

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 615.361.013.68.014.41:612.017.1:616.381-002

*К.А. Гольцев, В.И. Грищенко, И.А. Криворучко\*, О.Ю. Кожина,  
М.В. Останков, А.Н. Гольцев*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков  
\*Харьковский государственный медицинский университет*

### **ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ КОРДОВОЙ КРОВИ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗВИТИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА**

В эксперименте на крысах показано, что комплексное применение криоконсервированной кордовой крови с антибиотиком во время релапаротомии при остром гнойном перитоните в большей степени, чем применение только антибиотика, восстанавливает показатели крови, снижая воспаление брюшины животных.

**Ключевые слова:** криоконсервированная кордовая кровь, воспаление брюшины, релапаротомия, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, СОЭ.

Перитонит – широко распространённое заболевание, характеризуется высокой летальностью. Вряд ли в хирургии есть более древняя и более актуальная проблема, чем перитонит [1]. Несмотря на применение антибиотиков широкого спектра действия, иммуномодуляторов нового поколения, экстракорпоральных методов детоксикации организма, гипербарической оксигенации [2–8], значительного снижения летальности не наблюдается. Это определяется сложностью и многочисленностью нарушений гомеостаза. Неоднократно отмечалось, что острый гнойный перитонит (ОГП) является одной из форм проявления иммунновоспалительной реакции всего организма [9–12], степень развития которой отражается на показателях периферической крови [11, 12].

В современном перечне диагностики ОГП технологиям лабораторного анализа крови отводится значительная роль [4, 11]. Ответ на инфекцию клеток лейкоцитарного ростка крови включён в группу критериев воспаления наряду с такими параметрами, как увеличение концентрации в крови гуморальных факторов – С-реактивного белка и прокальцитомина [12].

© К.А. Гольцев, В.И. Грищенко, И.А. Криворучко и др., 2011

Методами лабораторной диагностики было показано, что для восстановления показателей крови при перитоните недостаточно применения только антибиотиков [1, 13, 14], что определяет необходимость совершенствования методов лечения этой патологии.

В настоящее время установлено, что для восстановления показателей крови при обширных кровотечениях [5, 10] для лечения воспалительных процессов различной этиологии и др. [8, 15–17] применяют препараты кордовой крови, в частности Гемокорд.

Целью работы была сравнительная оценка показателей крови у крыс с ОГП после лечения антибиотиком либо в сочетании с криоконсервированной кордовой кровью.

**Материал и методы.** Опыты проведены на крысах линии Вистар массой 160–180 г в возрасте 6 месяцев в соответствии с правилами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) и принципами Национального конгресса Украины по биоэтике (Киев, 2003) [13].

Моделировали ОГП путём перевязки и отсеечения червеобразного отростка с оставлением его в брюшной полости [18]. Оперировали крыс под общим тиопенталовым наркозом. Гемокорд получали из цельной кордовой крови человека путём пассивной седиментации эритроцитов в градиенте плотности с добавлением полиглокина. Консервирование кордовой крови проводили на программном замораживателе УОП-6 производства СКТБ с ОП Института криобиологии и криомедицины без добавления традиционного криопротектора по двухэтапной программе, разработанной и запатентованной в Институте [17]. Размораживание суспензии осуществляли на водяной бане при температуре 40–41 °С [15].

Все крысы были разделены на четыре группы: 1-я – интактные (контроль); 2-я – крысы с ОГП, которым через 24 часа после операции проводили релапаротомию и санацию брюшной полости раствором фурацилина; 3-я – крысы с ОГП, которым проводили релапаротомию с внутримышечной инъекцией ампициллина в дозе 40 мг/кг массы тела; 4-я – крысы с ОГП, которым проводили релапаротомию и одновременно с инъекцией ампициллина внутривенно вводили криоконсервированную кордовую кровь (кКК) в объёме 0,3 мл на  $(5-6) \cdot 10^6$  клеток. Количество лейкоцитов и эритроцитов в крови из хвостовой вены крыс определяли в геманализаторе (Abacus, Австрия), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – микрометодом Панченкова [19], гемоглобин – гемоглобин-цианидным методом [19]. Лейкоцитарную формулу исследовали путём подсчёта 500 клеток на мазках, окрашенных азур-2-эозином по методу Романовского – Гимзы в световом микроскопе ЛОМО (в %) [14].

Цифровые данные статистически обрабатывали с использованием метода Стьюдента–Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** При развитии ОГП отмечали выраженный лейкоцитоз, степень и длительность которого у крыс разных групп была различной. Так, у нелеченных животных 2-й группы через сутки после релапаротомии содержание лейкоцитов в периферической крови в 2 раза превышало контрольные показатели. К 3-м суткам у животных наблюдали нарастание лейкоцитов в 3 раза. У выживших к 5-м суткам крыс количество лейкоцитов крови хотя и снижалось, но в 2 раза превышало контрольные показатели –  $(10,6 \pm 1,9)$  и

$(5,0 \pm 0,6) \cdot 10^6$ /л соответственно. Применение антибиотика (3-я группа) приводило к снижению содержания лейкоцитов в 1-е сутки, однако их количество достоверно превышало показатели контрольной группы:  $(6,9 \pm 0,4)$  и  $(5,0 \pm 0,6) \cdot 10^6$ /л соответственно ( $p > 0,5$ ). На 3-и сутки количество лейкоцитов вновь возрастало (в 3 раза), то есть было таким же, как и у крыс 2-й группы в этот срок. К 5-м суткам снова наблюдалось снижение лейкоцитоза, хотя и в этот срок данный показатель был выше, чем в контроле. У крыс, леченных кКК (4-я группа), выраженная положительная динамика изменения содержания лейкоцитов в крови была отмечена уже после трёх суток. К 5-м суткам содержание лейкоцитов снизилось ещё в большей степени и практически соответствовало контрольным показателям –  $(5,2 \pm 0,2)$  и  $(5,0 \pm 0,6) \cdot 10^6$ /л соответственно (рис. 1).

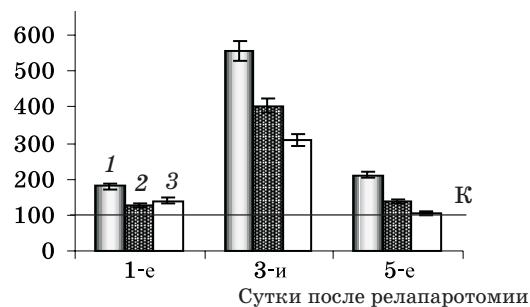


Рис. 1. Количество лейкоцитов крови у крыс с развитием острого гнойного перитонита (ОГП) и после лечения: К – контроль; 1 – ОГП; 2 – ОГП + ампициллин; 3 – ОГП + ампициллин + кКК

При оценке лейкоцитарной формулы у крыс с ОГП до трёх суток наблюдали нейтрофилёз со сдвигом влево. Такого рода изменения крови характерны при экспансии смешанной аэробно-анаэробной инфекции [5]. Действительно, такой спектр микрофлоры в большинстве случаев манифестируется при развитии ОГП. Среди идентифицированных штаммов около 70 % составляли грамотрицательные бактерии, а в ассоциации микробов из аэробов чаще всего (около 80 %) высеиваются кишечные палочки *Escherichia coli*. Одним из наиболее значимых изменений в клеточном составе крови у крыс этой группы является 5-, 6-кратное снижение количества лимфоцитов. Данный факт может подчёркивать проявление стресс-индуцированной ситуации при ОГП и снижение количества лимфоцитов вследствие их гибели в данных условиях. Такие изменения отмечались уже через

сутки после индукции патологии и подтверждали «молниеносность» ответа иммунной системы на инвазию инфекционного начала (табл. 1, рис. 2).

Однако и к этому сроку ещё очевидны были существенные отличия указанных показателей от контроля. После применения кКК вместе с антибиотиком положительная ди-

Таблица 1. Лейкоцитарная формула крови у крыс с развитием острого гнойного перитонита (ОГП) и после лечения

Группа животных	Сроки после релапаротомии, сутки		
	1-е	3-и	5-е
	<i>Нейтрофилы</i>		
1-я группа (контроль)	23,0±2,0		
2-я (ОГП)	75,2±3,9*	86,0±2,7*	89,0±2,5*
3-я (ОГП + АЦ)	60,4±4,0*#	46,9±2,6*#	60,0±2,0*#
4-я (ОГП + АЦ + кКК)	64,0±3,2*#	38,0±3,0*#^	42,5±4,4*#^
	<i>Эозинофилы</i>		
1-я группа (контроль)	0,50±0,01		
2-я (ОГП)	0	4,2±0,1	0
3-я (ОГП + АЦ)	0	0	0
4-я (ОГП + АЦ + кКК)	0	0	1,00±0,02
	<i>Базофилы</i>		
1-я группа (контроль)	0		
2-я (ОГП)	0,70±0,08	0	0
3-я (ОГП + АЦ)	1,00±0,01	0	0
4-я (ОГП + АЦ + кКК)	1,0±0,1	1	0
	<i>Лимфоциты</i>		
1-я группа (контроль)	68,5±1,5		
2-я (ОГП)	12,2±1,2*	14,0±0,2*	12,0±0,1*
3-я (ОГП + АЦ)	30,4±2,4*#	47,0±2,3*#	38,2±1,5*#
4-я (ОГП + АЦ + кКК)	32,0±3,2*#	52,0±4,2*#	54,8±2,6*#^
	<i>Моноциты</i>		
1-я группа (контроль)	3,5±0,3		
2-я (ОГП)	1,30±0,09	1,2±0,05	0
3-я (ОГП + АЦ)	1,2±0,3	6,1±1,6	2,1±0,2
4-я (ОГП + АЦ + кКК)	3,0±0,3	9,0±1,2	3,0±0,3

Примечания: 1. АЦ – ампициллин; кКК – криоконсервированная кордовая кровь.

2. p<0,05; \* различие достоверно в сравнении с контролем; # со 2-й группой; ^ с 3-й группой в соответствующие сроки.

Здесь и в табл. 2.

На фоне применяемой терапии отмечали существенное перераспределение форменных элементов крови уже с первых суток, которое сохранялось на протяжении всего срока исследования. Так, после применения антибиотика (3-я группа) показатели крови на 5-е сутки были достоверно выше, чем у животных 2-й группы. Примерно в 1,5 раза снижалось количество нейтрофилов и в 3 раза повышалось количество лимфоцитов.

намика в изменении основных показателей крови была выражена в большей степени, хотя очевидность её проявления наблюдали только с третьих суток. Особенно стоит подчеркнуть весьма значимое повышение к 5-м суткам содержания лимфоцитов по сравнению с показателями у крыс 3-й группы: (54,8±2,6) и (38,2±1,5) · 10<sup>6</sup>/л соответственно (p<0,05), которое существенно приближалось к норме: (54,8±2,6) и (68,5±1,5) · 10<sup>6</sup>/л

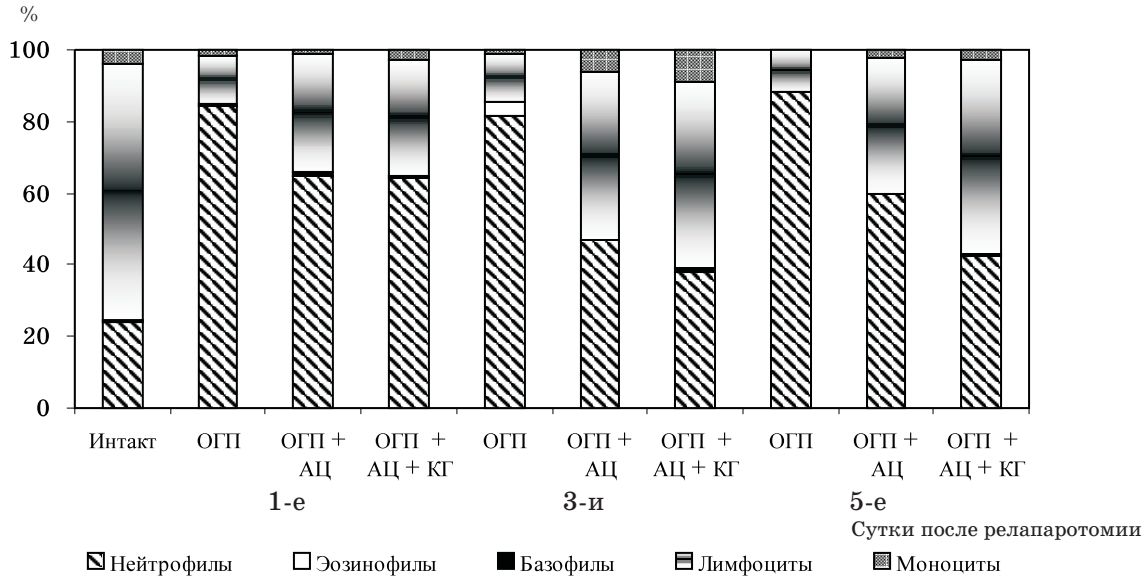


Рис. 2. Лейкоцитарная формула крови крыс с острым гнойным перитонитом (ОГП) до и после лечения

соответственно. Это согласуется с результатами ряда исследований, в которых показана выраженная способность препаратов кордовой крови оказывать ингибирующий эффект на бактериальную микрофлору. Такой потенциал препарата реализуется через его способность стимулировать лимфоцитопоз и проявлять бактериотоксическую активность [8, 16].

Известно, что развитие в организме острых воспалительных процессов существенным образом влияет на состояние эритроцитов [11, 12]. Подтверждением этому являются и полученные результаты оценки содержания эритроцитов периферической крови при ОГП. У крыс 2-й группы признаки эритроцитопении наблюдали уже в 1-е сутки развития патологии (табл. 2, рис. 3).

Таблица 2. Содержание эритроцитов, гемоглобина, а также СОЭ в крови крыс с развитием ОГП и после лечения ( $M \pm m$ )

Группа животных	Сроки после релапаротомии, сутки		
	1-е	3-и	5-е
	<i>Эритроциты, <math>\times 10^{12}/л</math></i>		
1-я группа (контроль)	8,15 $\pm$ 0,50		
2-я (ОГП)	4,80 $\pm$ 0,02*	2,5 $\pm$ 0,4*	5,0 $\pm$ 0,2*
3-я (ОГП + АЦ)	5,2 $\pm$ 0,2*	3,4 $\pm$ 0,8*	4,6 $\pm$ 0,4*
4-я (ОГП + АЦ + кКК)	6,0 $\pm$ 0,5* <sup>#</sup>	5,4 $\pm$ 0,1* <sup>#^</sup>	6,8 $\pm$ 0,6* <sup>#^</sup>
	<i>Гемоглобин, ммоль/л</i>		
1-я группа (контроль)	160,0 $\pm$ 2,8		
2-я (ОГП)	70,0 $\pm$ 4,4*	76,0 $\pm$ 6,0*	72,0 $\pm$ 8,0*
3-я (ОГП + АЦ)	84,8 $\pm$ 3,2* <sup>#</sup>	86,4 $\pm$ 2,8*	90,0 $\pm$ 2,2* <sup>#</sup>
4-я (ОГП + АЦ + кКК)	80,9 $\pm$ 1,2* <sup>#</sup>	92,0 $\pm$ 4,2* <sup>#</sup>	102,0 $\pm$ 2,4* <sup>#^</sup>
	<i>СОЭ, мм/ч</i>		
1-я группа (контроль)	2,50 $\pm$ 0,02		
2-я (ОГП)	3,4 $\pm$ 0,4*	3,2 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,1*
3-я (ОГП + АЦ)	2,8 $\pm$ 0,1	3,0 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,4
4-я (ОГП + АЦ + кКК)	3,0 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,3	2,7 $\pm$ 0,02

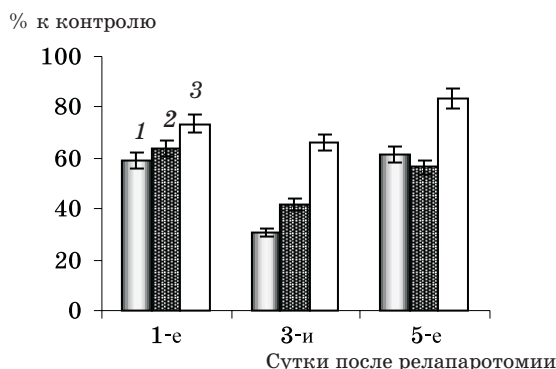


Рис. 3. Количество эритроцитов крови у крыс с развитием ОГП и после лечения. 1 – 3 – те же, что и на рис. 1

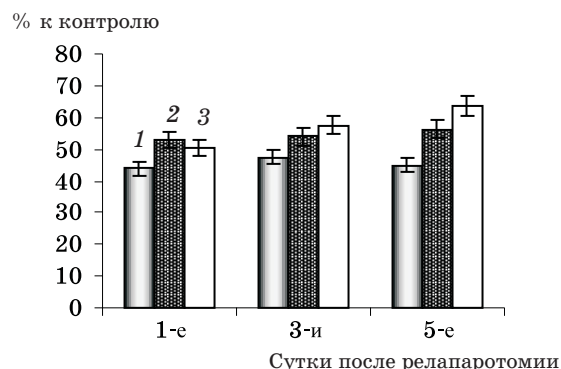


Рис. 4. Количество гемоглобина в крови у крыс с развитием ОГП и после лечения. 1 – 3 – те же, что и на рис. 1

В данном случае причиной недостаточного содержания эритроцитов в периферическом русле может быть не только ингибция эритроидного ростка кроветворения, но и их диapedез в различные органно-тканевые субстраты в результате повышения проницаемости сосудов. По данным [1], на фоне пареза кишечника при ОГП отмечается гиперемия брюшины, её отёчность и начало экссудации в полость живота через разобщённый эндотелий кровеносных сосудов. Иными словами, для установленного в данной работе факта эритроцитопении при ОГП есть вполне обоснованные причины.

Санация животных только антибиотиком не улучшала данный показатель ни в один из сроков наблюдения. После применения в комплексной терапии кКК содержание эритроцитов уже с третьих суток хотя и не достигало уровня контроля –  $(5,4 \pm 0,1)$  и  $(8,15 \pm 0,5) \cdot 10^{12}/л$  соответственно ( $p > 0,05$ ), однако достоверно превышало данный показатель у крыс 3-й группы. Это свидетельствует о том, что кКК в условиях эритроцитопении способна быстро мобилизовать организм животного для вывода эритроцитов в кровотока как из депо (селезёнка), так и из участков их формирования (костный мозг).

У крыс с ОГП отмечалось снижение содержания гемоглобина в эритроцитах, то есть наблюдались признаки гипохромной анемии. При этом во все сроки наблюдения содержание гемоглобина у всех животных этой группы было более чем в 2 раза ниже, чем в контроле. Данный факт подтверждает патогенетическую значимость интоксикационного синдрома при развитии ОГП в нарушении функции гемопоэтической системы организма животных с этой патологией (табл. 2, рис.4).

На фоне антибиотикотерапии (животные 3-й группы) наблюдалось лишь незначительное увеличение гемоглобина в крови, причем только на 5-е сутки. После введения кКК положительная динамика повышения содержания гемоглобина была очевидной уже на 3-и сутки. И всё же надо отметить, что даже к 5-м суткам количество гемоглобина у животных 3-й группы оставалось существенно ниже, чем в контроле, –  $(10,20 \pm 0,24)$  и  $(16,00 \pm 0,28)$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Данный факт свидетельствует о явно супрессивном характере влияния развивающегося при ОГП иммуновоспалительного процесса на эритроидный росток кроветворения, что определяет необходимость дальнейшего совершенствования терапевтических подходов лечения данной патологии.

Одним из манифестных показателей развития воспалительного процесса является СОЭ. Не будучи специфической для какого-либо заболевания, СОЭ всегда указывает на наличие воспалительного процесса в организме [14]. Причинами этого являются снижение числа эритроцитов, изменение соотношений различных фракций белков крови, фибриногена, а также повышение вязкости крови. Так, при развитии ОГП у животных через 24 часа повышение СОЭ наблюдали на фоне повышения вязкости крови, снижения эритроцитов и увеличения лейкоцитов. Признаки сохраняющегося воспалительного процесса при развитии ОГП подтверждаются увеличением СОЭ у выживших животных до 5-х суток (табл. 2, рис. 5).

Следует отметить, что СОЭ во всех группах опытных животных находилась в одних и тех же пределах и не имела выраженных различий с контролем. Исключение составляли животные 4-й группы, которым прово-

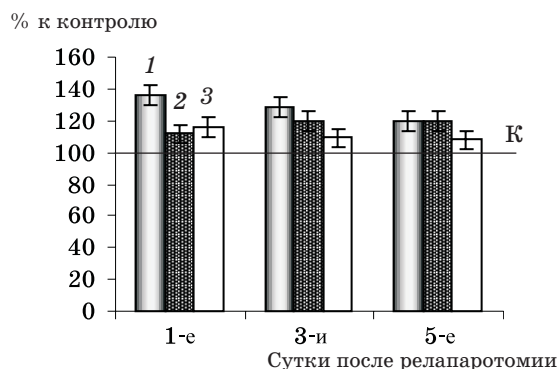


Рис. 5. СО<sub>2</sub> в крови у крыс с развитием ОПП и после лечения.

К – контроль, 1 – 3 – те же, что и на рис. 1

дали комплексную терапию с введением кКК. У крыс этой группы СО<sub>2</sub> незначительно превышала контрольные величины начиная с третьих суток, оставаясь на том же уровне до 5-х суток.

Таким образом, экспериментальное исследование показало выраженную эффек-

тивность кКК в комплексном лечении ОПП, что манифестируется коррекцией показателей периферической крови у крыс.

### Выводы

1. Криоконсервированная кордовая кровь при сочетанном применении с антибиотиком во время релапаротомии является важным компонентом патогенетического лечения острого гнойного перитонита в условиях эксперимента.

2. Установлено существенное преимущество применения криоконсервированной кордовой крови с антибиотиком в сравнении с применением только антибиотика в коррекции показателей периферической крови при лечении острого гнойного перитонита у крыс.

3. Полученные данные позволяют рекомендовать криоконсервированную кордовую кровь для клинического применения при лечении острого гнойного перитонита.

