червня 1929 року в селі Кочубеївка Чутівського району Полтавської області. В 1948 р. після закінчення Миргородської середньої школи поступив на перший курс санітарно-гігієнічного факультету Харківського медичного інституту, з яким у подальшому зв'язано його становлення як людини, педагога, вченого, керівника.

З 1954 по 1956 р. Анатолій Якович навчався в аспірантурі на кафедрі мікробіології, з 1956 р. працював асистентом, з 1959 р. – доцентом. З 1971 по 2012 р. був завідувачем кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету.

Великий організаторський талант і прогресивні ідеї щодо подальшого розвитку навчального процесу дозволили Анатолію Яковичу протягом багатьох років плідно працювати на найвищих посадах у ВНЗ. З 1964 по 1986 р. він був проректором з навчальної роботи, з 1986 по 2005 р. – ректором Харківського

державного медичного університету, з 2005 р. – почесний ректор ХНМУ.

Співробітниками кафедри під керівництвом професора А.Я. Циганенка виконана серія наукових робіт з вивчення комбінованої дії антибіотиків і біостимуляторів при гнійних інфекціях.

Анатолій Якович одним з перших в Україні розпочав наукові дослідження у сфері спрямованого транспорту антибіотиків за допомогою ліпосом, розшифрування молекулярно-генетичних механізмів колективної поведінки бактерій.

Науковий доробок Анатолія Яковича Циганенка складають 525 наукових робіт, 34 монографії, 28 авторських свідоцтв на винаходи і патенти, 32 методичні рекомендації. Він є автором 23 підручників і навчальних посібників. Результати досліджень, виконані під керівництвом професора, були оприлюднені і одержали позитивну оцінку на понад 100 міжнародних і вітчизняних конгресах, з'їздах, симпозиумах та конференціях.

Анатолій Якович був дуже чуйною людиною. Ніяка проблема викладача, співробітника або студента не залишала його байдужим. До останніх днів життя до нього йшли люди за порадою або допомогою.

А.Я. Циганенко був блискучим лектором. Прочитані ним лекції пам'ятають і багато років згадують випускники університету різних років.

Діяльність Анатолія Яковича отримала широке визнання. Він був доктором медичних наук, професором, мав почесне звання «Заслужений працівник вищої школи УРСР» (1979), був обраний дійсним членом Академії наук Вищої школи України (1995), Української академії наук національного прогресу (1993), Міжнародної академії комп'ютерних наук і систем (1993), Нью-Йоркської академії наук (1996), почесним членом Варшавської академії медицини (1998), академіком Всесвітньої академії медичних наук ім. Альберта Швейцера (1999), почесним академіком Української медичної стоматоло-

логічної академії (1995), Тернопільського державного медичного університету (2011) та Харківського інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України.

Анатолія Яковича було нагороджено радянським орденом «Знак пошани», Почесною відзнакою Президента України – орденом «За заслуги» III ступеня (1996) II ступеня (1999), I ступеня (2004), знаком «Відмінник освіти України», почесною грамотою Президії Верховної Ради України, орденом «За розвиток науки і освіти», орденом «За трудові досягнення IV ступеня», золотою медаллю – «10 років незалежності України», 6 медалями. Він був визнаний Харків'янином XX століття та Харків'янином 2002 року.

Анатолій Якович Циганенко був засновником і багаторічним головним редактором журналів «Медицина сьогодні і завтра» та «Експериментальна і клінічна медицина», а з 2005 р. до кінця життя – почесним головним редактором, з 2010 р. – головою редакційної ради.

Співробітники та студенти Харківського національного медичного університету, все медичне товариство, мікробіологи, вірусологи та імунологи України сумують через втрату Анатолія Яковича Циганенка. Ми назавжди запам'ятаємо його як оптимістичну, енергійну та чуйну людину.

Ректорат

*Профспілковий комітет
співробітників та студентів*

*Спілка молоді
Харківського національного
медичного університету*

Редколегія журналу

ПЛАТОН ЛУКИЧ ШУПИК

К 105-летию со дня рождения



28 ноября 2012 года исполнилось 105 лет со дня рождения Платона Лукича Шупика, гигиениста, хирурга, организатора здравоохранения, государственного деятеля.

Родился Платон Лукич в с. Будилка Лебединского района Сумской области. Он рано лишился матери и уже с 10-летнего возраста начал трудиться в местном совхозе на сезонных работах. После окончания сельской школы учился в Богодуховской профессионально-технической школе, затем поступил на рабфак при Харьковском медицинском институте.

В 1927–1931 г. П.Л. Шупик обучался в Харьковском медицинском институте, после окончания которого был оставлен аспирантом на кафедре факультетской хирургии, потом работал в урологической клинике этой кафедры, которой в то время заведовал профессор В.Н. Шапов – один из основоположников переливания крови в стране. В 1935 г. Павел Лукич – ассистент той же кафедры, в 1938 г. – старший ассистент, затем доцент, при этом активно участвует в работе урологической секции Харьковского научного медицинского общества. В 1940 г. П.Л. Шупик защитил кандидатскую диссертацию «Диагностическая ценность измерения сопротивления электрическому току органов и тканей». В ноябре того же года его назначают директором (ректором) 2-го Харьковского медицинского института.