### Список литературы

1. Острый разлитой перитонит / под ред. А. И. Струкова, В. И. Петрова, В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1987. – 228 с.
2. Ачох З. З. Комплексное лечение разлитого гнойного перитонита с использованием гипохлорида натрия и ронколейкина: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З. З. Ачох. – Краснодар, 2005. – 22 с.
3. Буянов В. М. Комплексное лечение острого разлитого перитонита / В. М. Буянов, Т. И. Ахметели, Н. Б. Ломидзе // Хирургия. – 1997. – № 8. – С. 4–8.
4. Иммунокорректоры в комплексном лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных и мониторинг иммунологических показателей / А. А. Буянтян, Е. В. Инвиева, В. В. Никола, Л. И. Винницкий // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 5. – С. 79–83.
5. Гнойный перитонит. Патология и лечение / под ред. А. Я. Цыганенко. – Харьков: Контраст, 2002. – 280 с.
6. Мельник В. М. Обґрунтування і результати патогенетичного лікування експериментального гострого гнійного поширеного перитоніту / В. М. Мельник, О. І. Пойда // Укр. журн. екстрем. медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 56–60.
7. Применение препарата бакстимс при лечении экспериментального разлитого гнойного перитонита / Б. А. Саидханов, К. О. Махмудов, А. Р. Гутникова [и др.] // Клін. хірургія. – 2001. – № 6. – С. 49–51.
8. Ярешко Н. А. Антибиотикотерапия разлитого гнойного перитонита: методологические аспекты преподавания на кафедре общей хирургии / Н. А. Ярешко // З'їзд хірургів України: Тези доп. – Тернопіль, 2002. – С. 337–339.
9. Ашрафов Р. А. Этиология и патогенез перитонита / Р. А. Ашрафов // Харк. хірург. шк. – 2002. – № 1. – С. 106–110.
10. Применение кордовой крови у больных с желудочными кровотечениями язвенного генеза / В. В. Бойко, В. И. Грищенко, А. А. Цуцаева, И. А. Криворучко // Вісник проблем біології і медицини. – Харків. – 1999. – Вип. 3. – С. 14–18.
11. Гринев М. В. Хирургический сепсис / М. В. Гринев, М. И. Громов, В. Е. Комраков. – СПб. – М., 2001. – 350 с.
12. Методология изучения системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев, Н. В. Зотова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15–23.
13. Загально-етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринолог. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
14. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования / под ред. Е. А. Кост. – М.: Медицина, 1968. – 437 с.

15. Гольцев А. Н. Пуповинная кордовая кровь человека как источник гемопоэтических клеток для клинического применения. Ч. I. Характеристики гемопоэтического потенциала / А. Н. Гольцев, Т. А. Калиниченко // Пробл. криобиол. – 1998. – № 1. – С. 3–24.

16. Kurtzberg J. Umbilical cord blood banking and transplantation / J. Kurtzberg, Ch. D. Hiller // Blood banking and transfusion medicine. – 2003. – P. 593–598.

17. Пат. 31847А Украины, МПК А01№1/02. Способ криоконсервирования кроветворных клеток кордовой крови / А. А. Цуцаева, В. И. Грищенко, О. С. Прокопюк и др.; заявл. 05.11.98; опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7.

18. Хирургическая модель острого гнойного перитонита / Ф. Ф. Усиков, Е. В. Пастернак, Л. Д. Романова [и др.] // Хирургия. – 1984. – № 8. – С. 27–29.

19. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М. : Медицина, 2000. – 544 с.

**К.А. Гольцев, В.І. Грищенко, І.А. Криворучко, О.Ю. Кожина, М.В. Останков, А.М. Гольцев**  
**ВПЛИВ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ КОРДОВОЇ КРОВІ НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТВАРИН**  
**ПРИ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ГНІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ**

В експерименті на щурах показано, що комплексне застосування кріоконсервованої кордової крові з антибіотиком під час релапаротомії при гострому гнійному перитоніті значно більше, ніж застосування тільки антибіотика, відновлює показники крові, знижуючи запалення очеревини тварин.

**Ключові слова:** кріоконсервована кордова кров, запалення очеревини, релапаротомія, лейкоцити, еритроцити, гемоглобін, ШОЕ.

**К.А. Goltsev, V.I. Grischenko, I.A. Krivoruchko, O.Yu. Kozhina, M.V. Ostankov, A.N. Goltsev**  
**EFFECT OF CRYOPRESERVED CORD BLOOD ON HEMATOLOGIC INDICES OF ANIMALS DURING**  
**DEVELOPMENT OF ACUTE PURULENT PERITONITIS**

In the experiment in rats it has been shown that a combined application of cryopreserved cord blood together with antibiotics during re-laparotomy at acute purulent peritonitis in greater extent than the application of just antibiotics restores the blood indices, thereby reducing the peritoneal inflammation in animals.

**Key words:** cryopreserved cord blood, peritoneal inflammation, relaparotomy, leukocytes, erythrocytes, hemoglobin, ESR.

Поступила 15.04.11

УДК 612.017.062:[615.849.114+616.594.171.2]

О.М. Коляда

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», м. Харків

## ВПЛИВ НИЗЬКОДОЗОВОГО ФРАКЦІОНОВАНОГО РЕНТГЕНІВСЬКОГО ОПРОМІНЕННЯ НА ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКОВОГО ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ І ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СЕПСИСУ У ЩУРИВ ЛІНІЇ ВІСТАР

На моделі дисемінованого кандидозу продемонстровано наявність достовірних відмінностей в ступені важкості клінічного перебігу інфекційного процесу, швидкості елімінації збудника і характері формування  $CD4^+$ -Т-ефекторних механізмів специфічної імунної відповіді. Персистенція підвищеного сироваткового рівня TGF- $\beta$ , індукована фракціонованим рентгенівським опроміненням, в умовах гострого дисемінованого кандидозу створює умови для дисрегуляції Th-ефекторних механізмів формування адаптивного імунітету і контролю інтенсивності реакцій неспецифічної резистентності.

**Ключові слова:** низькодозове рентгенівське опромінення, імунна система, інфекційний процес, *C. albicans*, Th17, IL-17, TGF- $\beta$ .

Оцінка біологічних ефектів, що виникають внаслідок впливу низьких доз радіації, є ключовим питанням радіобіологічної безпеки, зокрема при стратифікації ризиків від використання діагностичного обладнання, в якому застосовується іонізуюче випромінювання. На сучасному етапі найбільш адекватною вважається модель, в якій дозозалежний ризик радіаційно-індукованої онкологічної та спадкової патології зростає лінійно, при цьому діапазону з нульовим ризиком не існує (так званий «linear no threshold model»). Тим не менш чисельні спостереження і експериментальні дані свідчать про наявність принципових відмінностей у формуванні реакції біологічних систем на низькі і високі дози радіації, тому слід забезпечувати формування залежностей дещо складніших, ніж лінійна [1–4]. Так, до відомих ефектів впливу низьких доз  $\gamma$ -випромінювання (0,1–1,0 Гр) належить активація чисельних адаптаційних механізмів, у тому числі імунологічно опосередкованих. Зокрема, протягом першої доби після опромінення спостерігаються: глутатіонзалежна стимуляція проліферації спленоцитів, зростання відносної кількості і функціональної активності популяції NK [2] та Th1-поляризація  $CD4^+$ -Т-ефекторних механізмів адаптивної імунної відповіді з підвищенням

синтезу IL-12 та IFN- $\gamma$  [2–4]. Вираженість означеної адаптогенної стимуляції в дозовому діапазоні від 1 до 2 Гр поступово зменшується, а в дозах, що перевищують 5 Гр, ефект у більшості випадків не спостерігається (певне виключення складає виражене зростання відносної кількості і функціональної активності NK [5]).

Імунотропні ефекти низькодозового рентгенівського опромінення мають принципові відмінності від ефектів  $\gamma$ -опромінення. В роботах [6–11] показана наявність протизапальної дії рентгенівським опроміненням в діапазоні 0,3–0,7 Гр. Зокрема, об'єктивно спостерігається зниження адгезії мононуклеарів периферійної крові до клітин судинного ендотелію, що свідчить про пригнічення ініціальних етапів запалення [6]. При дослідженні механізмів цього ефекту показано радіаційно-індуковане пригнічення експресії e-селектину й стимуляція синтезу TGF- $\beta$  клітинами судинного ендотелію після опромінення в умовах *in vitro* [7, 8], а також пригнічення iNOS, COX-2 та гемоксигенази-1 в умовах *in vivo* [9–11].

Метою дослідження була перевірка припущення, що системне зростання рівней TGF- $\beta$ , індуковане низькими дозами фракціонованого рентгенівського опромінення, в комплексі з підвищенням на тлі інфекцій-

© О.М. Коляда, 2011



ного процесу синтезу ІЛ-6 створює умови для поляризації CD4<sup>+</sup>-Т-ефекторних механізмів специфічної імунної відповіді в напрямку Th17.

ІЛ-17, що продукується переважно Th17-клітинами, є важливим елементом у системі захисту проти різноманітних позаклітинних патогенів, у тому числі дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Цей інтерлейкін покращує праймінг Т-клітин і стимулює секрецію макрофагами, фібробластами, ендотеліальними та епітеліальними клітинами широкого спектра прозапальних цитокінів (включаючи ІЛ-6 і TNF- $\alpha$ ), простагландину E2, хемокінів, матриксної металопротеїнази, а також підвищує експресію ICAM. Th17-поляризація супроводжується активацією тканинних макрофагів і поліморфно-нуклеарних лейкоцитів та їх міграцією з формуванням локальних запальних інфільтратів. У межах останніх відбувається інтенсифікація кисневозалежної активності нейтрофілів, вільнорадикальні продукти якої можуть призводити до деструкції не тільки мікробних патогенів, але й власних тканин. Тривала надмірна продукція ІЛ-17 в результаті порушення делікатного балансу імунорегуляторних механізмів призводить до персистенції гіперергічного запалення і розвитку хронічної запальної та аутоімунної патології.

*C. albicans* у імунокомпетентних осіб є представником коменсальної мікрофлори, однак за певних умов характер стосунків з організмом хазяїна може радикально змінюватись. Чисельні опубліковані дані свідчать про здатність цього мікроорганізму маніпулювати Th17/Threg балансом в процесі розвитку специфічної імунної відповіді, що, імовірно, має принципове значення в патогенезі кандидозної інфекції [12–15].

Нами досліджено вплив низькодозового фракціонованого рентгенівського опромінення (3-0,5 Гр) на перебіг кандидозного сепсису та показники цитокінового профілю сироватки крові у самців щурів лінії Вістар.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 120 щурах самцях лінії Вістар масою 180–200 г. Тварини були розподілені на чотири групи: група I – опромінені; група II – інфіковані; група III – опромінені та інфіковані; група 0 – інтактні щури. В межах останньої групи було виділено три підгрупи: Іо – тварини, що були удавано опромінені та використовувалися в якості контролю для групи I; Іпо – тварини, яким внутрішньовенно вводився стерильний фізіологічний розчин

(контроль для групи II); Іпо – тварини, яким здійснювалась імітація опромінення та інфікування (контроль для групи III).

Фракціоноване тотальне опромінення здійснювали на установці РУМ-17 впродовж трьох діб з інтервалом 24 год (сумарна доза 1,5 Гр). Основні параметри впливу: добова доза 0,5 Гр; сила струму 20 мА; напруження в трубці 160 кВ; експозиція 40 с; шкірно-фокусна відстань 40 см.

Для відтворення кандидозного сепсису застосовано штамм *C. albicans* ATCC 885-653. Ізолят культивували на середовищі Сабуро протягом 48 год при 35 °С, колонії змивали та розводили фізіологічним розчином (4 °С). Щільність культури доводили до концентрації 5·10<sup>6</sup> КУО/мл; 0,5 мл отриманої суспензії вводили у хвостову вену. Інфікування тварин III групи проводили протягом 1-ї доби після припинення опромінення.

Перебіг інфекційного процесу оцінювали за ступенем обсіменіння внутрішніх органів (мозку, легенів, печінки, селезінки та нирок). Кількість КУО на одиницю маси досліджуваного зразка підраховували за результатами висіву серійних розведень гомогенатів внутрішніх органів на щільне середовище Сабуро. Результати наведено у вигляді КУО log<sub>10</sub>/г<sup>-1</sup>. Декапітація (з дотриманням міжнародних норм гуманного поводження з тваринами) здійснювалась на 2-гу, 7-му та 14-ту добу після інфікування. Концентрацію цитокінів у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартних тест-систем ELISA KIT (Biosources, San Jose, CA, USA). Кров для дослідження брали з хвостової вени.

Отримані дані статистично обробили.

**Результати та їх обговорення.** Після опромінення в обраному режимі виражене та стабільне підвищення сироваткового рівня TGF- $\beta$  спостерігалось протягом принаймні 17 діб (табл. 1).

Максимальні рівні цього показника, що більш ніж у 6 разів перевищували його значення у інтактних тварин, відзначено на 3-тю та 10-ту добу після опромінення ( $p = 0,0014$  та  $0,0028$  відповідно). Крім того, до параметрів цитокінового профілю, коливання яких були достовірними, належить певне зростання рівня ІЛ-10, зафіксоване на 10-ту та 17-ту добу дослідження.

Отримані дані свідчать про наявність умов для поляризації механізмів формування специфічної імунної відповіді в напрям-

Таблиця 1. Вплив низькодозового фракціонованого опромінення самців щурів,

Показник	Група щурів	Значення показника, пг/мл (M±m),	
		1-ша	2-га
TGF-β	I	986,2±185,0	1212,4±229,0 <sup>#</sup>
	Io	203,4±94,6	195,7±87,1
IL-10	I	4,7±1,2	8,3±3,9
	Io	2,5±0,5	3,3±0,8

Примітки: 1. I – опромінені щури; Io – контрольні.

2. \* p<0,01; # p<0,005 порівняно з рівнем показника у інтактних тварин.

Тут і в табл. 2.

ку Threg з пригніченням індукції основних ефекторних механізмів (Th1, Th2 та Th17). Цей стан спостерігався протягом не менш 17 діб після опромінення. Наприкінці 4-го тижня спостереження суттєвих відмінностей при порівнянні з показниками сироваткового цитокінового профілю інтактних тварин не відзначалося.

Внутрішньовенне введення штаму *S. albicans* ATCC 885-653 в сублетальній дозі  $5 \cdot 10^6$  КУО/мл у інтактних щурів забезпечувало розвиток септичного стану з дисемінацією та персистенцією збудника у внутрішніх органах (нирках, головному мозку, печінці, селезінці та легенях). Елімінація збудника, за результатами бактеріологічного дослідження внутрішніх органів, спостерігалась протягом 5–7 діб з моменту інфікування. Рівень летальності в межах цієї моделі не перевищував 3 %.

В дослідній групі III серед тварин, що не були декапітовані для дослідження внутрішніх органів (n=15), дві загинуло (на 2-гу

та 3-тю добу після інфікування). В дослідній групі II випадків загибелі не спостерігалось.

Дослідження показників сироваткового цитокінового профілю (табл. 2) дозволило продемонструвати певні відмінності і в процесі індукції Th-ефекторних механізмів формування специфічної імунної відповіді. Якщо у неопроміненних тварин зростання рівня IL-17 зафіксовано лише в перші три доби після інфікування, а рівень IFN-γ прогресивно зростав протягом першого тижня, то в групі III зростання рівня IFN-γ було помірно виражено, а продукція IL-17 залишалась на досить високому рівні протягом принаймні 14 діб після інфікування. Рівень IL-10, що за даними багатьох досліджень позитивно корелює зі ступенем важкості перебігу системного кандидозу, в групі опроміненних тварин помітно зростав на 2-гу та 3-тю добу після інфікування, у той час як в групі неопроміненних тварин підвищення рівня цього показника спостерігалось лише на 10-ту добу після інфікування

Таблиця 2. Вплив низькодозового фракціонованого опромінення щурів II і III груп

Показник	Група щурів	Значення показника, пг/мл (M±m),		
		1-ша	2-га	3-тя
IFN-β	III	47,7±19,7	78,7±49,6*	99,5±24,9 <sup>#</sup>
	II	95,75±25,2	176,4±91,7	426,2±212,8
IL-17	III	83,2±18,7	149,8±27,0	215,7±49,3*
	II	79,5±5,6	130,4±11,7	127,2±34,9
IL-10	III	6,3±1,9	10,7±17,6*	18,9±14,1 <sup>#</sup>
	II	2,4±1,1	3,1±0,3	1,8±0,4
IL-12	III	67,3±21,9 <sup>#</sup>	20,7±17,6 <sup>#</sup>	78,9±45,1 <sup>#</sup>
	II	142,4±1,1	314,1±0,3	271,8±0,4
IL-23	III	352,8±21,3	723,7±67,6	528,9±74,1
	II	312,4±24,1	839,1±90,2	412,8±62,7
IL-27	III	19,1±3,9	20,7±17,6	7,8±2,6
	II	15,6±4,1	20,8±5,3	109,3±17,4

груп I (опромінені) та Іо (контрольні) на рівні TGF- $\beta$  та IL-10

у період, доба			
3-тя	10-та	17-та	28-ма
1347,8 $\pm$ 275,9 <sup>#</sup>	1319,5 $\pm$ 362,4 <sup>#</sup>	829,2 $\pm$ 396,2*	211,1 $\pm$ 18,8
201,2 $\pm$ 78,8	198,7 $\pm$ 84,5	193,9 $\pm$ 93,7	198,1 $\pm$ 32,3
5,1 $\pm$ 2,4	37,9 $\pm$ 6,56 <sup>#</sup>	21,8 $\pm$ 10,4 <sup>#</sup>	3,1 $\pm$ 1,6
1,7 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 1,6	5,2 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,14

та фактично співпадало з періодом клінічної ремісії. Дослідження рівней цитокинів, які належать до родини IL-12 (зокрема IL-12(p70), що є основним індуктором поляризації в напрямку Th1 та синтезу IFN- $\gamma$ , IL-23, що є основним індуктором синтезу IL-17 і Th17-поляризації, та IL-27, що поряд з IFN- $\gamma$  належить до негативних регуляторів експресії IL-23), показало наявність достовірно вищих рівнів IL-23 в групі опромінених тварин, незначну різницю в сироваткових рівнях IL-27 у тварин обох груп та принципових відмінностей в рівнях IL-12p70 та співвідношення IL-12p70/IL-23, що підтверджує наявність виражених конкурентних стосунків між Th17- та Th1-напрямами поляризації CD4<sup>+</sup>-Т-ефекторних механізмів формування специфічної імунної відповіді в межах досліджуваної модельної системи.

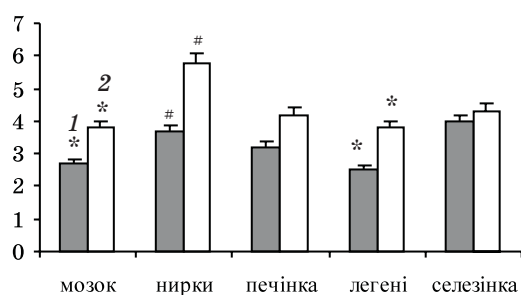
Бактеріологічне дослідження внутрішніх органів на 2-гу добу після інфікування показало наявність достовірної різниці рівнів обсіменіння головного мозку, нирок та легенів у тварин опроміненої та неопроміненої груп (рисунок). Максимальні рівні

КУО на одиницю маси органа у тварин обох груп спостерігались у зразках із нирок. В матеріалі, отриманому від тварин групи II, на 7-му добу після інфікування позитивні результати бактеріологічного дослідження окремих органів спостерігались у двох тварин. На 14-ту добу в групі неопромінених тварин *C. albicans* при посіві внутрішніх органів не виділено, у той час як в групі III позитивні результати посіву окремих внутрішніх органів спостерігались у трьох з п'яти декапітованих тварин.

Отримані дані підтверджують припущення про можливість індукції Th17-напряму поляризації в умовах септичного стану після впливу фракціонованого низкодозового опромінення в застосованому режимі, а також наявність позитивної кореляції цього показника зі ступенем важкості перебігу дисемінованого кандидозу. Результати дослідження сироваткового цитокинового профілю та спостереження за перебігом експериментального сепсису узгоджуються з загальноприйнятою концепцією, у відповідності з якою швидкість і якість елімінації *C. albicans* позитивно корелює зі ступе-

## на окремі показники цитокинового профілю при експериментальному кандидозі

у період, доба			
10-та	17-та	28-ма	контроль
116,6 $\pm$ 30,9	85,6 $\pm$ 23,9*	63,8 $\pm$ 26,3*	14,1 $\pm$ 10,3
181,7 $\pm$ 48,9	23,8 $\pm$ 16,4	7,5 $\pm$ 4,5	20,28 $\pm$ 8,48
273,5 $\pm$ 47,2 <sup>#</sup>	241,2 $\pm$ 42,9 <sup>#</sup>	89,2 $\pm$ 35,7*	22,7 $\pm$ 24,6
67,4 $\pm$ 9,1*	51,8 $\pm$ 8,9	14,7 $\pm$ 3,7	17,7 $\pm$ 4,1
16,4 $\pm$ 3,6	11,1 $\pm$ 4,6*	5,7 $\pm$ 2,4	3,1 $\pm$ 0,6
17,7 $\pm$ 2,6	4,1 $\pm$ 3,4	2,2 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 1,2
40,4 $\pm$ 13,6*	47,9 $\pm$ 14,6	25,7 $\pm$ 2,4	23,1 $\pm$ 0,6
85,7 $\pm$ 21,6	71,1 $\pm$ 33,4	22,2 $\pm$ 0,9	29,8 $\pm$ 1,2
610,4 $\pm$ 83,6	271,9 $\pm$ 24,2	153,7 $\pm$ 2,4	62,5 $\pm$ 0,6
117,4 $\pm$ 12,2	31,2 $\pm$ 8,1	22,5 $\pm$ 5,8	48,7 $\pm$ 1,2
14,4 $\pm$ 3,6	23,9 $\pm$ 14,1	20,8 $\pm$ 5,4	17,2 $\pm$ 3,4
76,4 $\pm$ 7,6	52,1 $\pm$ 12,3	19,1 $\pm$ 4,9	17,5 $\pm$ 6,1

Log, КУО/г<sup>-1</sup>

Рівні обсіменіння різних органів щурів II (1) і III (2) груп на 2-гу добу після інфікування.  
\*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$

нем Th1-поляризації. Крім того, отримані результати підтверджують наявність конкурентних відношень між напрямками диференціації Th1 і Th17 та узгоджуються з даними [13], які свідчать, що при фунгальних інфекціях, викликаних *C. albicans* і *Aspergillus fumigatus*, Th17-поляризація імунної відповіді призводить до надмірної активації запального процесу, одночасно парадоксально знижуючи можливість контролю фунгального росту. Автори зробили припущення, що ефект пов'язується зі здатністю IL-23 пригнічувати синтез IL-12p70, який є основним індуктором Th1-типу адап-

тивної імунної відповіді. Отримані нами дані показали достовірну різницю в рівні IL-12 при відсутності суттєвих відмінностей сироваткових концентрацій IL-23, що може свідчити про існування інших механізмів реалізації конкурентних стосунків між Th1 та Th17-напрямами диференціації.

#### Висновки

1. Фракціоноване низькодозове рентгеновське опромінення в режимі  $3 \cdot 0,5$  Гр з інтервалом 24 год (сумарна доза 1,5 Гр) забезпечує стабільне зростання сироваткового рівня TGF- $\beta$  протягом принаймні 17 діб після припинення опромінення.

2. Персистенція підвищеного сироваткового рівня TGF- $\beta$ , індуквана фракціонованим рентгеновським опроміненням, створює умови для дисрегуляції системної імунної відповіді на інфекційний процес.

3. На моделі генералізованої кандидозної інфекції у опромінених тварин спостерігалась виражена і тривала Th17-поляризація CD4<sup>+</sup>-Т-ефекторних механізмів формування специфічної імунної відповіді.

4. Тривалість персистенції збудника і ступінь важкості клінічного перебігу інфекційного процесу корелювали з IL-23-незалежним пригніченням синтезу IL-12p70.

#### Список літератури

1. *Shu-Zheng Liu*. Cellular and molecular changes induced by low-versus high-dose radiation / Liu Shu-Zheng // Int. Congress Series. – 2002. – Vol. 1225. – P. 179–188: doi 10.1016/S0531-5131(01)00519-2
2. Augmentation of innate immunity by low-dose irradiation / H. Ren, J. Shen, C. Tomiyama-Miyaji [et al.] // Cell Immunol. – 2006. – Vol. 244, № 1. – P. 50–56.
3. *Kojima S*. Induction of glutathione and activation of immune functions by low-dose, whole-body irradiation with gamma-rays / S. Kojima // Yakugaku Zasshi. – 2006. – Vol. 126, № 10. – P. 849–857.
4. Induction of glutathione and activation of immune functions by low-dose, whole-body irradiation with gamma-rays / J. M. Reuben, M. Korbling, H. Gao, B. N. Lee // J. Gravit Physiol. – 2004. – Vol. 11, № 2. – P. 49–52.
5. *Shu-Zheng Liu*. Cancer control related to stimulation of immunity by low-dose radiation / Liu Shu-Zheng // Dose Response. – 2007. – Vol. 5, № 1. – P. 39–47: doi 10.2203/dose-response.06-108.
6. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy / G. Hildebrandt, M. P. Seed, C. N. Freemantle [et al.] // Int. J. Radiation Biology. – 1998. – Vol. 74, № 3. – P. 367–378: doi 10.1080/095530098141500
7. Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF-beta1-induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion / F. Roedel, N. Kley, H. U. Beuscher [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 2002. – Vol. 78, № 8. – P. 711–719.
8. The induction of TGF-beta(1) and NF-kappaB parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation / F. Rodel, U. Schaller, S. Schultze-Mosgau [et al.] // Strahlenther Onkol. – 2004. – Vol. 180, № 4. – P. 194–200.
9. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy / F. Rodel, L. Keilholz, M. Herrmann [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 2007. – Vol. 83, № 6. – P. 357–366.
10. Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats / G. Hildebrandt, A. Radlimgayr, S. Rosenthal [et al.] // Int. J. Radiat. Biology. – 2003. – Vol. 79, № 12. – P. 993–1001: doi 10.1080/09553000310001636639
11. Inhibition of the iNOS pathway in inflammatory macrophages by low-dose X-irradiation in vitro / G. Hildebrandt, G. Loppnow, J. Jahns [et al.] // Strahlentherapie und Onkologie. – 2003. – Vol. 179, № 3. – P. 158–166.

12. Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal *Candida albicans* / P. Bonifazi, T. Zelante, C. D'Angelo [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2009. – Vol. 2, № 4. – P. 362–374.
13. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance / T. Zelante, A. De Luca, P. Bonifazi [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 2695–2706.
14. Gaffen S. L. IL-17 signaling in host defense against *Candida albicans* / S. L. Gaffen, N. Hernandez-Santos, A. C. Peterson // *Immunol. Res.* – 2011. – Jun 30. [Epub ahead of print].
15. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis / H. R. Conti, F. Shen, N. Nayyar [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206, № 2. – P. 299–311.

**О.М. Коляда**

**ВЛИЯНИЕ НИЗКОДОЗОВОГО ФРАКЦИОНИРОВАННОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТОЧНОГО ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СЕПСИСА У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР**

На модели диссеминированного кандидоза показано наличие достоверных отличий в степени тяжести клинического течения инфекционного процесса, скорости элиминации возбудителя, а также в характере поляризации CD4<sup>+</sup>-Т-эффекторных механизмов формирования адаптивного иммунитета. Персистенция повышенного сывороточного уровня TGF-β, индуцированная фракционированным низкодозовым рентгеновским облучением, в условиях острого диссеминированного кандидоза создаёт условия для дисрегуляции Th-эффекторных механизмов формирования адаптивного иммунитета и контроля интенсивности реакций неспецифической резистентности.

**Ключевые слова:** *низкодозовое рентгеновское облучение, иммунная система, инфекционный процесс, C. albicans, Th17, IL-17, TGF-β.*

**О.М. Kolyada**

**INFLUENCE OF LOW-DOSE FRACTIONATED X-IRRADIATION ON CIRCULATING SERUM CYTOKINES CONCENTRATIONS AND COURSE OF EXPERIMENTAL SEPSIS IN WISTAR RATS**

The reproduction of acute disseminated *Candida* infection has shown significant differences in clinical course severity, the pathogen elimination rate and CD4<sup>+</sup>-T-cell effectors mechanisms polarization in adaptive immune response mounting. The persistence of the increased serum level of TGF-β, induced by the fractionated low-dose X-irradiation, in acute disseminated candida infection conditions is prerequisite to adaptive immunity Th-effector mechanisms disregulation, as well as disturbances in control of innate immunity responses intensity.

**Key words:** *low-dose X-irradiation, immune system, infection process, C. albicans, Th17, IL-17, TGF-β.*

*Поступила 30.08.11*

УДК 61.6.093-098

**Т.В. Лук'яненко***ДП «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова  
АМН України», м. Харків***ВПЛИВ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ОПРОМІНЕННЯ ТА ДІЇ ОЗОНУ  
НА ПРОДУКЦІЮ ГІАЛУРОНІДАЗИ *S. PYOGENES*,  
ІЗОЛЬОВАНИХ ВІД ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ДЕЛІРІЙ**

Наведені результати досліджень впливу ультрафіолетового опромінення (УФО), озону, їхнього спільного впливу в залежності від експозиції на продукування гіалуронідази культурами *S. pyogenes*. Визначені оптимальні значення тривалості впливу УФО та озону, рекомендовано їхнє сукупне застосування для пригнічення ферментативної функції *S. pyogenes*.

**Ключові слова:** *гіалуронідаза, S. pyogenes, ультрафіолетове опромінення, озон.*

Відомо, що бактерії роду *Streptococcus* (БРС) утворюють різноманітні асоціації з патогенними та умовно-патогенними бактеріями, збільшуючи їх негативний вплив на макроорганізм [1–3]. Стрептококові інфекції, як внутрішньолікарняна інфекція, поширені в стаціонарних відділеннях, де ураження відбувається як ендогенним, так і екзогенним шляхами (від персоналу та інших хворих-носіїв) при виконанні інвазивних лікувально-діагностичних маніпуляцій [3, 4].

Вивчення біологічних властивостей БРС у хворих із алкогольною залежністю є актуальним, оскільки такі пацієнти з певною періодичністю потрапляють у різні відділення лікувально-профілактичних закладів. Кількість хворих з алкогольними психозами, частота ускладнень у них, летальність залишаються високими [5].

В патогенезі розвитку стрептококові інфекції мають значення стан імунної системи і вірулентність збудника. Для колонізації макроорганізму БРС використовують різноманітні фактори агресії, зокрема гіалуронідазу [6–8]. Гіалуронідаза забезпечує інвазію бактерій, яка має антигенні властивості [9], та полегшує переміщення бактерій сполучною тканиною, бере участь у руйнуванні сполучнотканинної стромы та, вірогідно, у запуску аутоімунних реакцій [10]. Гіалуронідаза є одним із тих факторів, за якими можна оцінити їхню роль у патологічному процесі [11–12]. В медичних закладах для знезаражування широко використовують бактерицидні лампи. Кліти-

ни бактерій, що діляться, пошкоджуються ультрафіолетовим опроміненням (УФО) головним чином із-за денатурації білків і пошкодження біологічних мембран [13–14].

Багато робіт присвячено бактерицидній дії озону в медичній практиці [15]. Озон діє як інгібітор росту мікроорганізмів, аж до повної їхньої інактивації, що є одним із основних проявів його біологічної дії [16–19]. Ця властивість широко використовується на практиці при знезаражуванні питної води [20], обробці харчових продуктів і санітарній обробці приміщень [21–22]. Вивчення впливу УФО на фактори агресії та дії озону на мінливість популяцій мікроорганізмів було метою даного дослідження.

**Матеріал і методи.** Обстеження проводилось у 1-шу добу перебування пацієнта в Центрі невідкладної психіатрії ХОКПЛ. Забір матеріалу виконано зі слизової оболонки носових ходів, задньої стінки глотки, досліджено також харкотиння (хворі на алкогольний делірій на тлі медикаментозної терапії харкотиння у більшості випадків не виділяють) та ранових поверхневих садна, пролежнів. Вилучення та ідентифікацію мікробів проводили методами світлової мікроскопії та мікробіологічним у відповідності до нормативних документів [23]. Джерелами випромінювання були стандартні лампи: ртутно-кварцева (ПРК-4), яка забезпечує діапазон УФО  $\lambda=240-578$  нм, і ртутна лампа ДРЛ для отримання озону. Усі використані в досліді прилади фізичних індукторів були надані Інститутом радіофізики та

© Т.В. Лук'яненко, 2011

електроніки ім. О.Я. Усикова НАН України згідно з договором про науково-практичне співробітництво.

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a. s., Чехія) по шкалі McFarland згідно з інструкцією до приладу та інформаційним листом [24]. Опромінення мікробних суспензій проводили в кварцевих пробірках ІРЕ ім. О.Я. Усикова впродовж 10 та 20 хв. Синхронізацію культур проводили при дії низької температури [25]. Контрольні та опромінені культури висівали на тверді поживні середовища (пептидний та кров'яний агар) і культивували 18–20 год при 37 °С. Досліджували не менш 30 ізолятів кожного штаму.

Гіалуронідазну активність визначали методом коагулометрії [25], згідно з яким утворення зсідка з гіалуронової кислоти обернено пропорційно деполімеризації останньої під впливом гіалуронідази різного походження [26]. В якості субстрату використовували комерційний препарат гіалуронової кислоти (Sigma, Чехія), який попередньо титрували та визначали його робочу дозу [25]. В якості контролю ставили реакцію з гіалуронідазоактивним референс-штамом *St. aureus* ATCC 25923, гіалуронідазо-негативним референс-штамом *E. coli* ATCC 25922 та залишали одну пробірку з бульйоном і гіалуроновою кислотою не засіяною.

Розрахунок проводили за формулою

$$ГА = \frac{E_k - E_d}{E_k} \cdot n,$$

де ГА – гіалуронідазна активність, ум. од.;

$E_k$  – оптична щільність контрольних проб;

$E_d$  – оптична щільність дослідних проб;

$n$  – розведення субстрату.

Отримані дані статистично оброблені з використанням  $t$ -критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Досліджено 110 штамів *S. pyogenes*. Дослідження показали, що тільки 19 із 110 штамів виявились гіалуронідазо-негативними (ГН).

ГН-штами вилучені переважно від пацієнтів з алкогольним делірієм, не ускладненим пневмонією, та у представників контрольної групи; їх значення складало від  $(0,05 \pm 0,05)$  до  $(1,0 \pm 0,1)$  ум. од., середнє значення  $(0,93 \pm 0,12)$  ум. од. У хворих із алкогольним делірієм, не ускладненим пневмонією, ГА розподілялась за значенням від  $(0,125 \pm 0,02)$  до  $(1,0 \pm 0,1)$  ум. од.

Групу з низькими значеннями ГА склали 27 штамів  $[(0,21 \pm 0,05)$  ум. од.], з середнім значенням  $[(0,5 \pm 0,001)$  ум. од.] – 30 штамів (3 від хворого на пневмонію, 1 від представника контрольної групи). Групу з високим значенням ГА  $[(1,0 \pm 0,001)$  ум. од.] – від  $(0,05 \pm 0,05)$  до  $(1,0 \pm 0,1)$  ум. од. склав 21 штаб (18 від хворих на пневмонію). Найбільш високу ГА проявляли штами, ізольовані від пацієнтів із алкогольним делірієм, ускладненим пневмонією. Виходячи з отриманих результатів, можна зробити припущення, що ГА залежить не тільки від вірулентності *S. pyogenes*, а й від біоваріанта даного мікроба (рис. 1).

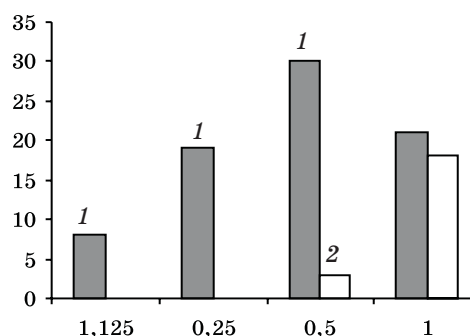


Рис. 1. Гіалуронідазна активність досліджених штамів *S. pyogenes* хворих на алкогольний делірій, не ускладнений пневмонією (1), та алкогольний делірій, ускладнений пневмонією (2)

В ході досліджень було встановлено, що УФО та експозиція з озоном призводили до зниження ГА усіх ізолятів. Так, експозиція з ультрафіолетом протягом 10 хв зменшувала ГА *S. pyogenes* у 1,7 раза, та в 9 разів при експозиції протягом 20 хв, але є штами, які збільшили активність у 2 рази (5 штамів). Утратили ГА 16,48 % штамів. Це дає можливість говорити про стимулюючу дію 20-хвилинної експозиції УФО на деякі штами *S. pyogenes*. Сумісна дія УФО та озону протягом 10 хв призводить до зменшення ГА у 1,15 раза; 14,29 % штамів утратили ГА. При 20-хвилинному сумісному впливі УФО та озону усі досліджувані штами втратили ГА (рис. 2).

Отримані дані щодо впливу УФО та озонування на ГА досліджуваних штамів *S. pyogenes* можна запропонувати використання у знезаражуванні предметів ужитку та інструментарію у клінічних відділеннях, оскільки вони свідчать про зниження вірулентності мікроорганізмів при сумісній експозиції їх у наведених умовах.

#### Висновки

1. Найбільшу гіалуронідазну активність проявляли штами, ізольовані від пацієнтів

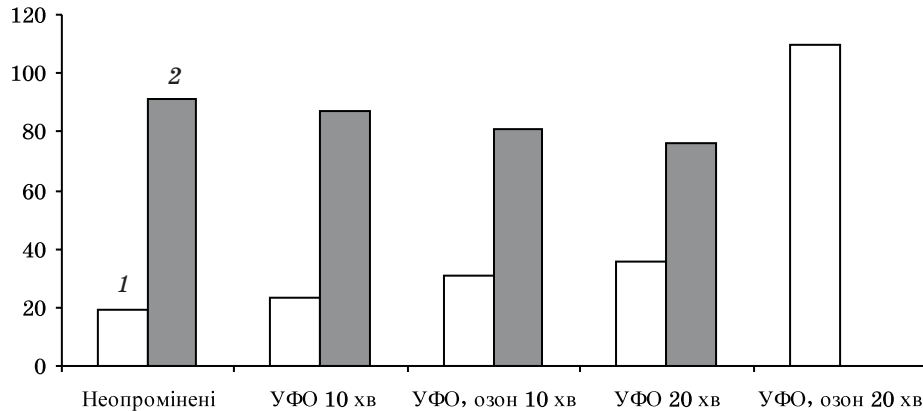


Рис. 2. Гіалуронідазна активність штамів *S. pyogenes* під дією УФО, озону та їх сукупному впливі: 1 – гіалуронідазонегативні штами; 2 – гіалуронідазоактивні штами

із алкогольним делірієм, що мали бактеріальні ускладнення, переважно пневмонію. Можна зробити припущення, що гіалуронідазна активність залежить не тільки від вірулентності *S. pyogenes*, а й від біоваріанта даного мікроба. Висока гіалуронідазна активність *S. pyogenes* призводить до більш тяжкого перебігу бактеріальних ускладнень у випадку асоціацій із грамнегативною мікрофлорою, що може прискорювати їхню інвазію.

2. До зниження гіалуронідазної активності більшістю досліджуваних штамів *S. pyogenes* призводило ультрафіолетове опромінення, зі збільшенням експозиції (від 10 до 20 хв) більшість біоварів не проявляли гіалуронідазну активність. Є штами, що збільшили активність у 2,0 рази

(5 штамів) при 20-хвилинному опроміненні. Десятихвилинна експозиція ультрафіолетового опромінення спільно з озоном також призводила до зниження гіалуронідазної активності у більшості біоварів. До відсутності гіалуронідазної активності досліджуваних штамів призводили ультрафіолетове опромінення разом з озонуванням при експозиції 20 хв.

3. Можна пропонувати, поряд з кварцюванням, ширше впроваджувати застосування озону в медичній практиці, що зменшить час використання УФО-ламп та більш надійно знизить патогенну активність мікроорганізмів, що, у свою чергу, зменшить кількість бактеріальних ускладнень у досліджуваній групі.

### Список літератури

1. Покровский В. И. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококками группы А в России / В. И. Покровский, Н. И. Брико, Д. А. Клейменов // Терап. архив. – 2009. – Т. 81, № 11. – С. 59.
2. Outbreak of streptococcus zooepidemicus mastitis in a coat in Sicily / I. Priolo, I. Vazzana, S. Verga [et al.] // 27th World Veterinary Congress : materials of conf. – Tunis, 2002. – P. 286.
3. Николаевский Е. Н. Инфекционный эндокардит (современное состояние проблемы) / Е. Н. Николаевский, Г. Г. Хубулава, Б. Б. Удальцов. – Самара : АфорТ, 2006. – 198 с.
4. Миронов А. Ю. Молекулярные механизмы резистентности к  $\beta$ -лактамам патогенов внутрибольничных инфекций / А. Ю. Миронов, И. В. Крапивина // Актуальные проблемы природной очаговости болезней : матер. Всерос. конф. с междунар. участием, посвященной 70-летию теории акад. Е. Н. Павловского. – Омск, 2009. – С. 187–190.
5. Лук'яненко Т. В. Мікробіологічна характеристика мікрофлори верхніх та нижніх дихальних шляхів у хворих на алкогольний делірій з високим ризиком розвитку пневмонії / Т. В. Лук'яненко // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука – 2009». – Полтава, 2009. – С. 138–141.
6. Олексин А. В. Экологически важные свойства популяции микроорганизмов / А. В. Олексин // Соросовск. образов. журн. Сер. Биология. – 2001. – Т. 7, № 8. – С. 7–12.
7. Medical Microbiology / F. H. Kausler, J. Eckert, K. A. Bienz [et al.]. N. Y. : Thieme, 2005. – 726 p.
8. Мельников Н. И. Ферменты патогенности и токсины бактерий / Н. И. Мельников, В. Н. Мельников, М. Г. Гимранов. – М. : Медицина, 1969. – 252 с.
9. Enzyme Nomenclature // Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB) in consultation with the IUPAC-IUBMB Joint Commission



on Biochemical Nomenclature (JCBN) / [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>

10. Metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan / N. Volpi, J. Schiller, R. Stern [et al.] // *Current Medical Chemistry*. – 2009. – Vol. 16. – P. 1718–1745.

11. *Пересыпкин О. И.* К изучению гиалуронидазной активности энтерококков / О. И. Пересыпкин, Е. М. Смирнова // *Вопросы иммунологии и микробиологии стафилококковых и стрептококковых инфекций* : Тр. Ленингр. СГМИ. – Т. 102. – Ленинград, 1975. – С. 81–84.

12. *Starr C. R.* Role of hyaluronidase in subcutaneous spread and growth of group A streptococcus / C. R. Starr, N. C. Engleberg // *Infect. Immun.* – 2006. – Vol. 74 (1). – P. 40–48.

13. *Баснакьян И. А.* Стресс у бактерий / И. А. Баснакьян. – М. : Медицина, 2003. – 136 с.

14. *Владимиров Ю. А.* Инактивация ферментов ультрафиолетовым облучением / Ю. А. Владимиров // *Соросовск. образов. журн. Сер. Биология*. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 20–27.

15. Токсическое действие озона на бактерии *Escherichia coli* / И. А. Белых, И. П. Высеканцев, А. М. Грек [и др.] // *Сучасні проблеми токсикології, 2009* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/st\\_2009/09\\_1\\_9.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2009/09_1_9.htm).

16. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии // А. М. Абубакирова, Т. А. Федорова, Т. С. Фотева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – № 1. – С. 54–57.

17. *Андоус В. Н.* Эффективность озона против микроорганизмов на тест-поверхностях / В. Н. Андоус // *Эколого-эпидемиологический надзор за природно-очаговыми инфекциями в Северном Прикаспии* : Сб. научн. трудов. – Астрахань, 1996. – С. 154.

18. *Васильев И. Т.* Антибактериальное и иммунокорректирующее действие озона при перитоните / И. Т. Васильев, И. Н. Марков, Р. Б. Мумладзе // *Вестник хирургии*. – 1995. – № 3. – С. 56–60.

19. *Achen M.* Efficacy of ozone against *Escherichia coli* O157:H7 on apples / M. Achen, A. E. Yousef // *J. Food Sci.* – 2001. – Vol. 66, № 9. – P. 1380–1384.

20. *Langlais B.* Ozone in water treatment and engineering / B. Langlais, D. Reckhow, D. Brink. – N. Y. : Lewis Publ. Chelsea, 1991. – 655 p.

21. *Gracham D. V.* Use of ozone for food processing / D. V. Gracham // *Food Technology*. – 1977. – Vol. 51, № 6. – P. 72–75.

22. *Kirn J. G.* Application of ozone for enhancing the microbiological safety and quality of foods / J. G. Kirn, A. E. Yousef, S. Dave // *J. Food Protection*. – 1999. – Vol. 62, № 9. – P. 1071–1080.

23. Постанова від 01.09.2004 р. «Про заходи профілактики внутрішньолікарняної інфекції» / МОЗ України, державна санітарно-епідеміологічна служба України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=2237>.

24. Про нововведення в системі охорони здоров'я. Наказ № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій». – К., 2006.

25. Определение ферментативной (гиалуронидазной и дезоксирибонуклеазной) активности деполимеризующего действия при аутоиммунной и инфекционной патологии (Инструкция по применению) / И. И. Генералов, А. М. Литвяков, Е. В. Кундер, А. М. Моисеева // *Витебск: УО «Витебский гос. мед. ун-т»*, 2007. – 11 с.

26. *Никитин В. М.* Справочник методов биохимической экспресс-индикации микробов / В. М. Никитин. – Кишинев : Карта Молдовеняскэ, 1986. – 296 с.