Платон Лукич постарался сразу же детально разобраться во всех вопросах жизни нового для себя института. Предлагаемые им решения по всем обсуждаемым вопросам были четкими, обоснованными, с указанием конкретных сроков и исполнителей. Одним из первых был рассмотрен вопрос о методике преподавания. Заседанию предшествовало заслушивание отдельных лекций компетентными комис-

сиями профессором с последующим анализом стенограмм. Такой опыт был признан современным и полезным делом, а потому его решено было продолжить.

Мирная работа была прервана войной. В октябре 1941 г., когда немецко-фашистские войска приближались к Харькову, П.Л. Шупик обеспечил своевременную эвакуацию института в г. Фрунзе Киргизской ССР и организовал там подготовку врачей для фронта и тыла. Клиники вуза оказывали лечебную помощь раненым и населению. Павел Лукич также консультировал в госпиталях. Он успешно справлялся с возложенными на него задачами, проявив при этом незаурядные способности организатора.

С 1944 г. деятельность П.Л. Шупика связана с Министерством здравоохранения УССР, где он до 1952 г. работал начальником управления медицинскими учебными заведениями. Важнейшей задачей в то время было возрождение разрушенной сети учреждений здравоохранения, медицинских институтов и средних специальных медицинских учебных заведений, повышение квалификации, а также переквалификация многих врачей и среднего медперсонала.

В течение 17 лет, с 1952 по 1969 г., П.Л. Шупик входил в состав правительства, возглавлял Министерство здравоохранения УССР, в 1954–1956 гг. занимал должность первого заместителя министра здравоохранения СССР, был главным редактором журнала «Советское здравоохранение». Совершенствование управления здравоохранением, подготовка медицинских кадров, развитие специализированных видов медицинской помощи, открытие межрайонных отделений, укрепление материально-технической базы и повышение эффективности медицинских учреждений, в первую очередь ЦРБ, поликлиник, сельских врачебных участков, внедрение в практику новых организационных форм и приёмов, достижений медицинской науки – вот те вопросы, которыми занимался П.Л. Шупик.

За годы работы его министром было открыто четыре медицинских института: в Луганске, Тернополе, Запорожье и Полтаве. Открытие медицинских вузов в ряде областей Украины решало проблему укомплектования учреждений здравоохранения квалифицированными кадрами.

Большая работа была проведена П.Л. Шупиком по организации сетей медицинских научно-исследовательских институтов, крайне необходимых в связи с развитием специализированных видов медицинской помощи населению, а именно институты отоларингологии, эндокринологии в Киеве, хирургии в Харькове, травматологии в Донецке, гигиены труда и профессиональных заболеваний в Кривом Роге, осуществлена реорганизация рентгенологического института в институт онкологии и радиологии. П.Л. Шупику принадлежит заслуга создания института урологии, ныне – Киевский институт урологии и нефрологии АМН Украины. Сегодня эти институты известны не только в Украине, но и за её пределами, их вклад в развитие здравоохранения и медицинской науки неоценим.

Звание профессора было присвоено Платону Лукичу в 1947 году.

Несмотря на огромный объём организационной работы, П.Л. Шупик не прекращал научную деятельность, проводил исследования в хирургической клинике академика А.П. Крымова, по результатам которых подготовил и защитил докторскую диссертацию. Один из предложенных им методов пластических хирургических операций в урологии вошёл в мировую медицинскую практику под именем создателя.

С 1965 по 1979 г. П.Л. Шупик руководил кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения Киевского института усовершенствования врачей.

Платон Лукич – автор более 100 научных работ. Под его руководством было подготовлено 6 кандидатов медицинских наук. Профессора знали не только в Украине, но и за её пределами. Он неоднократно возглавлял медицинские делегации в зарубежных поездках, принимал активное участие в общественной жизни – был депутатом Верховного Совета УССР четырёх созывов.

На всех участках деятельности Платон Лукич был требовательным и принципиальным и в то же время доброжелательным, чутким к людям.

Умер П.Л. Шупик в 1986 в г. Киеве. Заслуги его высоко оценены правительством. Он награждён двумя орденами Ленина, орденами Трудового Красного Знамени, Октябрьской революции, тремя орденами «Знак Почёта», многими медалями, удостоен высокого звания «Заслуженный врач Украины». Имя П.Л. Шупика присвоено Киевской медицинской академии последипломного образования.

В.А. Огнев, А.В. Мясина, А.Н. Мищенко

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 12, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друкованих екземплярах і на диску.

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 (або іншим), кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вміщати 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

Назва статті

Автори (І.П-б. Прізвище)

Університет (інститут, академія)

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 або російською 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.