**Т.В. Лукьяненко**

#### **ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ И ДЕЙСТВИЯ ОЗОНА НА ПРОДУКЦИЮ ГИАЛУРОНИДАЗЫ S. PYOGENES, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ**

Приведены результаты исследований влияния ультрафиолетового облучения (УФО), озона, совместного их действия в зависимости от экспозиции на продуцирование гиалуронидазы культурами *S. pyogenes*. Определены оптимальные значения продолжительности воздействия УФО и озона, рекомендовано их сочетанное применение для угнетения ферментативной функции *S. pyogenes*.

**Ключевые слова:** гиалуронидаза, *S. pyogenes*, ультрафиолетовое облучение, озон.

**Т. V. Lukuypenko**

#### **INFLUENCE OF ULTRAVIOLET RADIATION AND ACT OZONE FOR OF HYALURONIDASE PRODUCTION BY S. PYOGENES, ISOLATED FROM THE PATIENTS WITH ALCOHOLIC DELIRIUM**

In the article results of studies at the effect ultraviolet radiation, ozone, cooperative effect in correlation for exposition given of hyaluronidase the cultures *S. pyogenes*. Were identify the optimal values of the duration action the ultraviolet radiation and ozone, they were recommende the combined use for inhibition the enzymatic function of *S. pyogenes*.

**Key words:** hyaluronidase, *S. pyogenes*, ultraviolet radiation, ozone.

Поступила 04.03.11

УДК 616.34+616-001.8-092.9

**В.В. Бойко, В.Г. Грома, В.П. Невзоров\***

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков*

## **УЛЬТРАСТРУКТУРА ГЛАДКИХ МИОЦИТОВ МЫШЕЧНОГО СЛОЯ КИШЕЧНИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ГИПОКСИЕЙ**

Представлена динамика ультраструктурных перестроек субмикроскопической организации гладких миоцитов мышечного слоя тонкой кишки после перевязки аркады сосудов брыжейки. В течение первых четырёх часов ишемии состояние ультраструктур гладких миоцитов свидетельствует о повышении активности компенсаторно-адаптационных процессов в ответ на прекращение кровотока и развитие митохондриальной дисфункции. Показано нарастание степени выраженности дистрофических изменений и переход их в деструктивную фазу к шести часам эксперимента. К 12 часам ишемии развиваются необратимые деструктивные нарушения ультраструктуры гладких миоцитов с дезорганизацией сократительных элементов, что свидетельствует о существенном снижении сократительной способности ишемизированной кишки.

**Ключевые слова:** тонкая кишка, гладкие миоциты, ультраструктура, ишемия.

С нарушениями кровоснабжения пищеварительного тракта приходится встречаться клиницистам различного профиля. Внедрение рентгеноконтрастных методов исследования и углубление наших знаний по анатомии и физиологии кровеносной системы в последние десятилетия позволили установить ангиогенный генез многих заболеваний, причина которых ранее не была ясна [1–4].

Однако, несмотря на весь арсенал диагностических возможностей, на сегодняшний день, к сожалению, как диагностика, так и результаты лечения сосудистых поражений пищеварительного тракта пока не могут удовлетворить клиницистов. Лечение больных с острой мезентериальной ишемией кишечника сопровождается значительными трудностями на всех этапах лечебно-диагностического процесса. Летальность при этой патологии составляет 70–90 % [5–8].

Полиморфная картина заболевания с множеством нозологических «масок», отсутствие патогномичных симптомов затрудняют клиническую диагностику. Остаётся малоизученным реперфузионный синдром при реваскуляризации кишечника. Не выяснены характер и тип шоковых реакций при острой ишемии, а соответственно и

методы профилактики, местного и общего лечения токсического шока [3, 8–10].

Существование нерешённых вопросов хирургической тактики, несовершенство технологических приёмов и принципов лечения острой мезентериальной ишемии определяют актуальность исследования. Существует необходимость в создании технически простого способа объективизации жизнеспособности кишечной стенки, в установлении критериев обратимости ишемических изменений, в том числе на ультраструктурном уровне [5, 10, 11].

**Материал и методы.** На 28 кролях проведён эксперимент по моделированию острого нарушения кровотока в брыжеечных сосудах тонкой кишки путём перевязки питающих аркад. Экспериментальных животных выводили из опыта через 2, 4, 6 и 12 часов и производили забор материала для электронно-микроскопического исследования. Предварительная фиксация проводилась в 2,5% -ном забуференном растворе глутарового альдегида в течение 3–5 часов при температуре 4 °С. После промывки кусочков ткани в буферном растворе осуществляли окончательную фиксацию в 1% -ном забуференном растворе четырёхокси ос-

© В.В. Бойко, В.Г. Грома, В.П. Невзоров, 2011

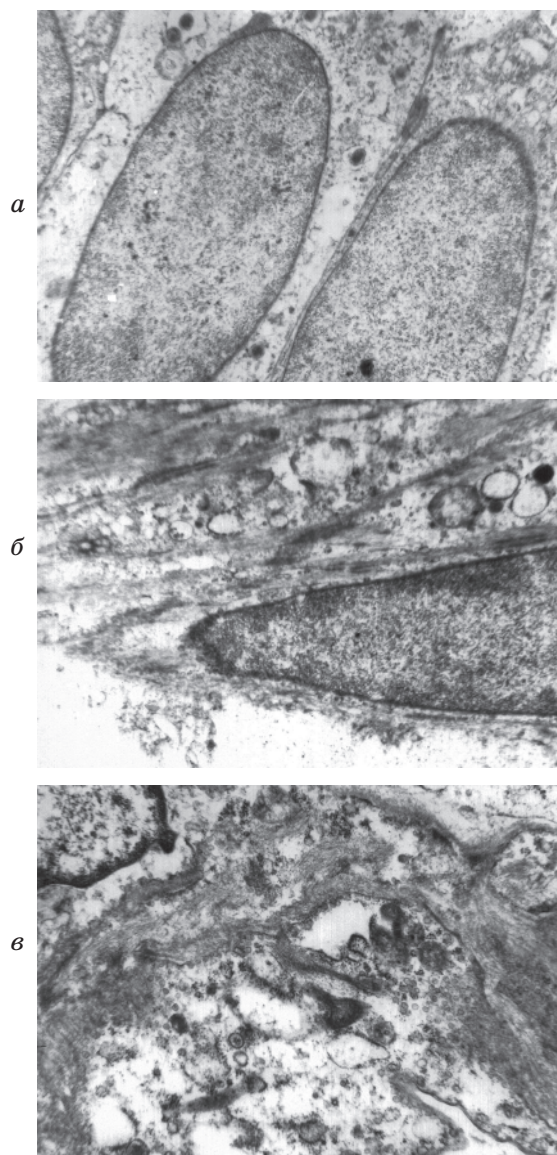
мья в течение 3–4 часов при 4 °С. Затем ткань обезвоживали в спиртах в возрастающей концентрации и ацетоне. Кусочки мышечной оболочки пропитывали в смеси эпоксидных смол (эпон-аралдит) по общепринятым методикам. Полимеризацию блоков проводили в термостате при 60 °С в течение двух суток. Из полученных блоков на ультрамикротоме УМТП-3 изготавливали ультратонкие срезы, монтировали их на электролитические сеточки и после контрастирования цитратом свинца изучали под электронным микроскопом ЭМВ-100Б при ускоряющем напряжении 75 кВ. Контролем качества гистологической обработки служили кусочки ткани, взятые у семи интактных животных.

**Результаты и их обсуждение.** Электронно-микроскопическое исследование гладких миоцитов мышечного слоя тонкой кишки интактных животных показало адекватность применяемых методик гистологической обработки.

Через 2 часа после перевязки аркады сосудов брыжейки ультраструктурная организация гладких миоцитов тонкой кишки сохраняла в основном типичное строение. Ядра гладких миоцитов содержали деконденсированный хроматин, диффузно распределённый по площади среза. Матрикс ядра был умеренно просветлён. В отдельных ядрах наблюдалась частичная конденсация хроматина с преимущественным сосредоточением его глыбок вблизи неизменённой ядерной мембраны (рисунок, *а*).

Цитоплазматическая мембрана гладких миоцитов была извилистой, с участками разрыхления. Вдоль неё располагались многочисленные мелкие микропиноцитозные пузырьки. Митохондрии имели различные размеры и форму и локализовались в перинуклеарной области цитоплазмы. Матрикс митохондрий неравномерно контрастировался, имел волокнистую структуру и содержал небольшое количество крист. Иногда обнаруживались гладкие миоциты, наружные мембраны и кристы митохондрий которых были очагово лизированы. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи не претерпевал существенных изменений. В цитоплазме отсутствовали вторичные лизосомы и включения липидов.

Дистрофическим изменениям подвергались гладкие миоциты мышечной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки через 4 часа эксперимента (рисунок, *б*).



Ультраструктура гладких миоцитов мышечного слоя тонкой кишки после лигирования аркады брыжеечных сосудов:

*а* – через 2 ч, диффузное распределение гранул деконденсированного ядерного хроматина,  $\times 34000$ ; *б* – через 4 ч, деструкция крист митохондрий,  $\times 32000$ ; *в* – через 6 ч, конденсация ядерного хроматина, беспорядочная организация сократительных элементов,  $\times 35000$

Ядра имели удлинённую форму, а матрикс обладал низкой электронной плотностью. Наблюдались участки разрыхления и лизиса ядерной мембраны. Хроматин присутствовал в конденсированном и деконденсированном состояниях. Митохондрии набухшие, содержали электронно-прозрачный матрикс и единичные укороченные кристы. Нередко обнаруживался очаговый лизис наружных мембран и крист митохон-

дрий. В цитоплазме располагались беспорядочно ориентированные сократительные элементы и небольшое количество микропиноцитозных пузырьков. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи гипертрофирован, его гладкие мембраны теряли параллельную ориентацию и были окружены крупными электронно-прозрачными вакуолями. Цистерны эндоплазматической сети сильно расширены.

Через 6 часов после моделирования ишемии ультраструктура гладких миоцитов мышечного слоя тонкой кишки приобретала черты выраженного дистрофического процесса с элементами очаговой деструкции внутриклеточных мембранных структур (рисунок, в).

Матрикс ядер гладких миоцитов обладал низкой электронной плотностью, скопления глыбок конденсированного хроматина диффузно распределялись по объёму ядра. Ядерная мембрана имела исчерченный вид. Очень часто выявлялись очаги деструкции и разрыхления ядерной мембраны.

В перинуклеарной области цитоплазмы гладких миоцитов обнаруживалось набухание митохондрий с электронно-прозрачным матриксом и частично разрушенными кристами. Матрикс митохондрий приобретал грубоволокнистую структуру.

Цитоплазматическая мембрана была разрыхлена, с многочисленными выпячиваниями. В непосредственной близости к ней определялись единичные электронно-прозрачные микропиноцитозные пузырьки и кавеолы. В цитоплазме располагались беспорядочно ориентированные миофиламенты.

Эндоплазматический ретикулум развит слабо, его цистерны сильно расширены. Наблюдается очаговый лизис мембран эндоплазматического ретикулума. Количество рибосом и полисом в цитоплазме снижено относительно группы интактных экспериментальных животных. Пластинчатый цитоплазматический комплекс Гольджи редуцирован, представлен небольшим количеством хаотически ориентированных гладких мембран. В цитоплазме встречались вторичные лизосомы и включения липидов.

Ишемия тонкой кишки в течение 12 часов вызывала распад цитоплазматических органелл гладких миоцитов мышечного слоя. Митохондрии в них подвергались нарастающим дистрофическим и деструктивным изменениям, что свидетельствовало о нарушении биоэнергетического обеспечения адекватной моторной функции кишеч-

ника. Матрикс ядер гладких миоцитов обладал низкой электронной плотностью, глыбки конденсированного хроматина диффузно распределялись по объёму ядра. Декодированный хроматин практически отсутствовал. Очень часто выявлялись очаги деструкции ядерной мембраны.

В перинуклеарной зоне цитоплазмы гладких миоцитов обнаруживались скопления деструктивно изменённых митохондрий с электронно-прозрачным матриксом. Рибосомы и полисомы в цитоплазме отсутствовали.

Цитоплазматическая мембрана была разрыхлена, частично лизирована и образовывала многочисленные выпячивания. В непосредственной близости к ней определялись единичные микропиноцитозные пузырьки. В цитоплазме располагались беспорядочно ориентированные фибриллярные структуры. Пластинчатый комплекс Гольджи был редуцирован. У большого количества гладких миоцитов в цитоплазме присутствовали вторичные лизосомы и включения липидов.

Таким образом, динамика ультраструктурных перестроек субмикроскопической организации гладких миоцитов мышечного слоя тонкой кишки, подверженной ишемии, показывает нарастающие по степени выраженности дистрофические изменения, переходящие к концу эксперимента в деструктивную фазу. В течение первых четырёх часов ишемии состояние ультраструктур гладких миоцитов свидетельствует о повышении компенсаторно-адаптационных реакций в ответ на прекращение кровотока. В эти сроки наблюдения развивается митохондриальная дисфункция. В дальнейшем дистрофические изменения перерастают в деструктивные, выражающиеся в очаговом лизисе ядерной мембраны, наружных мембран и крист митохондрий, а также эндоплазматической сети.

К 12 часам ишемии развиваются необратимые дистрофические и деструктивные нарушения ультраструктуры гладких миоцитов. Наблюдается дезорганизация сократительных элементов гладких миоцитов, что свидетельствует о существенном нарушении сократительной функции ишемизированной кишки.

#### Выводы

1. В первые четыре часа ишемии наблюдаются компенсаторно-адаптационные процессы в виде набухания митохондрий, внутриядерного отёка, что является признаком

развиваючої митохондриальної дисфункції.

2. В наступні терміни експерименту в ультраструктурній організації гладких м'язів формуються комплексні деструктивні та дегенеративні процеси, свя-

заних в першу чергу з лизисом мембран митохондрий.

3. Кінець експерименту порушення субмікроскопічної архітектури гладких м'язів носить деструктивний характер і є невідворотним.

#### Список літератури

1. Баешко А. А. Причина і особливості уражень кишечника і його судин при гострому порушенні брыжеечного кровообігу / А. А. Баешко, С. А. Климук, В. А. Юшкевич // Хирургия. – 2005. – № 4. – С. 57–63.
2. Давыдов Ю. А. Инфаркт кишечника и хроническая мезентериальная ишемия / Ю. А. Давыдов. – М. : Медицина, 1997. – 208 с.
3. Покровский А. В. Острая мезентериальная непроходимость. Клиническая ангиология : Руководство / под ред. А. В. Покровского: В 2 т. Т. 2. / А. В. Покровский, В. И. Юдин. – М. : Медицина, 2004. – С. 626–645.
4. Acute occlusive mesenteric ischemia: surgical management and outcomes / M. S. Edwards, G. S. Cherr, T. E. Craven [et al.] // Annals Vascular Surgery. – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 72–79.
5. Кашибадзе К. Н. Ретроспективный анализ результатов лечения больных с диагнозом инфаркта кишечника и построение стандарта действия / К. Н. Кашибадзе // Анналы хирургии. – 2006. – № 5. – С. 48–53.
6. Панов В. А. Острые окклюзионные нарушения мезентериального кровообращения – результаты лечения в общехирургическом стационаре / В. А. Панов, А. И. Безносков // Матер. Междунар. хирург. конгресса «Новые технологии в медицине». – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 382–382.
7. Фомин А. В. Критерии диагностики нарушения мезентериального кровообращения / А. В. Фомин, М. О. Русецкая // Матер. Междунар. хирург. конгресса «Новые технологии в медицине». – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 383–384.
8. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications / S. Acosta // Seminars in Vascular Surgery. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 4–8.
9. Гринберг А. А. Неотложная абдоминальная хирургия (справочное пособие для врачей) / А. А. Гринберг. – М. : Триада-Х, 2000. – 496 с.
10. Савельев В. С. Острые нарушения мезентериального кровообращения. Инфаркт кишечника: Руководство по неотложной хирургии / под ред. В. С. Савельева / В. С. Савельев, И. В. Спиридонов, Б. В. Болдин. – М. : Триада-Х, 2005. – С. 281–302.
11. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival / W. M. Park, P. Głowiczki, K. J. Cherry [et al.] // J. Vascular Surgery. – 2002. – Vol. 35, № 3. – P. 445–452.

**В.В. Бойко, В.Г. Грома, В.П. Невзоров**

#### УЛЬТРАСТРУКТУРА ГЛАДКИХ М'ЯЗОВИХ М'ЯЗОВОГО ШАРУ КИШЕЧНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З МОДЕЛЬОВАНОЮ ГІПОКСІЄЮ

Представлена динаміка ультраструктурних перебудов субмікроскопічної організації гладких м'язів м'язового шару тонкої кишки після перев'язки аркади судин брижі. В перебігу перших чотирьох годин ішемії стан ультраструктур гладких м'язів свідчить про підвищення активності компенсаторно-адаптаційних процесів у відповідь на припинення кровотоку і розвиток митохондриальної дисфункції. Показано наростання ступеня вираженості дистрофічних змін і перехід їх в деструктивну фазу до шести годин експерименту. До 12 годин ішемії розвиваються необоротні деструктивні порушення ультраструктури гладких м'язів з дезорганізацією скоротливих елементів, що свідчить про істотне зниження скоротливої здатності ішемізованої кишки.

**Ключові слова:** тонка кишка, гладкі м'язи, ультраструктура, ішемія.

**V.V. Bojko, V.G. Groma, V.P. Nevzorov**

#### ULTRASTRUCTURE OF SMOOTH MYOCYTES OF MUSCULAR LAYER INTESTINE OF EXPERIMENTAL ANIMALS WITH SIMULATION HYPOXIA

The dynamics of ultrastructure alterations of submicroscopic organization of smooth myocytes of muscular layer of thin bowel after bandaging arcade of vessels of mesentery. In first four o'clock of ischemia the state of ultrastructure of smooth myocytes testifies to the rise of activity of compensate-adaptation processes in reply to stopping of blood flow and development of mitochondrial dysfunction. Growth of degree of expressed of dystrophic changes and transition of them in a destructive phase to six o'clock of experiment is shown. Irreversible destructive violations of ultrastructure of smooth myocytes with disorganization of retractive elements develop to 12 o'clock of ischemia, that testifies to the substantial decline of retractive power of ishemical bowel.

**Key words:** small intestine, smooth myocytes, ultrastructure, ischemia.

Поступила 06.07.11

УДК 616.697-092.9-02:546.48'131

*В.М. Лісовий, І.М. Антопян*

*Харківський національний медичний університет  
Харківська медична академія післядипломної освіти*

## **ВИЗНАЧЕННЯ ШЛЯХІВ ВВЕДЕННЯ КУЛЬТУРИ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН І ЇХ КІЛЬКОСТІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ У САМЦІВ ЩУРІВ**

Наведені результати експерименту щодо підбору ефективної кількості стовбурових клітин в культурі для лікування вторинного андрогенного дефіциту у самців щурів. Було доведено експериментальним шляхом, що застосування культури стовбурових клітин для коригування вторинного андрогенного дефіциту є доцільним при застосуванні клітин в кількості 200 000 в кожне яєчко.

**Ключові слова:** *вторинний андрогенний дефіцит, стовбурові клітини, підбір ефективної кількості клітин.*

Останнім часом занепокоєння вчених викликає демографічна ситуація багатьох країн. Справа в тому, що серед чоловічого населення зростає кількість осіб, які мають проблеми із статевим здоров'ям. Найбільшу частину таких проблем складає вторинний андрогенний дефіцит. Вважається, що ця патологія має місце у чоловіків 40–70 років і може супроводжуватись порушеннями обмінних процесів і проявом симптомів, які значно погіршують якість життя [1, 2]. Зростання кількості таких пацієнтів викликає необхідність розробки різних методів коригування їх стану здоров'я.

Традиційно вторинний андрогенний дефіцит коригують за допомогою гормонозамісної терапії тестостероном [3, 4]. Однак така терапія нерідко супроводжується виникненням побічних ефектів: зниженням активності, гінекомастією, поліцитемією, зростає також ризик виникнення раку простати [5–7]. Крім того, замісна терапія тестостероном потребує постійного застосування для підтримання фізіологічної норми в організмі. Також існує багато протипоказань щодо застосування тестостерону для лікування вторинного андрогенного дефіциту.

У зв'язку зі сказаним слід шукати інші методи лікування, які б дозволили виявити мінімум побічних ефектів і не мали протипоказань. Багато дослідників звертаються до методів, пов'язаних зі стовбуровими клітинами [8]. Такі методи мають багато пере-

ваг як з точки зору ефективності лікування, так і з економічної точки зору, оскільки постійне лікування тестостероном потребує досить великих затрат від пацієнта, а також затрат, пов'язаних із контролем за виникненням побічних ефектів андрогензамісної терапії.

Метою даного експерименту було підібрати ефективну кількість стовбурових клітин для лікування вторинного андрогенного дефіциту у самців щурів.

**Матеріал і методи.** Модель андрогенного дефіциту створювали за допомогою  $CdCl_2$  на статевозрілих самцях щурів. В кожному із двох експериментів використовували по п'ять груп тварин.

В першому експерименті 1-ша група – інтактні тварини, піддослідним тваринам 2-ї – 5-ї груп вводили токсин в концентрації 150 мкг/100 г маси для моделювання експериментальної патології. Необхідна концентрація токсину була визначена раніше експериментальним шляхом. Тваринам 3-ї групи вводили культуру стовбурових клітин у кількості 80 000 в одне яєчко, 4-ї групи – у кількості 100 000, 5-ї групи – у кількості 200 000.

В другому експерименті 1-ша та 2-га групи були такі ж самі, а тварини 3-ї групи отримували культуру стовбурових клітин у кількості по 80 000 в обидва яєчка, 4-ї групи – у кількості 100 000 і 5-ї групи – у кількості 200 000 в обидва яєчка. Культуру стов-

© В.М. Лісовий, І.М. Антопян, 2011

бурових клітин отримували згідно [9]. Для оцінки ефективності терапії змодельовано-го захворювання використовували такі показники гормонального статусу тварин: тестостерон (Т), естрадіол (Е), відношення Т/Е, фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), пролактин (ПЛ), глобулінзв'язуючі статеві гормони (ГЗСГ), андрогенний індекс (АІ). Андрогенний індекс обчислювали за формулою  $AI = (T/GZSG) \cdot 100 \%$ . Усі показники оцінювали на 28-му добу експерименту.

**Результати та їх обговорення.** Досліди показали, що введення тваринам культури стовбурових клітин в одне яєчко в кількості 80 000 клітин на тлі їх ураження  $CdCl_2$  не призвело до позитивних змін їх гормонального статусу (таблиця). У тварин цієї групи порівняно з групою експериментальної патології вміст Т збільшився лише на 19,1 %, вміст Е не відрізнявся, відношення Т/Е збільшилось на 15,8 %, фруктози – на

6,15 %, вміст ФСГ знизився на 6,8 %, ЛГ – на 1,0 %, ПЛ – на 7,3 %, ГЗСГ – на 5,7 %, АІ збільшився на 30,0 %.

Така ж сама тенденція спостерігалась після введення тваринам культури стовбурових клітин в кількості 100 000 та 200 000 клітин в одне яєчко. При введенні клітин в кількості 100 000 спостерігалися наступні зміни: вміст Т збільшився на 14,6 % у порівнянні з групою експериментальної патології, відношення Т/Е – на 18,12 %, фруктози – на 4,61 %, вміст ГЗСГ знизився на 6,55 %, ФСГ – на 13,7 %, Е – на 6,45 %, ЛГ – на 11,68 %, ПЛ – на 12,32 %, АІ збільшився на 25,0 %.

При введенні клітин в кількості 200 000 були отримані такі результати: вміст Т збільшився на 24,7 % у порівнянні з групою експериментальної патології, відношення Т/Е – на 33,3 %, вміст ГЗСГ знизився на 6,98 %, вміст фруктози не відрізнявся, вміст ФСГ знизився на 13,7 %, Е – на

*Вплив культури стовбурових клітин на показники гормонального стану щурів на моделі ураження  $CdCl_2$  при введенні в одне та два яєчка ( $M \pm m$ )*

Показник	Група тварин				
	1-ша (інтакт.)	2-га (ЕП)	3-тя (80 000)	4-та (100 000)	5-та (200 000)
	<i>Одне яєчко</i>				
Т, нмоль /мл	27,1±2,0	8,9±0,6*	10,6±0,6*	10,2±0,5*	11,1±0,8* <sup>#</sup>
Е, нмоль/мл	0,24±0,02	0,31±0,02*	0,31±0,02*	0,29±0,02*	0,29±0,02*
Т/Е	118,4±8,0	30,9±3,2*	35,8±3,0*	36,5±2,2*	41,2±4,4*
ФСГ, нг/мл	3,6±0,2	5,8±0,2*	5,4±0,2	5,0±0,2* <sup>#</sup>	5,0±0,2* <sup>#</sup>
ЛГ, нг/мл	5,5±0,2	7,7±0,2*	6,9±0,1* <sup>#</sup>	6,8±0,1* <sup>#</sup>	6,7±0,1* <sup>#</sup>
ПЛ, нг/мл	38,8±3,6	146,4±10,4*	135,7±8,6	128,3±7,4*	118,2±7,1* <sup>#</sup>
ГЗСГ, нмоль/л	92,1±7,5	229,7±10,1*	215,8±10,2	214,0±9,6*	213,2±10,1*
АІ, %	33,8±4,0	4,0±0,3*	5,2±0,4* <sup>#</sup>	5,0±0,4* <sup>#</sup>	5,4±0,4* <sup>#</sup>
Фруктоза, нмоль/мл	0,97±0,06	0,65±0,04*	0,69±0,05*	0,68±0,06*	0,65±0,05*
	<i>Два яєчки</i>				
Т, нмоль /мл	23,4±2,0	9,7±0,7*	15,1±1,3* <sup>#</sup>	19,0±1,4 <sup>#</sup>	22,6±1,6 <sup>#</sup>
Е, нмоль/мл	0,24±0,02	0,44±0,02*	0,26±0,02 <sup>#</sup>	0,26±0,02 <sup>#</sup>	0,21±0,02 <sup>#</sup>
Т/Е	130,8± 23,5	24,1±3,0*	59,9±4,6* <sup>#</sup>	78,8±7,2* <sup>#</sup>	119,2±11,0 <sup>#</sup>
ФСГ, нг/мл	4,0±0,1	5,4±0,1*	4,3±0,1* <sup>#</sup>	4,0±0,1 <sup>#</sup>	3,9±0,1 <sup>#</sup>
ЛГ, нг/мл	6,0±0,1	7,1±0,1*	6,7±0,1* <sup>#</sup>	6,6±0,1* <sup>#</sup>	6,0±0,1 <sup>#</sup>
ПЛ, нг/мл	38,1±3,8	122,4 ±9,3*	76,6±6,9* <sup>#</sup>	49,3±4,7 <sup>#</sup>	34,1±3,8 <sup>#</sup>
ГЗСГ, нмоль/л	95,3±8,1	215,9±11,4*	173,0±9,1* <sup>#</sup>	136,1±10,7* <sup>#</sup>	85,0±7,9 <sup>#</sup>
АІ, %	28,7±3,4	4,7±0,4*	8,9±0,7* <sup>#</sup>	15,0±1,2* <sup>#</sup>	32,6±4,9 <sup>#</sup>
Фруктоза, нмоль/мл	1,03±0,06	0,57±0,05*	0,89±0,05 <sup>#</sup>	0,96±0,05 <sup>#</sup>	1,01±0,05 <sup>#</sup>

*Примітка.*  $p < 0,05$ ; \* вірогідна відмінність від інтактної групи; <sup>#</sup> від групи експериментальної патології.

6,45 %, ЛГ – на 12,9 %, ПЛ – на 19,7 %, АІ збільшився на 35,0 %.

При порівнянні показників гормонального стану тварин, які отримали лікування на тлі ураження CdCl<sub>2</sub>, з показниками інтактною групи виявлено, що різниця була не дуже помітною та навіть не усі показники мали вірогідну відмінність від групи експериментальної патології (таблиця).

Таким чином, після проведення цього експерименту виникла необхідність в проведенні експерименту з використанням більшої кількості клітин та їх введенням в обидва яєчка по 80 000, 100 000 та 200 000 клітин в кожне.

Отримані результати свідчили, що така тактика є набагато ефективнішою. Введення клітин в кількості 80 000 клітин призвело до значного покращення гормонального статусу тварин (таблиця). При порівнянні з експериментальною патологією зміни були такими: вміст Т збільшився на 55,6 %, вміст Е знизився на 40,9 %, відношення Т/Е збільшилось на 148,5 %, вміст ФСГ знизився на 20,3 %, ЛГ – на 5,6 %, ПЛ – на 36,8 %, ГЗСГ – на 19,9 %, АІ збільшився на 78,7 %, вміст фруктози – на 52,6 %. Як бачимо, зміни, які спостерігались після введення культури стовбурових клітин в кількості 80 000 в кожне яєчко, були набагато позитивнішими, ніж зміни, які спостерігалися після введення тваринам навіть максимальної кількості клітин в одне яєчко.

Однак результати, отримані після введення піддослідним тваринам культури у кількості 100 000 та 200 000 клітин були ще кращими. Після введення тваринам клітин у кількості 100 000 у порівнянні з групою експериментальної патології вміст Т збільшився на 95,8 %, вміст Е знизився на 40,9 %, відношення Т/Е збільшилось на 226,9 %, вміст ФСГ знизився на 25,9 %, ЛГ – на 7,04 %, ПЛ – на 59,5 %, ГЗСГ – на

36,7 %, АІ збільшився на 219,1 %, вміст фруктози – на 68,4 %.

Введення тваринам клітин у кількості 200 000 призвело до таких змін: вміст Т збільшився на 132,9 %, вміст Е знизився на 52,2 %, відношення Т/Е збільшилось на 395,0 %, вміст ФСГ знизився на 27,7 %, ЛГ – на 22,0 %, ПЛ – на 72,0 %, ГЗСГ – на 60,6 %, АІ збільшився на 593,6 %, вміст фруктози – на 77,1 %.

Якщо порівнювати ступінь змін гормонального статусу тварин, яким вводили культуру клітин в кількості 200 000 в одне та в обидва яєчка на тлі ураження тварин CdCl<sub>2</sub>, то можна побачити наступне: при порівнянні показників гормонального статусу з інтактною групою при введенні в одне яєчко вміст Т був нижче на 59,0 %, вміст Е – вище на 20,8 %, відношення Т/Е – нижче на 65,2 %, ФСГ – вище на 38,9 %, ЛГ – на 21,8 %, ПЛ – на 204,6 %, ГЗСГ – на 131,5 %, АІ знизився на 81,1 %, вміст фруктози – на 33,0 %. Після введення тваринам клітин в кількості 200 000 в обидва яєчка вміст Т виявився нижчим на 3,4 %, вміст Е виявився навіть трохи нижчим – на 12,5 %, а відношення Т/Е – нижче на 8,9 %, вміст ФСГ виявився нижче, ніж в інтактній групі, на 2,5 %, вміст ЛГ не відрізнявся, ПЛ був нижче на 1,0 %, ГЗСГ – на 10,8 %, АІ був вище на 13,6 %, вміст фруктози – нижче на 1,9 %.

#### Висновки

1. Застосування культури стовбурових клітин в кількості 200 000 при введенні лише в одне яєчко не є результативним для коригування вторинного андрогенного дефіциту.

2. Застосування культури стовбурових клітин для коригування вторинного андрогенного дефіциту, створеного за допомогою CdCl<sub>2</sub>, є доцільним при введенні клітин у кількості 200 000 в кожне яєчко.

#### Список літератури

1. 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.
2. Feldman H. A. Age trends in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Ageing Study / H. A. Feldman // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 589–598.
3. Stief C. Testosterone and erection: practical management for the patient with erectile dysfunction / C. Stief // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 6, Suppl. – P. 868–873.
4. Горпинченко И. И. Лечение эректильной дисфункции / под ред. И. И. Горпинченко. – К. : Професионал, 2008. – 191 с.
5. Tenover J. L. Male hormone replacement therapy including andropause / J. L. Tenover // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 1998. – Vol. 27. – P. 969–987.



6. *Winters S. J.* Current status of testosterone replacement therapy in man / S. J. Winters // Arch. Fam. Med. – 1999. – Vol. 8. – P. 257–263.
7. *John Gore, Jacob Rajfer.* Rising PSA During testosterone replacement therapy / John Gore, Jacob Rajfer // MD reviews in urology. – 2004. – Vol. 6, Suppl. 6. – P. 41–43.
8. *Tamer Aboushwareb, Anthony Atala.* Stem cells in urology / Tamer Aboushwareb, Anthony Atala // Nature Reviews Urology. – 2008. – Vol. 5. – P. 621–632.
9. 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.Н. Лесовой, И.М. Антонян***

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ КУЛЬТУРЫ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК И ИХ КОЛИЧЕСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У САМЦОВ КРЫС**

Приведены результаты эксперимента по подбору эффективного количества стволовых клеток в культуре для лечения вторичного андрогенного дефицита у самцов крыс. Установлено, что применение культуры стволовых клеток для корректирования вторичного андрогенного дефицита является целесообразным при применении клеток в количестве 200 000 в оба яичка.

**Ключевые слова:** вторичный андрогенный дефицит, стволовые клетки, подбор эффективного количества клеток.

***V.N. Lesovoy, I.M. Antonyan***

**IDENTIFY WAYS INTRODUCTION CULTURE OF STEM CELLS AND THEIR NUMBER FOR THE TREATMENT OF SECONDARY ANDROGEN DEFICIENCY IN MALE RATS**

In the article are results of experiment of quantity stem cells detection in a culture for secondary androgen deficiency curing in male rats. So, the experiment had proved, that stem cells culture using for secondary androgen deficiency curing is rational with using cells in quantity 200 000 in the every testicle.

**Key words:** secondary androgen deficiency, stem cells, selection of effective quantity stem cells.

*Поступила 10.06.11*

УДК 615.25:355:272.3

*Л.В. Деримедвідь, І.П. Бухтіярова, Т.В. Горбач**Національний фармацевтичний університет, м. Харків  
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького  
Харківський національний медичний університет***ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АНТИОКСИДАНТА РЕКСОД ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ**

Стаття присвячена фармакологічному обґрунтуванню доцільності застосування рексоду (препарату на основі рекомбінантної Cu-Zn супероксиддисмутази, отриманої методом генної інженерії з культури штаму дріжджів-продуцентів *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134) у щурів із індукованими хронічним введенням фруктози проявами метаболічного синдрому. Встановлено, що рексод гальмує метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності внаслідок поліпшення толерантності до вуглеводів і підвищення чутливості до інсуліну, пригнічення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, покращення функціональної активності ендогенної антиокисної системи. Покращення антиоксидантного гомеостазу на тлі використання рексоду опосередковано призводить до зменшення рівня жирних кислот і тригліцеридів у сироватці крові та процесів глюконеогенезу в печінці експериментальних тварин. З'ясовано, що ефективність рексоду при експериментальному метаболічному синдромі була в середньому на 20 % вище ефективності  $\alpha$ -токоферолу ацетату. Виявлені антиоксидантні та антигіперглікемічні властивості рексоду зумовлюють доцільність його подальших досліджень як перспективного препарату для корекції інсулінорезистентних станів, зокрема метаболічного синдрому.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, супероксиддисмутаза.

Метаболічний синдром (МС), або синдром Х, який включає інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпопротеїнемію та артеріальну гіпертензію, є однією з найпоширеніших медико-соціальних проблем сучасної медицини [1–6]. В індустріальних країнах поширеність МС серед населення старше 30 років становить 10–20 %, у США – 25 % [6, 7]. У віці старше 60 років частка осіб з МС становить 42,0–43,5 % [2, 3, 7]. Через 10–20 років після формування МС виникає атеросклероз, а ще через 10–20 років можливі інфаркт і інсульт [1–7].

Згідно з результатами останніх наукових досліджень у процесі формування МС одна з провідних ролей належить надмірній активації процесів вільнорадикального окиснення (ВРО), що призводить до виникнення оксидативного стресу [1–4, 8, 9]. В останні роки оксидативний стрес розглядають в якості універсального механізму, що об'єднує основні біохімічні шляхи токсичного впливу гіперглікемії на судини [8]. Оксидативний стрес призводить до інсулі-

норезистентності, пригнічує синтез білка і нуклеїнових кислот, а також зменшує активність деяких ферментів (глюкозо-6-фосфатази, аденілатциклази та ін.) [6, 9–11]. Особливо страждають від надлишку оксидативного стресу  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса [8, 12, 13], які мають слабкий антиоксидантний захист і особливо уразливі для токсичної дії вільних радикалів, що є однією з причин лізису  $\beta$ -клітин.

Для запобігання оксидативного стресу при МС виправданим є використання лікарських препаратів, здатних коригувати розвиток проявів МС шляхом послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню та продуктів ВРО [3, 14]. Тому в комплексну фармакотерапію МС доцільно включати антиоксиданти [3–5, 8, 12, 15–18], що дозволить знизити надмірну активність процесів ВРО, зокрема в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози і клітинах ендотелію.

Головна роль у захисті клітин на початкових стадіях ВРО від активних форм кисню відводиться ферментам супероксиддис-

© Л.В. Деримедвідь, І.П. Бухтіярова, Т.В. Горбач, 2011

мутазам (СОД), які перетворюють супероксидний аніон-радикал ( $O_2^-$ ) в менш реакційноздатний перекис водню. На сьогодні клас ферментів СОД є єдиним серед інших антиоксидантних ферментів, які безпосередньо гальмують вільнорадикальні реакції на так званій «нульовій» стадії [9, 11, 15–18].

Зважаючи на те, що складовою МС є активація ВРО і інсулінорезистентність, провели порівняльне дослідження ефективності використання препарату рекомбінантної людської Cu-Zn СОД – рексоду та природного антиоксиданта  $\beta$ -токоферолу ацетату при метаболічних ознаках інсулінорезистентності у щурів.

**Матеріал і методи.** Досліджували препарат Рексод, що містить рекомбінантну людську Cu-Zn СОД, отриману у ВАТ «РЭСБИО» (м. Санкт-Петербург) методом генної інженерії з культури штаму дріжджів-продуцентів *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134.

Досліди проводили на 24 білих щурах-самцях масою 160–185 г. При роботі дотримувалися вимог Європейської конвенції із захисту тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986), і національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) [19].

Інсулінорезистентність відтворювали у безпородних білих щурів-самців шляхом перорального введення фруктози (200 г/л) з питною водою протягом двох місяців. Дана модель відображає метаболічні зміни, які характерні для МС: гіпертригліцеридемію, інсулінорезистентність та зниження толерантності до глюкози [8, 19]. Як відомо, тривале вживання фруктози (яка, до речі, вважається безпечною у хворих з цукровим діабетом і входить до більшості ласощів у цієї категорії хворих) призводить до виникнення інсулінорезистентності, гіпертригліцеридемії та гіпертензії, тобто тих метаболічних змін, які спостерігаються при МС [8]. Збільшення рівня неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) пригнічує утилізацію глюкози периферичними тканинами і цим сприяє розвитку інсулінорезистентності [8].

Рексод вводили внутрішньом'язово в дозі 0,065 мг/кг ( $ED_{50}$  за антиоксидантною активністю) у лікувально-профілактичному режимі протягом двох місяців [8, 18]. Як препарат порівняння використовували класичний антиоксидант –  $\alpha$ -токоферолу ацетат (виробник ІСН «Октябрь», РФ), який вводили внутрішньом'язово в дозі 50 мг/кг ( $ED_{50}$  за антиоксидантною активністю). Усіх

тварин було розподілено на групи, по 6 у кожній: інтактні тварини; контрольні тварини, яким протягом 2 місяців вводили фруктозу; тварини, яким вводили рексод, та тварини, яким вводили  $\alpha$ -токоферолу ацетат у лікувально-профілактичному режимі.

Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, інсулінемії. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г». Площину під глікемічними кривими (ПГК) при проведенні внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг) розраховували за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab». Базальну інсулінемію визначали радіоімунологічним методом «подвійних антитіл», використовуючи набори «Беларіс» [19]. Активність процесів ВРО досліджували за вмістом ТВК-активних продуктів (ТВК-АП) [19]. Стан антиоксидантної системи оцінювали за рівнем відновленого глутатіону, активністю каталази, глутатіон-пероксидази [19, 20]. СОД-подібну активність (СОД-ПА) визначали за реакцією окиснення кверцетину [19]. Активність аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) визначали за методом S. Reitman, S. Francel [20]. У гомогенатах печінки активність глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Ф) визначали за методом M. Swanson [8, 19]. Концентрацію НЕЖК в сироватці крові визначали фотоколориметричним методом [10], а рівень тригліцеридів (ТГ) – спектрофотометричним методом [20]. Отриманий цифровий матеріал оброблений методами варіаційної статистики. При порівнянні результатів між двома групами використовували модифікований параметричний t-критерій Стьюдента для вибірок з нерівними дисперсіями.

**Результати та їх обговорення.** Як свідчать результати проведених експериментів, застосування фруктози протягом двох місяців не викликало у дослідних тварин достовірних змін показників базальної глікемії. В той же час у контрольних тварин спостерігалось збільшення базальної інсулінемії в 2,5 рази та площі під ПГК в 2 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з цими показниками у інтактних тварин, що відповідає змінам при МС у людини (табл. 1). Також встановлено, що при двомісячному застосуванні фруктози спостерігалось зростання печінкової інсулінорезистентності (рівень АлАТ збільшився у 1,3 рази). Крім того, у тварин з експериментальним МС спостерігалось

Таблиця 1. Вплив препарату Рексод на показники глюкозного гомеостазу у щурів з метаболічним синдромом ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Показник	Групи тварин			
	інтактні	контрольна патологія (фруктоза) з МС	фруктоза + рексод	фруктоза + $\alpha$ -токоферолу ацетат
Глікемія, ммоль/л	3,4 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,4
Базальна інсулінемія, пмоль/л	70,8 $\pm$ 5,7	178,3 $\pm$ 9,4*	115,2 $\pm$ 10,4 <sup>#</sup>	131,2 $\pm$ 8,7 <sup>#</sup>
ПГК, ммоль/(л·хв <sup>-1</sup> )	331,4 $\pm$ 11,7	678,9 $\pm$ 8,8*	482,6 $\pm$ 9,3 <sup>#</sup>	565,8 $\pm$ 11,2 <sup>#</sup>

Примітки: 1. ПГК – площа під глікемічними кривими.

2.  $p \leq 0,05$ ; \* вірогідно в порівнянні з інтактними тваринами; <sup>#</sup> в порівнянні з контрольною патологією з МС.

вірогідне збільшення рівня ТГ у 1,5 раза, НЕЖК у 6,4 раза, ТБК-АП в 1,5 раза; активність каталази збільшилась в 1,5 раза; рівень ВГ зменшився в 1,2 раза та СОД-ПА в 1,4 раза (табл. 2).

женням ПГК при проведенні ВЧТТГ у 1,4 раза (при застосуванні  $\alpha$ -токоферолу ацетату в 1,2 раза). В результаті проведених дослідів встановлено, що лікувальна дія рексоду при даній патології реалізується

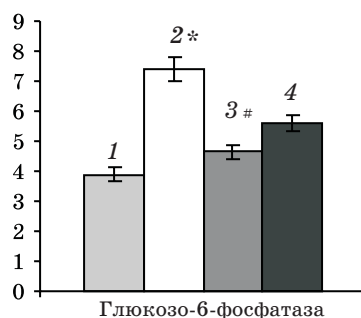
Таблиця 2. Вплив препарату Рексод на показники вільнорадикального окиснення, печінкової інсулінорезистентності та ліпідного обміну у щурів з метаболічним синдромом ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Показник	Групи тварин			
	інтактні	контрольна патологія (фруктоза) з МС	фруктоза + рексод	фруктоза + $\alpha$ -токоферолу ацетат
АЛАТ, мкмоль/(г·л) 37 °С	0,98 $\pm$ 0,09	1,27 $\pm$ 0,01*	1,09 $\pm$ 0,08	1,10 $\pm$ 0,10
ТБК-АП, мкмоль/л	1,60 $\pm$ 0,20	2,40 $\pm$ 0,03*	1,80 $\pm$ 0,19 <sup>#</sup>	2,00 $\pm$ 0,30
СОД-ПА, мкмоль/л	0,42 $\pm$ 0,05	0,31 $\pm$ 0,03*	0,50 $\pm$ 0,02 <sup>#</sup>	0,40 $\pm$ 0,05 <sup>#</sup>
Каталаза, мккат/л	0,90 $\pm$ 0,05	1,39 $\pm$ 0,10*	1,50 $\pm$ 0,20	1,41 $\pm$ 0,30
ВГ, мкмоль/л	0,94 $\pm$ 0,02	0,79 $\pm$ 0,03*	1,02 $\pm$ 0,02 <sup>#</sup>	0,87 $\pm$ 0,04
ТГ, ммоль/л	0,60 $\pm$ 0,03	0,93 $\pm$ 0,09*	0,71 $\pm$ 0,06	0,82 $\pm$ 0,07
НЕЖК, ммоль/л	0,59 $\pm$ 0,04	3,80 $\pm$ 0,10*	2,60 $\pm$ 0,16*	3,01 $\pm$ 0,29

Примітка.  $p \leq 0,05$ ; \* вірогідно в порівнянні з інтактними тваринами; <sup>#</sup> в порівнянні з контрольною патологією з МС.

Також у тварин з експериментальним МС, викликаним введенням фруктози, активність Г-6-Ф збільшилась в 1,9 раза (рисунки), що відповідає біохімічним критеріям МС у людей [8, 19].

Використання антиоксидантів сприяло поліпшенню показників базальної інсулінемії. У порівнянні з нелікованими тваринами з експериментальним МС рівень базальної інсулінемії при застосуванні рексоду зменшився в 1,5 раза ( $p \leq 0,05$ ), а при введенні  $\alpha$ -токоферолу ацетату – в 1,4 раза відповідно (див. табл. 1). Слід зазначити, що застосування рексоду на відміну від  $\alpha$ -токоферолу ацетату більш виразно сприяло поліпшенню толерантності до вуглеводів у експериментальних тварин, що підтверджено зни-



Вплив препарату Рексод на рівень глюкозо-6-фосфатази (мкмоль неорганічного фосфору на мг білка) при модельному метаболічному синдромі у щурів, викликаному введенням фруктози: 1 – інтактні тварини; 2 – фруктоза; 3 – рексод + фруктоза; 4 – токоферолу ацетат + фруктоза.  $p \leq 0,05$ ; \* в порівнянні з інтактними тваринами; <sup>#</sup> в порівнянні з контрольною патологією (МС)

шляхом зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення і покращення функціональної активності антиоксидантних систем (табл. 2). Так, при застосуванні рексоду протягом двох місяців рівень ТБК-АП зменшився в 1,3 раза, рівень ВГ збільшився в 1,3 раза, СОД-ПА зросла в 1,66 раза, а активність каталази збільшилась в 1,1 раза. Слід зазначити, що при МС підвищений рівень АлАТ свідчить не тільки про активність цитолітичних процесів, але й є непрямим маркером розвитку печінкової інсулінорезистентності [8]. Отже, зменшення рівня АлАТ у 1,2 раза на фоні використання рексоду свідчить про зменшення проявів інсулінорезистентності, зокрема в печінці. Крім того, введення рексоду привело до зменшення рівня ТГ в 1,3 раза ( $p \leq 0,05$ ) і активності Г-6-Ф в 1,6 раза (табл. 2, рисунок). Рівень НЕЖЖ зменшився в 1,46 раза в порівнянні з нелікованим контролем, але не досягав рівня показника у інтактних тварин.

Як відомо, надлишок НЕЖЖ чинить безпосередньо пряму ліпотоксичну дію на секреторну функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози й пригнічує інсулінозалежну утилізацію глюкози м'язовими клітинами, що призводить до розвитку периферичної інсулінорезистентності, тож зменшення рівнів НЕЖЖ і ТГ на тлі використання рексоду опосередковано покращує не тільки ліпідний, але й вуглеводний обмін.

При використанні  $\alpha$ -токоферолу ацетату рівень АлАТ зменшився в 1,1 раза, ТБК-АП і ТГ – в 1,2 раза, НЕЖЖ – в 1,26 раза (табл. 2), а активність ферменту Г-6-Ф – в 1,3 раза (рисунок). Також при використанні  $\alpha$ -токоферолу ацетату рівень ВГ збільшився в 1,1 раза, СОД-ПА – в 1,3 раза, а активність каталази майже не змінилась (табл. 2).

Отже, результати дослідження свідчать про зниження проявів оксидативного стресу на фоні використання природних антиоксидантів, що у свою чергу підвищує чутли-

вість периферичних тканин до дії інсуліну та покращує ліпідний обмін. Ефективність рексоду була в середньому на 20 % вище ефективності  $\alpha$ -токоферолу ацетату.

На наш погляд, дещо більша ефективність використання рексоду при експериментальному МС обумовлена тим, що препарат діє на «нульовій» стадії ВРО і запобігає деструктивному впливу супероксидного аніонрадикалу та інших АФК, у тому числі й ферил- та перферил-радикалів, які блокують активні центри ферментів-антиокислювачів (у тому числі СОД, системи глутатіону) на підшлункову залозу та ендотелій судин. Крім того, протекторний ефект при експериментальному МС рексод чинить у дозі, в 770 разів меншій, ніж  $\alpha$ -токоферолу ацетат.

Таким чином, отримані результати свідчать про перспективність застосування рексоду з метою покращення антиоксидантного статусу та глікемічного контролю при метаболічному синдромі.

### Висновки

1. Встановлено, що рексод гальмує метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності, індукованого хронічним уведенням фруктози, внаслідок поліпшення толерантності до вуглеводів і підвищення чутливості до інсуліну, пригнічення вільнорадикального окиснення ліпідів, зниження рівня жирних кислот і тригліцеридів у сироватці крові та глюконеогенезу в печінці експериментальних тварин.

2. З'ясовано, що ефективність рексоду при експериментальному метаболічному синдромі була в середньому на 20 % вище ефективності  $\alpha$ -токоферолу ацетату.

3. Виявлені антиоксидантні і антигіперглікемічні властивості рексоду зумовлюють доцільність його подальших досліджень як перспективного препарату для корекції інсулінорезистентних станів, зокрема метаболічного синдрому.

### Список літератури

1. Боднар П. М. Метаболічний синдром / П. М. Боднар // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 24–28.
2. Сучасні аспекти діагностики та лікування хворих на метаболічний синдром / Т. В. Казанцев, С. В. Білецький, Н. А. Шевцова, Т. М. Трипадуш // Буковинськ. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 139–143.
3. Корпачев В. В. Метаболический синдром: мультидисциплинарная проблема требует междисциплинарных решений / В. В. Корпачев // Здоровье Украины. – 2007. – № 10/1. – С. 22–23.
4. Хаустова О. О. Метаболічний синдром Х (психосоматичний аспект). – К. : Медкнига, 2009. – 128 с.
5. Чазова И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 3. – С. 32–38.

6. Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / C. M. Burchfiel, T. N. Skelton, M. E. Andrew [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 819–827.
7. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / S. M. Grundy, H. B. Brewer, J. I. Cleeman [et al.] // *Am. Heart Association conference on scientific issues related to definition* // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 433–438.
8. Горбенко Н. І. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсукцинала в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень (експериментальне дослідження): автореф. дис... докт. біол. наук / Н. І. Горбенко; Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України. – Харків, 2004. – 28 с.
9. Bast A. Oxidants and antioxidants: State of the art / A. Bast, G. Haenen, C. Doelman // *Am. J. Med.* – 1991. – № 3. – P. 2S–13S.
10. Dumcombe W. C. Colorimetric micro-determination long-chain fattyacids / W. C. Dumcombe // *Biochem. J.* – 1963. – Vol. 188. – № 1. – P. 7–10.
11. Fridovich I. Superoxide anion radical (O<sub>2</sub>-radical anion), superoxide dismutases, and related matters / I. Fridovich // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 18515–18517.
12. Тронько Н. Д. Современные проблемы диабетологии / Н. Д. Тронько // *Журн. АМН України*. – 2000. – Т. 6, № 3. – С. 460–471.
13. Ceriello A. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited / A. Ceriello, E. Motz // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 816–823.
14. Соколова Л. К. Метаболічний синдром: клініка, критерії діагностики, принципи терапії / Л. К. Соколова // *Журн. практ. лікаря*. – 2005. – № 1. – С. 44–47.
15. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // *Ліки*. – 2002. – № 1–2. – С. 43–46.
16. Горчакова Н. О. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н. О. Горчакова, С. А. Олійник, К. Г. Гаркава // *Фітотерапія в Україні*. – 2000. – № 1. – С. 7–13.
17. Деримедвідь Л. В. Експериментальне обґрунтування застосування препаратів супероксиддисмутази при патологічних станах, обумовлених активацією процесів вільнорадикального окислення: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л. В. Деримедвідь. – К., 2006. – 36 с.
18. Стефанов А. В. Клинико-экспериментальное обоснование применения препаратов супероксиддисмутазы в медицине / А. В. Стефанов, Л. В. Деримедведь, И. В. Чурилова. – Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2004. – 288 с.
19. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
20. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.; Т. 2. – 463 с.

**Л.В. Деримедведь, И.П. Бухтиярова, Т.В. Горбач**

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТА РЕКСОД ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМЕ**

Статья посвящена фармакологическому обоснованию целесообразности применения рексода (препарата на основе рекомбинантной Cu-Zn супероксиддисмутаза, полученной методом генной инженерии из культуры штамма дрожжей-продуцентов *Saccharomyces cerevisiae* Y 2134) у крыс с индуцированными хроническим введением фруктозы проявлениями метаболического синдрома. Установлено, что рексод тормозит метаболические проявления синдрома инсулинорезистентности вследствие улучшения толерантности к углеводам и повышения чувствительности к инсулину, угнетения процессов свободнорадикального окисления, улучшения функциональной активности эндогенной антиокислительной системы. Улучшение антиоксидантного гомеостаза на фоне использования рексода косвенно приводит к уменьшению уровня жирных кислот и триглицеридов в сыворотке крови и процессов глюконеогенеза в печени экспериментальных животных. Выяснено, что эффективность рексода при экспериментальном метаболическом синдроме была в среднем на 20 % выше эффективности  $\alpha$ -токоферола ацетата. Выявленные антиоксидантные и антигипергликемические свойства рексода обуславливают целесообразность его дальнейших исследований как перспективного препарата для коррекции инсулинорезистентных состояний, в частности метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, супероксиддисмутаза.

*L.V. Derymedvid, I.P. Buchtyarova, T.V. Gorbach*

**EFFICIENCY ANTIOXIDANTS REKSOD AT EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME**

This article is devoted pharmacological study the feasibility of application reksod (preparation based on recombinant Cu-Zn SOD obtained by genetic engineering from a culture of yeast *Saccharomyces cerevisiae*-producers of Y 2134) in rats with induced chronic introduction of fructose manifestations of metabolic syndrome. Established that reksod inhibits metabolic manifestations of insulin resistance syndrome by improving tolerance to carbohydrates and increase insulin sensitivity, suppression of free radical peroxidation, improve the functional activity of endogenous antioxidant systems. Improving antioxidant homeostasis against a background of reksod indirectly reduces level of fatty acids and triglycerides in serum and glyukoneogeneze processes in the liver of experimental animals. It was found that the effectiveness reksod in experimental metabolic syndrome was on average 20 % better  $\alpha$ -tocopherol acetate. Discovered antioxidant and antihyperglycemic properties reksod determine the expediency of its further investigation as a promising drug for the correction insulin resistance , including metabolic syndrome.

**Key words:** *metabolic syndrome, insulin resistance, oxidative stress, superoxide dismutase.*

*Поступила 27.01.11*

УДК 615.616.619

**И.В. Масберг, О.Н. Вербицкий\****Центр спасения морских млекопитающих, г. Евпатория, Украина  
\*Технион, Израильский технологический институт, г. Хайфа, Израиль***СЛУЧАЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ  
У СОДЕРЖАЩЕЙСЯ В НЕВОЛЕ ЧЕРНОМОРСКОЙ АФАЛИНЫ  
(TURSIOPS TRUNCATUS)**

Описана вероятная причинно-следственная связь между социальным стрессом и развитием бактериальной пневмонии у содержащейся в неволе черноморской афалины. Диагноз бактерицидная пневмония поставлен по совокупности ряда факторов: лейкоцитоз  $14,7 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерный сдвиг на 24 %, *Staphylococcus epidermidis* и *Klebsiella pneumoniae* в выдыхаемом воздухе в концентрациях  $10^6$  и  $10^3$  КОЕ/мл соответственно. Параллельный приём максипима и амикацина в эмпирической фазе, приём кларитромицина и цефуроксина в первой фазе и цефадроксил в второй фазе этиотропной терапии сопровождался полным подавлением патогенной микрофлоры. Применение антибиотикотерапии в данном клиническом случае было оправданным, несмотря на проявление побочного эффекта – развитие анемии. Сделано предположение, что развитие анемии в более поздние фазы пневмонии является компенсаторным механизмом, ускоряющим регенерацию лёгочной ткани.

**Ключевые слова:** стресс, пневмония, компенсаторная анемия, дельфины.

В литературе описано несколько летальных случаев у дельфинов (*Tursiops truncatus*) из-за прогрессирующей пневмонии [1, 2]. Анализ причин смертности у животных из семейства дельфиновых показал, что пневмония является самым частым видом патологии и составляет 42–74 % от всех причин смертности [3–6]. Одним из неблагоприятных факторов, приводящих к пневмонии у дельфинов, живущих в неволе, является нарушение социальной (психической) совместимости в группах животных и несвоевременное отделение агрессивных животных [6]. Описанные случаи пневмонии определяли путём посмертного гистопатологического и/или иммуногистохимического анализа. В литературе был описан клинический случай пневмонии, вызванной *Aspergillus sp.*, с последующим выздоровлением [7].

Пневмония – острое инфекционное заболевание, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов лёгких [8]. Установление диагноза пневмонии является безусловным показанием к назначению антибактериальной терапии.

Планирование эмпирической терапии основывается на вероятной этиологии пневмонии [9]. Существенное значение в ускорении разрешения и предотвращения затяжного течения пневмонии на фоне неадекватно-избыточной антибиотикотерапии имеет применение глюкокортикоидов [10].

Целью настоящего исследования было описание клинического случая выздоровления черноморской афалины с параллельной регистрацией клинического анализа крови во время развития бактериальной пневмонии и антибиотикотерапии и после подавления патогенной микрофлоры. Выявляли субклиническую причину, приведшую к развитию пневмонии, оценивали эффективность антибиотикотерапии в сочетании с глюкокортикоидной терапией и роль анемии при лечении бактериальной пневмонии. Изучали поведенческие характеристики дельфина во время и после антибиотикотерапии.

**Материал и методы.** Возраст дельфина на момент болезни был 6–7 лет, масса тела – 192 кг, длина – 2,48 м. Во время патологии животное получало антибиотикотерапию. Дельфин находился в Центре спасения и

© И.В. Масберг, О.Н. Вербицкий, 2011



реабилитации морских млекопитающих на оз. Донузлав, западный Крым. Объём бассейна – 800 м<sup>3</sup>, глубина – 5 м; морская вода из озера, солёность – 18 ‰. Температура воды в бассейне колебалась от 25 °С (в августе) до 12 °С (в феврале), что соответствовало общепринятым нормам содержания дельфинов в неволе [11].

Активность дельфина, связанную с приёмом пищи, оценивали по критерию «способ получения пищи»: отказ, обычный и через зонд. Отказ – состояние, при котором дельфин не подходит к мостку во время появления тренера с рыбой, не реагирует на попытки тренера подзвать животное, не реагирует на рыбу, брошенную перед ним в воду. Обычный способ – дельфин подходит к мостку во время появления тренера с рыбой, «стоит» во время кормления у мостка или периодически отходит, возвращаясь на место, полностью или частично съедает предложенную рыбу. Через зонд дельфина кормили тогда, когда он отказывался есть самостоятельно более одного дня.

Процедуру получения пищи через зонд осуществляли в три этапа. Первый этап (подготовительный): смесь из филе рыбы и дистиллированной воды взбивали в блендере (25 с<sup>-1</sup>), доводили до консистенции, соответствующей «редкой сметане», добавляли необходимые витамины и медикаменты. Второй этап: смесь помещали в эластичную ёмкость (3 л), соединённую с зондом длиной 1 м. Трубку зонда и руку человека, проводящего процедуру, смазывали вазелином. Челюсти животного при помощи махровых полотенец приоткрывали и удерживали. Третий этап: зонд вводили в ротовую полость и медленно проталкивали в желудок, челюсти оставляли в полураскрытом состоянии, смесь под давлением вводили через зонд в желудок.

Клинический анализ крови выполняли до, во время и после патологии: до патологии определяли ретроспективно в течение трёх лет в среднем каждые полгода (n=7); во время патологии с 9-го по 40-й день в среднем каждые 7 дней (n=5); после патологии в течение 7 месяцев в среднем один раз в месяц (n=7). Образцы крови отбирали из вен хвостового плавника с соблюдением правил асептики и антисептики. Пробы исследовали в клинико-диагностической лаборатории отделения реанимации и интенсивной терапии (г. Евпатория). Концентрацию эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов в крови, лейкоцитарную формулу и ско-

рость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли общепринятыми методами. Микробиологический анализ издыхала дельфина проводили 5 раз во время патологии. При проведении эксперимента наблюдали морально-этические принципы работы с животными. Результаты клинического анализа до и после патологии сравнивали, используя t-критерий Стьюдента. Разницу считали достоверной при p≤0,05.

#### **Результаты и их обсуждение.**

Субклиническое развитие патологии

16.06.06. За полтора месяца до начала патологии дельфин был сильно избит другим дельфином. Двигательная и рабочая активность подавлена в следующие два дня.

19.06–24.06.06. Двигательная и рабочая активность дельфина была полностью восстановлена.

24.06–26.06.06. Конфликты с другим дельфином. Двигательная и рабочая активность переменная.

17.06–25.07.06. Единичные столкновения. Двигательная и рабочая активность увеличилась по сравнению с предыдущим периодом.

Существенное ухудшение физического состояния дельфина проявилось за 9 суток (02.08.06) до того, как был поставлен предварительный диагноз: бактериальная инфекция, возможно, пневмония по результатам первого клинического анализа крови. Последующие 8 суток наблюдалось дальнейшее прогрессирование негативных признаков.

02.08.06. 09:00 – не вышел по свистку, «висит» на середине бассейна. На спине, стебле и хвостовом плавнике многочисленные порезы от зубов. На появление тренера не реагирует. 18:00 – съел 300 г мойвы с руки, что составило 1/3 обычной нормы. Голову над водой не поднимает. Глаза полуприкрыты. На тренера не реагирует. При попытке погладить отходит на середину бассейна.

03.08.06. 10:00 – двигательной и рабочей активности нет, «висит» на середине бассейна. 13:20 – съел 200 г мойвы с руки. Рыбу, брошенную в воду, не подбирает. При приближении дельфина-конкурента вздрагивает, забивается под мост. 18:00 – предложенную рыбу не ест, уходит на середину бассейна.

04.08.06. 10:00 – двигательной и рабочей активности нет. На появление тренера не реагирует. На рыбу не реагирует. При попытке прикоснуться уходит на середину

бассейна. На теле новые порезы от зубов. 12:30 – съел 150 г мойвы с руки, потом отошёл на середину бассейна. На брошенную в воду рыбу не реагирует. На появление тренера не реагирует. Глаза полузакрыты. 15:30 – по-прежнему на брошенную в воду рыбу не реагирует. Глаза полузакрыты. 18:30 – взял одну мойву – выплюнул. Дыхание прерывистое. Большие задержки. Продолжает «висеть» у помоста.

05–09.08.06. Двигательной и рабочей активности нет. На появление тренера не реагирует. Продолжает «висеть» у помоста. На рыбу не реагирует. Голову над водой не поднимает.

На 9-й день (10.08.06) визуальных наблюдений было принято решение о проведении клинического анализа крови с целью диагностики и коррекции патологического состояния.

Клинические показатели крови дельфина во время патологии сравнивали с аналогичными показателями до и после патологии (табл. 1). Содержание лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ, а также некоторые гематологические показатели крови (гематокрит, концентрации эритроцитов и гемоглобина) в исследуемые периоды времени (до и после болезни) статистически ( $p > 0,05$ ) не различались. Это дало основание рассматривать указанные величины как «норму» для конкретного животного.

Содержание лейкоцитов к этому времени (к 10.08.06) было увеличено примерно в 2 раза, лейкоцитарная формула крови существенно сдвинута влево из-за увеличения относительного содержания палочкоядерных нейтрофилов более чем на 20 % (табл. 2). Лейкоцитоз более  $(10-12) \cdot 10^9/\text{л}$ , палочкоядерный сдвиг более 10 %, повышенное СОЭ указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции, возможно, пневмонии у человека [12]. Относительное понижение эозинофилов в активной фазе заболевания свидетельствует о тяжёлом состоянии животного, относительное уменьшение лимфоцитов в 2–3 раза – о том, что гуморальный и клеточный иммунитет находятся в подавленном состоянии. Относительный уровень моноцитов не изменился. Возможной причиной данных изменений являлась высокая концентрация *Staphylococcus epidermidis* –  $10^6$  КОЕ/мл. Это позволяет предположить, что у дельфина наблюдалась бактериальная инфекция, с подозрением на пневмонию.

Максипим (цефепим + L-аргинин) в дозе 20 мг/кг в сутки (внутримышечно) из группы цефалоспориновых антибиотиков IV поколения и амикацин 10 мг/кг в сутки (внутримышечно) – антибиотик группы аминогликозидов III поколения, были назначены в качестве эмпирической терапии [9], 10 дней (с 10 по 19.08.06).

15.08.06. После 5 дней эмпирической антибиотикотерапии (дексаметазон 0,5 мг

Таблица 1. Среднее  $\pm$  стандартное отклонение клинических показателей крови у черноморской афалины посредством 7 измерений до в течение 3,5 лет и 7 измерений в течение 7 месяцев после патологии

Показатели крови	Значения показателей		p
	до патологии	после патологии	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,64 $\pm$ 1,45	6,65 $\pm$ 1,10	0,17
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,82 $\pm$ 0,47	4,83 $\pm$ 0,20	0,82
Гемоглобин, г/л	165 $\pm$ 16	178 $\pm$ 8	0,08
Гематокрит, %	49 $\pm$ 5	51 $\pm$ 3	0,29
СОЭ, мм/ч	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	0,35
Лейкоцитарная формула, %			
эозинофилы	11 $\pm$ 6	13 $\pm$ 3	0,48
нейтрофильные палочки	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	1,00
нейтрофильные сегменты	54 $\pm$ 14	53 $\pm$ 9	0,86
нейтрофилы	55 $\pm$ 14	55 $\pm$ 10	0,93
лимфоциты	29 $\pm$ 9	26 $\pm$ 12	0,60
моноциты	4 $\pm$ 3	6 $\pm$ 2	0,18

Примечание.  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2. Концентрация патогенной микрофлоры и клинический анализ крови черноморской афалины в период приёма антибиотиков с целью угнетения патогенной микрофлоры

Показатели	10.08.06 (10-й день)	15.08.06 (15-й день)	22.08.06 (22-й день)	29.08.06 (29-й день)	19.09.06 (50-й день)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , КОЕ/мл	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	Не обнаружено
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , КОЕ/мл	Не обнаружено	10 <sup>4</sup>	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	14,7	5,2	12,2	6,7	10,8
Эозинофилы, %	2	3	4	2	4
Нейтрофильные палочки, %	24	22	11	6	6
Нейтрофильные сегменты, %	61	52	68	77	84
Нейтрофилы общие, %	85	74	79	83	90
Лимфоциты, %	6	12	11	10	3
Моноциты, %	7	11	6	5	3
СОЭ, мм/ч	49	45	49	63	80
Гематокрит, %	43	44	45	29	27
Гемоглобин, г/л	144,9	146,5	147,8	105,3	75,0
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,44	4,40	4,58	3,27	2,68

1 раз в сутки для ускорения разрешения пневмонии [10]) концентрация *St. epidermidis* не изменилась. Кроме того, была обнаружена *Klebsiella pneumoniae* в концентрации 10<sup>3</sup> КОЕ/мл. Это сочеталось со снижением концентрации лейкоцитов до 5,20·10<sup>9</sup>/л. Лейкоцитарная формула оставалась сдвинутой влево (палочкоядерный сдвиг 22 %) на фоне: эозинофилы – 3 %, нейтрофилы – 74 %, лимфоциты – 12 %, СОЭ – 45 мм/ч (табл. 2).

Микробиологические исследования выделенной культуры показали её устойчивость ко всем тестированным группам антибиотиков, за исключением макролидов к *Klebsiella pneumoniae* и цефалоспориновых антибиотиков I и II поколения к *St. epidermidis*. Этиотропная терапия включала комбинирование 5-дневного курса кларитромицина (10 мг/кг в сутки перорально) с 3-дневным курсом цефуроксима (15 мг/кг в сутки, внутримышечно) и последующим 11-дневным приёмом цефадроксила (20 мг/кг в сутки, перорально). Через 72 часа (22.08.06) после назначения кларитромицина концентрация *St. epidermidis* уменьшалась в 2 раза, *Klebsiella pneumoniae* была полностью подавлена. Параллельно имело место повторное увеличение концентрации лейкоцитов (до 12,2·10<sup>9</sup>/л); нейтрофильные палочки – 11 %; нейтрофильные сегменты – 68 %, эозинофилы – 4 %, СОЭ – 49 мм/ч. Че-

рез 96 часов (29.08.06) после замены кларитромицина на цефадроксил концентрация *St. epidermidis* увеличивалась до 10<sup>4</sup> КОЕ/мл. Концентрация лейкоцитов уменьшились до 6,7·10<sup>9</sup>/л. Лейкоцитарная формула имела тенденцию к смещению вправо: уменьшение палочкоядерных нейтрофилов до 6 % и увеличение сегментоядерных нейтрофилов до 77 %, эозинофилы – 2 %. Лимфоциты и моноциты не изменялись. СОЭ возрастала до 63 мм/ч.

19.09.06. На 15-й день после окончания 11-дневного приёма цефадроксила патогенная микрофлора была полностью подавлена. Концентрация лейкоцитов увеличилась на 61,2 %. Лейкоцитарная формула сохранила тенденцию к смещению вправо, сегментоядерные нейтрофилы увеличивались на 7 % в сочетании с увеличением общего числа нейтрофилов на 7 %. Относительное содержание лимфоцитов снижалось до минимальных значений. Относительное содержание эозинофилов сохранялось на уровне ниже нормы. СОЭ возрастала до 80 мм/ч.

С 10.08 по 22.08.06 в период всего этапа приёма цефепима с амикацином и после 72 часов приёма кларитромицина показатели, отражающие реологические (СОЭ) и кислородотранспортные (концентрации эритроцитов и гемоглобина) характеристики крови, находились в пределах нормы. Однако с 29.08 по 19.09.06 в период последователь-

ного приёма цефуросима и цефадросила и после антибиотикотерапии в течение 15 дней у дельфина прогрессивно увеличивалась СОЭ с параллельным уменьшением величины гематокрита, концентрации эритроцитов и гемоглобина. Вероятно, повышение СОЭ находилось в причинно-следственной связи с уменьшением вязкости крови (гидремия) и снижением числа эритроцитов (анемия) [13].

Особый интерес вызывают, по крайней мере, два аспекта: сдвиг лейкоцитарной формулы слева направо и параллельность в изменениях между относительной величиной сегментоядерных нейтрофилов и величиной СОЭ с момента перехода с эмпирической на этиотропную терапию и в последующие 15 суток после окончания терапии. Обе эти зависимости свидетельствовали о возможном развитии анемии из-за этиотропной антибиотикотерапии. Однако, возможно, пролонгированная анемия играет ключевую роль в восстановлении (регенерации) лёгочной ткани за счёт активизации адаптационных механизмов доставки кислорода и обеспечения альтернативных метаболических путей энергообеспечения [14, 15]. Кроме того, обеспечение доставки кислорода к тканям во время анемии вовлекает сложную сердечно-сосудистую адаптацию, включая увеличение минутного сердечного выброса, уменьшение периферического сопротивления и увеличение утилизации кислорода из гемоглобина [16].

Исходя из эффективности этиотропной терапии (клинический анализ от 10.08.06), можно предположить, что данная патология относится к бактериальной пневмонии. Ряд авторов описали случай гибели касатки (*Orcinus Orca*) от бактериальной пневмонии [17]. Исследования выявленной культуры (*Pseudomonas aeruginosa*) показали её устойчивость ко всем тестируемым группам антибиотиков, за исключением макролидов [17]. В нашем случае эмпирическая антибиотикотерапия (препаратами широкого спектра действия) не сопровождалась улучшением клинических результатов. Только последовательное применение макролидов и цефалоспориновых антибиотиков I и II поколения позволило полностью подавить патогенную микрофлору. Очевидно, что применение глюкокортикоидов на 11-й день антибиотикотерапии вызывало усиление анаболических процессов, что в конечном итоге способствовало ускорению восстано-

вительных процессов в организме животного [18]. Следовательно, применение антибиотико- и глюкокортикоидной терапии в данном клиническом случае было оправданным, несмотря на проявление побочного эффекта – развитие анемии.

Поведенческие характеристики дельфина в трёх фазах антибиотикотерапии (эмпирической, этиотропной и послеэтиотропной) показали, что на первом этапе способ потребления рыбы чередовался между обычным, принудительным и отказом от пищи. Двигательная активность характеризовалась как «не активен». Вторая фаза характеризовалась постоянным принудительным питанием, однако по характеру двигательной активности подразделялась на две подфазы: «не активен» и «активен». Третья фаза также разделялась на две подфазы: принудительное питание и обычное питание. Двигательная активность на протяжении всей третьей фазы характеризовалась как «активен». Следовательно, на втором этапе этиотропной терапии, после 5-дневного приёма макролидов, дельфин возвращался к активному поведению. Однако обычный способ приёма пищи у дельфина восстанавливается только через 20 суток после антибиотикотерапии, что свидетельствует о длительном процессе восстановления.

#### Выводы

1. Вероятной субклинической причиной развития пневмонии является социальный стресс у дельфина, который развивался за 1,5 месяца до проявления клинических признаков пневмонии.

2. Исследование показало, что выбранная нами тактика применения антибиотико- и глюкокортикоидной терапии была успешной.

3. Снижение гемоглобина в крови с 147,8 до 75,0 г/л на фоне увеличения СОЭ с 49 до 80 мм/ч позволило заключить, что развитие анемии в более поздние фазы пневмонии является компенсаторным механизмом, ускоряющим регенерацию лёгочной ткани.

4. На основании поведенческих характеристик дельфина во время и после антибиотикотерапии установлено, что процесс восстановления реализовался прежде всего в увеличении двигательной активности, и только на последнем этапе выздоровления животное возвращалось к обычному способу приёма пищи.

## Список литературы

1. Morbilliviral disease in an Atlantic bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) from the Gulf of Mexico / T. P. Lipscomb, S. Kennedy, D. Moffett, B. K. Ford // *J. Wildl. Dis.* – 1994. – Vol. 30, № 5. – P. 572–576.
2. Aspiration pneumonia as a cause of neonatal death in three captive bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) / M. Makara, A. Shimada, N. Kawamura [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 69, № 3. – P. 325–327.
3. Pathological and immunocytochemical studies of Morbillivirus infection in striped dolphins (*Stenella-Coeruleoalba*) / M. Domingo, J. Visa, M. Pumarola [et al.] // *Vet. Pathol.* – 1992. – Vol. 29, № 1. – P. 1–10.
4. Post-Mortem investigations on cetaceans found stranded on the coasts of Italy between 1990 and 1993 / G. Diguardo, U. Agrimi, L. Morelli [et al.] // *Vet. Rec.* – 1995. – Vol. 13, № 17. – P. 439–442.
5. Histopathological and immunohistochemical studies on cetaceans found stranded on the coast of Italy between 1990 and 1997 / E. Cornaglia, L. Reborra, C. Gili, G. Di Guardo // *J. Vet. Med.* – 2000. – Vol. 47, № 3. – P. 129–142.
6. A retrospective study of pathologic findings in the Amazon and Orinoco river dolphin (*Inia geoffrensis*) in captivity / C. J. Bonar, E. O. Boede, M. Garcia Hartmann [et al.] // *J. Zoo. Wildl. Med.* – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 177–191.
7. Bronchoscopic and serologic diagnosis of *Aspergillus fumigatus* pulmonary infection in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) / T. H. Reidarson, J. H. Harrell, M. G. Rinaldi, J. McBain // *J. Zoo. Wildl. Med.* 1998. – Vol. 29, № 4. – P. 451–455.
8. Чучалин А. Г. Пневмония – актуальная проблема медицины / А. Г. Чучалин // *Терап. архив.* – 1995. – № 7. – С. 3–7.
9. Клинические наблюдения / И. В. Жиров, Л. М. Стерхова, И. П. Караваева, Е. Н. Павликова // *Вестник РУДН, сер. Медицина.* – 2002. – № 2. – С. 96–97.
10. Пат. 2184546 RU МКИ А61К31/56, А61К31/00, А61Р11/00. Способ лечения полисегментарной пневмонии / И. М. Скипский. Оpubл. 07.10.2002.
11. *Geraci J. R. Zoo & wild animal medicine.* Ed. M. E. Fowler, ch. 47: Marine mammals (Cetacea, Pinnipedia and Sirenia). – Philadelphia, 1986. – P. 757–760.
12. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, С. В. Яковлев [и др.] // *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 198–223.
13. *Цветков В. Д.* Гемокапиллярное русло млекопитающих и снабжение кислородом миокарда в условиях гипертензии / В. Д. Цветков // *Архив анат.* – 1984. – Т. 86, № 3. – С. 5–13.
14. *Eddahibi S.* Endothelins and pulmonary hypertension, what directions for the near future? / S. Eddahibi, S. Adnot // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18. – P. 1–4.
15. *Wenger R. H.* Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation / R. H. Wenger // *J. Exp. Biol.* – 2000. – Vol. 203, № 8. – P. 1253–1263.
16. *Eckardt K. U.* Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations / K. U. Eckardt // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Suppl. 16, № 7. – P. 2–8.
17. Случай гибели касатки ORCINUS ORCA от бактериальной пневмонии в 2003 году / Е. И. Розанова, А. Ю. Алексеев, А. В. Абрамов [и др.] // *Биология моря.* – 2007. – Т. 33, № 5. – С. 371–373.
18. *Мельничук Д. А.* Метаболическая система кислотно-щелочного гомеостаза в организме человека и животных / Д. А. Мельничук // *Укр. биохим. журн.* – 1989. – Т. 61, № 3. – С. 3–21.

**І.В. Масберг, О.Н. Вербицький****ВИПАДОК БАКТЕРІАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ЧОРНОМОРСЬКОЇ АФАЛІНИ (*TURSIOPS TRUNCATUS*), ЩО УТРИМУЄТЬСЯ В НЕВОЛІ**

Описаний ймовірно причинно-наслідковий зв'язок між соціальним стресом і розвитком бактеріальної пневмонії у чорноморської афаліни (*Tursiops truncatus*), що утримується в неволі. Діагноз бактерицидна пневмонія був поставлений за сукупністю таких факторів: лейкоцитоз  $14,7 \cdot 10^9$ /л, паличкоядерні зрушення на 24 %, *Staphylococcus epidermidis* і *Klebsiella pneumoniae* у видихуваному повітрі в концентраціях  $10^6$  і  $10^3$  КОЕ/мл відповідно. Паралельний прийом максипіму і амікацину в емпіричній фазі, прийом кларитроміцину та цефуроксину в першій фазі і цефадроксилу в другій фазі етіотропної терапії супроводжувались повним придушенням патогенної мікрофлори. Застосування антибіотикотерапії в даному клінічному випадку було виправданим, незважаючи на прояв побічного ефекту – розвиток анемії. Зроблено припущення, що розвиток анемії в більш пізній фазі пневмонії є компенсаторним механізмом, який прискорює регенерацію легеневої тканини.

**Ключові слова:** стрес, пневмонія, компенсаторна анемія, дельфіни.

*I.V. Masberg, O.N. Verbitsky*

**BACTERIAL PNEUMONIA AND RECOVERY CASE IN CAPTIVE BLACK SEA DOLPHIN (TURSIOPS TRUNCATUS)**

The cause and effect relation of between social stress and bacterial pneumonia development in the Black Sea dolphin (*Tursiops truncatus*) was described. The bacterial pneumonia was determined as based on the following parameters: leukocytosis was  $14,7 \cdot 10^9/L$ , band neutrophils was 24 %, *Staphylococcus epidermidis* was  $10^6$  cfu/ml and *Klebsiella pneumoniae* was  $10^3$  cfu/ml in exhaled air. Both the maxipime and amikacin were administrated in an empirical therapy. Clarithromycin and cefuroxim were administrated in the first phase of the ethiotropic therapy. Cefadroxil was administrated in the second phase of the ethiotropic therapy and its use was accompanied with total suppression of pathogenic microflora. Antibiotic therapy in the given clinical case has been justified despite the negative effect of anemia development. We suggested that anemia development in later pneumonia phase is the compensated mechanism in order to accelerate the regeneration of the pulmonary tissues.

**Key words:** *pneumonia, compensatory, anemia, dolphin.*

*Поступила 05.05.11*

УДК 543.395:614.777

*Ю.К. Резуненко, Р.І. Кратенко**Харківський національний медичний університет*

## ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРОСТОГО ТА МАКРОЦИКЛІЧНОГО ЕФІРІВ НА ОРГАНОЛЕПТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВОДИ І САНІТАРНИЙ РЕЖИМ ВОДОЙМ

Вивчено вплив простого поліефіру на основі гліцеролу Л-564 і макроциклічного ефіру 12-краун-4 на органолептичні властивості води і показники санітарного стану водойм. Встановлено порогові концентрації за органолептичною ознакою шкідливості (лімітуючий критерій – піноутворення), що відповідно складають 0,3 і 1,0 мг/л; за загальносанітарною ознакою (лімітуючий критерій – вплив на дафній та одноклітинні водорості *Dunaliella salina*) – 10,0 і 5,0 мг/л. Зроблено висновок, що забруднення водойм Л-564 і 12-краун-4 є причиною погіршення органолептичних властивостей води і зниження інтенсивності процесів самоочищення.

**Ключові слова:** *прості і макроциклічні ефіри, органолептичні властивості води, санітарний стан водойм, порогові концентрації.*

До числа хімічних речовин, які можуть суттєво забруднювати водойми господарсько-питного та культурно-побутового водопостачання в результаті надходження з ґрунтовими або стічними водами промислових підприємств, належать прості і макроциклічні ефіри, зокрема Л-564 і 12-краун-4. Ці сполуки можуть включатися у складні цикли, накопичуючись в значних кількостях у гідробіонтах і мулі. Наслідком цього є, як правило, погіршення органолептичних властивостей води і санітарного режиму водойм [1]. У зв'язку з цим актуальним є проведення досліджень з метою розробки основ охорони водойм і організації відповідних гігієнічних заходів, а також збереження здоров'я людини від несприятливого впливу речовин.

Простий поліефір на основі гліцеролу Л-564 і макроциклічний ефір 12-краун-4 характеризуються великими об'ємами синтезу, що пов'язано з їх широким використанням у багатьох галузях народного господарства як основа промислового випуску пластмас, пінопластів, епоксидних смол, лаків, поліуретанів, миючих засобів, емульгаторів, антикорозійних і бактерицидних препаратів, флотореагентів, гідравлічних, гальмівних та охолоджуючих речовин тощо [2]. Виходячи з цього, обґрунтування прогнозу потенційної небезпеки цих речовин,

гранично допустимих концентрацій, розробка комплексних еколого-гігієнічних заходів з санітарної охорони водойм набувають першочергового значення у системі «навколишнє середовище – здоров'я населення».

Метою дослідження було наукове обґрунтування порогових концентрацій впливу Л-564 і 12-краун-4 на органолептичні властивості води і санітарний режим водойм.

**Матеріал і методи.** Використано зразки речовин з регламентованими фізико-хімічними характеристиками, синтезовані та надані НВО «Синтез ПАВ» (м. Шебекіно, Росія). Л-564 є продуктом взаємодії сахарози і гліцеролу з пропіленоксидом, являє собою прозору в'язку рідину жовтого кольору, молекулярна маса – 560, щільність при 20 °С – 1100 кг/м<sup>3</sup>, добре розчинюється у воді й органічних розчинниках, функціональність – 3, рН (метанол : вода = 70 : 30) – 5,6–7,5; температура спалаху – 226 °С. 12-краун-4 (1, 4, 7, 10-тетраоксаціклотетрадекан) являє собою в'язку прозору рідину, добре розчинну у воді й органічних розчинниках, має комплексоутворюючі властивості, молекулярна маса – 176, щільність при 20 °С – 1,09 г/см<sup>3</sup>, температура кипіння при 0,02 мм рт. ст. – 76 °С.

Проведений гігієнічний експеримент, який виконувався відповідно до загально-

© Ю.К. Резуненко, Р.І. Кратенко, 2011

прийнятих методичних підходів [3–5] з використанням органолептичних (встановлення інтенсивності запаху, забарвлення, прозорості, піноутворення води) і санітарно-хімічних (інтенсивність процесу біохімічної потреби у кисні, динаміка мінералізації азотовмісних речовин, рівень вмісту розчиненого у воді кисню, зміна рН середовища, вплив на водорості та чисельність дафній) методів дослідження. Математичний аналіз отриманого цифрового матеріалу виконаний з урахуванням методичних вказівок [4].

**Результати та їх обговорення.** Інтенсивність запаху водних розчинів речовин оцінювали за п'ятибальною шкалою, де нульовий бал відповідав повній відсутності запаху (контрольна проба води). Як розчинник використовували питну воду, яка за всіма показниками хімічного і бактеріологічного складу відповідала вимогам ДержСанПіНу № 383 «Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання». Порогову концентрацію за впливом на запах визначали методом бригадної закритої одорації при 20 °С. У результаті статистичного аналізу одержаних даних був встановлений поріг сприйняття (1 бал) і практичний поріг запаху (2 бали). Нижня довірча межа концентрації для Л-564, яка надає воді запаху 1 бал, становить (2,5±0,1) мг/л. Нижня довірча межа концентрації, яка надає воді запаху інтенсивністю 2 бали, становить (5,0±0,16) мг/л. Слід відзначити, що простий поліефір Л-564 надає водним розчинам виразний запах нафтопродуктів, тоді як 12-краун-4 у концентраціях до 100,0 мг/л не впливає на запах води.

З огляду на те, що в літературі є відомості про погіршення органолептичних властивостей води після її хлорування [5], вивчали вплив цього процесу на органолептичні властивості води, яка містила Л-564. Воду, де простий поліефір був присутній у концентраціях, що надають їй запаху інтенсивністю 1–2 бали [(2,5±0,1) і (5,0±0,16) мг/л], обробляли 1% -вим розчином хлорного вапна. При цьому доза використовуваного розчину забезпечувала наявність у воді залишкового активного хлору на рівні 0,3–0,6 мг/л. Запах визначали методом бригадної одорації через 30 хв, 1, 12 і 24 год після хлорування при температурі води 20 і 60 °С [5]. Встановили, що хлорування води, яка містить Л-564, не викликає появи сторонніх запахів (зокрема, хлорфенольного) і не підсилює інтенсивності наявного запаху, тобто органолеп-

тичні властивості води при цьому не погіршуються. Аналогічні зміни реєстрували і при визначенні інтенсивності запаху води без додавання хлору.

Л-564 додає водним розчинам гірко-в'язкий присмак. При цьому поріг сприйняття (інтенсивність 1 бал) і практичний поріг (інтенсивність 2 бали) визначені на рівнях (26,3±2,5) і (30,5±2,4) мг/л відповідно. 12-краун-4 до концентрації 100,0 мг/л не впливає на цей показник.

Було проведено дослідження впливу на прозорість і забарвлення води різних концентрацій речовин, одержаних шляхом послідовного розведення вихідного розчину. Виявлено, що 12-краун-4 і Л-564 до 100,0 мг/л не впливають на ці показники. Не спостерігається також опалесценції водних розчинів.

Для визначення порогової концентрації досліджуваних сполук за піноутворенням використовували циліндровий метод Г. Штюпеля в модифікації Є.А. Можаяєва [5]. Дослідження проводили при 20 і 60 °С, різко перевертаючи циліндри як з контрольною, так і з дослідною водою протягом 15 с і визначаючи наявність, висоту та стабільність пристінкової піни. Виявлено, що Л-564 при концентрації 0,3 мг/л і вище біля стінок циліндра утворює крупнопухирчасту піну, стабільну протягом 15–20 с. При підвищенні температури води до 60 °С піноутворення за інтенсивністю і стійкістю суттєво не відрізняється від характеру піноутворення при 20 °С. Піноутворюючі властивості 12-краун-4 при цьому незначні: час синерезису складає 2–5 с, висота стовпчика дрібнопухирчастої піни дорівнює 1 см. Порогова концентрація при цьому встановлена на рівні 1,0 мг/л.

Таким чином, найнижчими пороговими концентраціями для Л-564 і 12-краун-4 були ті, що встановлені за піноутворенням. Тому закономірно, що лімітуючою ланкою при визначенні впливу речовин на органолептичні властивості води виявляється здатність утворювати піну. Тобто результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати як порогову за органолептичною ознакою шкідливості концентрацію у воді Л-564 на рівні 0,3 мг/л, а 12-краун-4 – 1,0 мг/л (лімітуючий критерій – піноутворення). Забруднення водою цими сполуками у концентраціях, вищих за наведені, може призвести до погіршення органолептичних властивостей води.

При забрудненні водою Л-564 і 12-краун-4 можна передбачати порушення протікання в них природних процесів само-



очищення. Останні протікають, як правило, у дві послідовні фази. Перша фаза мінералізації, яка пов'язана з перетворенням органічних речовин на неорганічні. Її визначають за біохімічною потребою у кисні (БПК), яка є результатом життєдіяльності гетеротрофних бактерій. Друга фаза нітрифікації пов'язана з окисленням амонійних і азотнокислих солей і здійснюється автотрофними бактеріями [5]. Враховуючи це, вивчення впливу Л-564 і 12-краун-4 на процеси природного самоочищення водойм проводили у цих двох напрямках.

Оцінку впливу речовин на динаміку БПК здійснювали за розгорнутою схемою, визначаючи цей показник через 1, 3, 5, 10 і 20 діб після додавання до води концентрацій 5,0; 10,0; 20,0; 40,0 і 80,0 мг/л, а також у контролі. Результати свідчили, що речовини у всіх досліджуваних концентраціях збільшують кількість споживаного кисню по відношенню до контролю протягом усього експерименту. Так, на 20-ту добу досліду спостерігається підвищення БПК на 26 % для Л-564 та на 19 % для 12-краун-4 у концентрації 80,0 мг/л порівняно з контролем. Порогові концентрації для Л-564 визначені на рівні 25 мг/л, для 12-краун-4 – 50,0 мг/л.

Внаслідок процесів самоочищення водойм складні азотовмісні органічні сполуки мінералізуються з утворенням амонійних солей, які у подальшому окислюються спочатку до нітритів і зрештою до нітратів, вміст яких вважають непрямими санітарно-хімічними показниками епідемічної безпечності води. Тому, користуючись загальноприйнятими методами, вивчили вплив Л-564 і 12-краун-4 на динаміку процесу нітрифікації азотовмісних органічних сполук. Л-564 і 12-краун-4 відповідно при концентраціях до 20,0 і 50,0 мг/л не впливають на процеси нітрифікації порівняно з контролем. При концентраціях, вище зазначених, речовини незначно затримують окислення амонійних сполук (на 3–4 доби), однак визначається тенденція до порушення процесів утворення азоту нітритів і нітратів.

Одним із важливих показників впливу речовин на санітарний стан водойм є кисневий режим. Досліджувані речовини знижували вміст розчиненого у воді кисню. Порогові концентрації за цим показником встановлені на рівні 20,0 мг/л для Л-564 і 50,0 мг/л для 12-краун-4.

Вивчення активної реакції води у присутності речовин показало, що протягом усього експерименту досліджувані концентрації практично не змінюють вміст іонів водню у воді порівняно з контролем. Різниця між рН дослідної та контрольної води у жодному випадку не перевищує 0,5–1,0 %. Це можна пояснити, по-перше, наявністю у води певної буферної ємності, що може компенсувати невеликі зміни активної реакції середовища, а по-друге, близькими до нейтрального значеннями рН розчинів речовин.

Виявлено, що Л-564 і 12-краун-4 суттєво впливають на дафній (*Daphnia magna*) і одноклітинні водорості *Dunaliella salina*. Порогові концентрації при цьому складають 10,0 мг/л для Л-564 і 5,0 мг/л для 12-краун-4. Менш суттєвий вплив речовин виявляється на *Pedinamonas tenuis*: порогова концентрація для Л-564 дорівнює 20,0 мг/л, для краун-4 – 10,0 мг/л.

Отже, аналіз впливу досліджуваних ефірів на санітарний режим водойм свідчить, що пороговою за загальносанітарним показником шкідливості є концентрація 10,0 мг/л для Л-564 і 5,0 мг/л для 12-краун-4 (за впливом на дафній і одноклітинні водорості *Dunaliella salina*).

#### Висновки

1. Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати як порогову за органолептичною ознакою шкідливості концентрацію у воді Л-564 – 0,3 мг/л, 12-краун-4 – 1,0 мг/л (лімітуючий критерій – піноутворення).

2. Забруднення водойм простим поліефіром Л-564 і макроциклічним ефіром 12-краун-4 у концентраціях вище відповідно 0,3 і 1,0 мг/л може призвести до погіршення органолептичних властивостей води.

3. Порогова концентрація за загальносанітарною ознакою шкідливості для Л-564 – 10,0 мг/л, для 12-краун-4 – 5,0 мг/л (за впливом на дафній і одноклітинні водорості *Dunaliella salina*).

4. Л-564 і 12-краун-4 у концентраціях, більших ніж відповідно 20,0 і 50,0 мг/л, здатні стимулювати процеси біохімічної потреби у кисні, нітрифікації азотовмісних органічних речовин водойм, зменшувати вміст розчиненого кисню, наслідком чого може бути зниження інтенсивності процесів самоочищення водойм.

**Список літератури**

1. Эксплуатация, реконструкция и охрана водных объектов в городе / И. Г. Бойкова, В. В. Волошина, Н. Б. Карпова [и др.]. – М., 2008. – 256 с.
2. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / Л. Д. Попова, О. В. Зайцева, Р. И. Кратенко [и др.]; под ред. В. И. Жукова. – Харьков : Торнадо, 2000. – 437 с.
3. Критерії обґрунтування необхідності і визначення черговості розробки гігієнічних нормативів шкідливих речовин у повітрі робочої зони, атмосферному повітрі населених місць, у воді водних об'єктів. – К., 2004. – 48 с.
4. Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов. – № 1943-78: Утв. 08.12.78. – М., 1979. – 28 с.
5. Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов. – № 1296-75: Утв. 15.04.75. – М., 1976. – 80 с.

**Ю.К. Резуненко, Р.І. Кратенко**

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОСТОГО И МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЭФИРОВ НА ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДЫ И САНИТАРНЫЙ РЕЖИМ ВОДОЁМОВ**

Изучено влияние простого полиэфира на основе глицерола Л-564 и макроциклического эфира 12-краун-4 на органолептические свойства воды и показатели санитарного состояния водоёмов. Установлены пороговые концентрации по органолептическому признаку вредности (лимитирующий критерий – пенообразование), которые соответственно составляют 0,3 и 1,0 мг/л; по общесанитарному признаку (лимитирующий критерий – влияние на дафний и одноклеточные водоросли *Dunaliella salina*) – 10,0 и 5,0 мг/л. Сделан вывод, что загрязнение водоёмов Л-564 и 12-краун-4 является причиной ухудшения органолептических свойств воды и снижения интенсивности процессов самоочищения водоёмов.

**Ключевые слова:** *простые и макроциклические эфиры, органолептические свойства воды, санитарное состояние водоёмов, пороговые концентрации.*

**Yu.K. Resunenko, R.I. Kratenko**

**EVALUATION OF INFLUENCE OF POLYETHER AND MACROCYCLIC ETHER UPON ORGANOLEPTIC PROPERTIES OF WATER AND SANITARY STATE OF PONDS**

The article represents the experimental data of influence of polyethers on the base of glycerol (L-564) and macroheterocyclic crown-ether (12-crown-4) upon organoleptic properties of water and ponds sanitary state indexes. The established limiting concentrations according to the organoleptic risk feature (limiting criteria – foam formation) were 0,3 and 1,0 mg/l for L-564 and 12-crown-4 respectively. According to the general sanitary feature (limiting criteria – influence on growth and reproduction of daphnia and alga – *Dunaliella Salina*) the limiting concentrations were 10,0 and 5,0 mg/l. The obtained data signify that the pollution of ponds by L-564 and 12-crown-4 is the cause of water organoleptic properties deterioration and decrease in ponds self-purification intensity.

**Key words:** *polyethers and macrocyclic ether, organoleptic properties of water, sanitary state of ponds, limiting concentration.*

*Поступила 20.05.11*

УДК 614.87/.89:339.9:303.442.3

**В.В. Вороненко, Ю.М. Скалецький, В.Ф. Торбін**

*Міністерство охорони здоров'я України  
Національний інститут стратегічних досліджень  
Українська військово-медична академія*

## **АНАЛІЗ МІЖНАРОДНИХ ДОКУМЕНТІВ ЩОДО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА РЕАГУВАННЯ НА НАДЗВИЧАЙНІ СИТУАЦІЇ ТЕХНОГЕННОГО І ПРИРОДНОГО ХАРАКТЕРУ**

В статті розглянуті Йогогамська стратегія і план дій; Міжнародна стратегія зменшення небезпеки лих; доповідь ООН «Зниження ризику катастроф – завдання розвитку. Глобальна доповідь»; Хіогська рамкова програма дій на 2005–2015 роки; документи ООН: Генеральна асамблея й Міжнародна стратегія зменшення небезпеки лих.

**Ключові слова:** стихійні лиха, оцінка ризику, управління ризиками, міжнародне співтовариство.

Запобігання стихійних лих і пом'якшення їх наслідків належить до 20 найважливіших і найневідкладніших глобальних проблем ХХІ століття. Вказані проблеми набули таких масштабів і пов'язані з настільки великими стражданнями людей, що не вживати глобальних заходів із запобігання стихійних лих і пом'якшення їх наслідків неможливо. Ці лиха настільки масштабні й часті, що займатися ними повинне все світове співтовариство [1].

Найбільш масштабними, що мають міждержавне значення щодо мінімізації катастроф, слід визнати документи ООН. Нами проаналізований ряд міжнародних документів щодо забезпечення попередження і реагування на надзвичайні ситуації техногенного і природного характеру, які мають широке практичне застосування на даний час.

Одним із таких документів є Йогогамська стратегія забезпечення більш безпечного світу, яка була прийнята на Всесвітній конференції зі зменшення небезпеки стихійних лих у травні 1994 року в Йогогамі (Японія) як один із основних підсумків здійснення міжнародного десятиліття зі зменшення небезпеки стихійних лих [2]. В цьому документі викладені керівні принципи запобігання стихійних лих, забезпечення готовності до них і пом'якшення їх наслідків, у тому числі принципи, стратегія та план дій.

© В.В. Вороненко, Ю.М. Скалецький, В.Ф. Торбін, 2011

### **Основні принципи Йогогамської стратегії**

1. Оцінка ризику є необхідним кроком для прийняття належної й успішної політики і заходів щодо зменшення небезпеки стихійних лих.

2. Попередження стихійних лих і забезпечення готовності на випадок їх виникнення має першочергове значення для зменшення необхідності в наданні допомоги у випадку стихійних лих.

3. Попередження стихійних лих і забезпечення готовності на випадок їх виникнення повинні вважатися важливими аспектами політики й планування у сфері розвитку на національному, регіональному, двосторонньому й міжнародному рівнях.

4. Розвиток і зміцнення потенціалу для попередження, зменшення небезпеки й пом'якшення наслідків лих є однією з найпріоритетніших сфер діяльності.

5. Раннє оповіщення про початок стихійних лих і ефективне поширення таких оповіщень за допомогою телекомунікацій, зокрема служби оповіщення, є основними чинниками, що визначають успішне попередження стихійних лих і забезпечення готовності на випадок їх виникнення.

6. Превентивні заходи найефективніші у тому випадку, коли вони застосовуються на всіх рівнях – від місцевих громад і національних урядів до регіонального й міжнародного рівнів.

7. Уразливість може бути ослаблена шляхом застосування відповідних методів проектування й розробки заходів з акцентом на цільові групи за допомогою відповідного навчання й підготовки всієї громади.

8. Забезпечення загального доступу міжнародного співтовариства до технологій, необхідних для попередження, зменшення небезпеки й пом'якшення наслідків лих; вони мають надаватися безперешкодно й вчасно як невід'ємна частина технічного співробітництва.

9. Захист навколишнього середовища як компонент сталого розвитку, разом із заходами щодо боротьби з бідністю, є необхідною умовою для попередження лих і пом'якшення їх наслідків.

10. Кожна країна несе основну відповідальність за захист свого народу, інфраструктури й інших національних багатств від впливу стихійних лих. Міжнародне співтовариство повинне продемонструвати тверду політичну рішучість, потрібну для мобілізації необхідних ресурсів і ефективного використання наявних засобів у сфері зменшення небезпеки стихійних лих, з урахуванням потреб країн, що розвиваються, особливо найменш розвинених.

У зверненні, зробленому учасниками Йогогамської конференції, зазначається: «Державам варто розглядати Йогогамську стратегію забезпечення безпечнішого світу як заклик до дії – на індивідуальній основі й разом з іншими державами – зі зменшення небезпеки стихійних лих як однієї з руйнівних сил перетворень».

Хоч небезпечні природні явища будуть, як і раніше, мати місце, уразливість суспільств до цих небезпечних явищ і пов'язаних з ними техногенних і екологічних катастроф може зростати або зменшуватися під впливом діяльності людини.

Міжнародна стратегія зменшення небезпеки лих [3] була ініційована в 2000 році Економічною і соціальною радою ООН як міжвідомча рамкова програма і механізм (міжвідомча цільова група з питань зменшення небезпеки лих і міжвідомчий секретаріат) для того, щоб виконувати в системі ООН роль координаційного центру, наділеного мандатом для заохочення інформованості й участі громадськості, розширення мережевої взаємодії та партнерства і поглиблення знань щодо причин лих і можливих варіантів зменшення їх ризику з акцентом на Йогогамську стратегію і план дій [2] та в подальшому трансформуватися в Між-

народну десятирічку зі зменшення небезпеки стихійних лих.

ООН заснувала Міжнародну стратегію зменшення небезпеки лих як глобальну основу для діяльності, спрямованої на забезпечення стійкості всіх держав до впливу природних небезпек і пов'язаних з ними технологічних і екологічних катастроф з метою зменшення людських, економічних та соціальних втрат. Ця стратегія передбачає концепцію, у рамках якої головна увага має приділятися вже не заходам щодо ліквідації наслідків катастрофи, а управлінню ризиками завдяки заходам, спрямованим на зменшення небезпеки лих як одного із компонентів у діяльності щодо забезпечення сталого розвитку. Здійснення стратегії припускає встановлення партнерських відносин між урядами, організаціями громадянського суспільства, установами ООН, науковою спільнотою, засобами масової інформації, а також іншими заінтересованими особами, які займаються питаннями зменшення небезпеки лих.

Стратегія полягає в розширенні поінформованості громадськості про заходи щодо зменшення небезпеки лих у забезпеченні готовності державних органів займатися цими питаннями, у сприянні створенню міждисциплінарних і міжгалузевих партнерських відносин, а також в удосконаленні наукових знань про причини стихійних лих і наслідки впливу природних небезпек [4].

У 2004 році ООН опублікувала доповідь «Зниження ризику катастроф – завдання розвитку. Глобальна доповідь» [5]. Доповідь може розглядатися як програмний документ з організації робіт зі зниження ризику катастроф і їх наслідків.

Близько 75 відсотків населення Землі живуть на таких територіях, де за період з 1980 по 2000 рік хоча б один раз відбувалися землетруси, циклони, повені або засухи.

У доповіді робиться висновок, що ризик катастроф не є неминучим, і наводяться позитивні приклади зниження ризику катастроф, які можуть бути покладені в основу стратегії планування подальшого розвитку, а також приклади управління зниженням ризику катастроф. Управління зниженням ризику стихійних лих містить економічні, політичні та адміністративні елементи:

- суть економічного управління полягає у процесі прийняття рішень, що впливають на економічну діяльність в країні та її відносини з економіками інших країн;

- політичне управління – це процес прийняття рішень для формування стратегій, зокрема національної стратегії зниження ризику катастроф, а також планування;

- адміністративне управління – це система реалізації політики або стратегії, що вимагає наявності злагоджено функціонуючих організацій на центральному й місцевому рівнях.

У випадку зниження ризику катастроф ця система має включати реальне впровадження норм і правил, планування, моніторинг ризику для навколишнього середовища й уразливості населення.

Ефективне управління означає щось більше, ніж реорганізація державного сектора або перерозподіл обов'язків між різними рівнями управління. У той час як уряди несуть пряму відповідальність за забезпечення права на безпеку, вони не можуть і не повинні виконувати це завдання самостійно.

На національному й міжнародному рівні, як ніколи раніше, у формуванні стратегій зниження ризику активну роль відіграє громадянське суспільство.

За останні десять років зросла кількість регіональних організацій, які займаються питаннями управління ризиком катастроф. Крім розробки власних стратегічних ініціатив і накопичення досвіду, регіональні організації можуть забезпечити послідовність для прогресу в розвитку управління ризиком катастроф на національному рівні.

Для зближення планів щодо зниження ризику катастроф і планів розвитку необхідно зробити наступні кроки:

- 1) зібрати основні дані про ризик катастроф і розробити методи (інструменти) планування для з'ясування взаємозв'язків між стратегією планування й ризиком катастроф;

- 2) зібрати й поширити дані про передові методи планування розвитку й розробки стратегії, використання яких дозволить скоротити ризик катастроф;

- 3) сприяти прояву політичної волі для переорієнтації як сектора планування розвитку, так і сектора управління ризиком катастроф.

На національному рівні основною проблемою є включення питань зниження ризику катастроф у стратегію розвитку. Необхідність серйозного втручання після стихійного лиха вже визнається. Головне завдання полягає в тому, щоб більше уваги приділялося зниженню (запобіганню) ризику стихійних лих і катастроф як центрального елемента стратегії подальшого розвитку.

При більш інтегрованому підході необхідним є співробітництво між державними органами, відповідальними за планування розвитку, планування господарської політики й питань охорони навколишнього середовища, а також організаціями, які здійснюють управління ризиком катастроф.

При такому підході варто застосовувати децентралізовані стратегії планування ризику катастроф, що розширить можливості співтовариств і відкриє дорогу для участі на місцевому рівні. Залучення до участі в цих обставинах вимагає довгострокових зусиль у сфері соціального розвитку як частини програм зниження рівня уразливості.

При проведенні реформ законодавство часто залишається вирішальним елементом для забезпечення твердого підґрунтя для інших центральних сфер діяльності, таких як інституціональні системи, планування й координація, участь на місцевому рівні в ефективній реалізації політики. Але саме по собі законодавство не може змусити людей виконувати ці правила. Необхідний контроль і механізми застосування, тобто відповідні закони, правила, програми тощо. Причому ці документи (національного, регіонального й місцевого рівнів) мають відображати рекомендації й досвід усього світового співтовариства: міжнародних угод, договорів, рамкових програм і т. д.

Місцевий рівень реакції співтовариства залишається найбільш важливим фактором, що дозволяє людям скоротити ризики, пов'язані зі стихійними лихами, і впоратися з наслідками таких лих.

Також у рамках Програми розвитку ООН веде розробку індексів ризику катастроф (Disaster Risk Index – DRI) для кращого розуміння взаємозв'язку між розвитком і ризиком катастроф.

Результати проекту DRI, представлені в доповіді, дають можливість вимірювати й порівнювати відносні рівні фізичної схильності до небезпеки, уразливості й ризику для різних країн і визначати показники уразливості.

У доповіді [5] обґрунтовується необхідність дотримання шести основних напрямів, які стоять на порядку денному в рамках стратегії скорочення ризику катастроф. Наводимо їх короткий опис.

1. Належне управління є основним моментом, якщо питання, пов'язані з ризиком, необхідно враховувати в процесі планування розвитку і якщо ставиться завдання успішного зниження існуючого рівня ризику.

Розвиток варто регулювати залежно від ступеня його впливу на ризик катастроф. Можливо, найбільшими проблемами при включенні ризику природних катастроф у процес планування розвитку є політична воля й географічна рівність. Ці проблеми характерні як для управління питаннями охорони навколишнього середовища, так і для оцінки впливу катастроф на навколишнє середовище.

Як розподіляти відповідальність за ризик стихійного лиха, що виник в одному місці і був викликаний діями, зробленими в іншому? Можна буде легше обґрунтувати витрати на зниження ризику, коли методи оцінки (включаючи індекс ризику катастроф), що застосовуються для визначення позитивного ефекту від інвестицій у стратегії зниження ризику, стануть більш досконалішими.

2. Облік ризику в процесі подолання наслідків стихійного лиха.

Ідея про те, що управління ризиком варто враховувати в процесі планування його розвитку, стає удвічі важливішою в період ліквідації наслідків стихійного лиха та ін.

3. Комплексне управління ризиком зміни клімату.

Розширення можливостей з керування існуючим на цей час ризиком стихійних лих є ефективним чинником нарощування потужностей для управління ризиком зміни клімату в майбутньому.

4. Управління багатогранною природою ризику.

Природні катастрофи подібні до інших потенційних загроз для життя і виживання. Часто люди й співтовариства, які є найбільш уразливими до природних катастроф, також виявляються уразливими і до інших джерел небезпеки. Для багатьох із них стратегії виживання полягають у маневруванні між ризиками з боку різних джерел небезпеки – економічних, соціальних, політичних, екологічних. Це варто враховувати при розробці стратегії зниження ризику катастроф, необхідно також знаходити можливості для створення потужностей із подолання як загальних ризиків, так і конкретного ризику стихійних лих.

5. Компенсаторне управління ризиком.

Для вивчення співвідношення між катастрофами й розвитком, внеском у яке є й дана доповідь, існує спадщина у вигляді накопиченого ризику, тому необхідно підвищити готовність до стихійних лих і катас-

троф і вдосконалити заходи щодо ліквідації їх наслідків.

6. Заповнення прогалин у знаннях для більш точної оцінки ризику катастроф.

Першим кроком у напрямку більш узгоджених загальних дій зі зниження ризику катастроф має стати чітке розуміння глибини й ступеня небезпеки, уразливості та втрат від стихійних лих і катастроф.

Щодо цього наводяться такі рекомендації:

а) сприяння індексуванню ризику й уразливості в усіх країнах світу, що дозволить провести більш точні й масштабніші порівняння між країнами й регіонами;

б) підтримка національного й субрегіонального індексування ризику для надання інформації особам, які приймають рішення на національному рівні;

в) розробка багаторівневої системи звітів про стихійні лиха й катастрофи;

г) підтримка оцінки ризику з урахуванням контексту.

23 грудня 2003 року Генеральна асамблея ООН ухвалила скликати Всесвітню конференцію зі зменшення небезпеки лих. Конференція відбулася 18–22 січня 2005 року (Кобе, префектура Хіого, Японія) і затвердила рамкову програму дій на 2005–2015 роки. У роботі конференції взяли участь представники 168 країн і організацій.

Метою проведення конференції був огляд здійснення Йогогамської стратегії і плану дій 1994 року, що міститься в ній, з орієнтуванням:

- на оцінку досягнень і визначення перодового практичного досвіду;

- на визначення існуючих проблем, найважливіших потреб і можливостей у плані ініціатив зі зменшення небезпеки лих в усьому світі, а також вивчення нових проблем;

- на розробку комплексу цілей і визначення напрямів діяльності для зменшення небезпеки лих у контексті реалізації Йоганнесбурзького плану виконання рішень у сфері сталого розвитку як необхідної умови досягнення відповідних цілей розвитку, сформульованих у Декларації тисячоріччя, а також для реалізації наступних цілей:

- завершити роботу й надати інформацію з огляду Йогогамської стратегії та її плану дій на предмет відновлення керівних основ зменшення небезпеки лих із урахуванням вимог ХХ століття;

- визначити конкретні заходи, спрямовані на забезпечення реалізації відповідних положень Йоганнесбурзького плану вико-

нання рішень Всесвітньої зустрічі на вищому рівні зі сталого розвитку, що стосуються уразливості, оцінки ризику й боротьби з лихами;

- обмінятися передовим досвідом і отриманими уроками для подальшого зменшення небезпеки лих й виявити існуючі нез'ясовані та нові питання;

- підсилити усвідомлення важливості політики, спрямованої на зменшення небезпеки лих, полегшуючи тим самим реалізацію такої політики та сприяючи їй;

- підвищити у всіх регіонах надійність і доступність актуальної інформації, що стосується лих, для громадськості й установ, що протидіють лихам, як це передбачається у відповідних положеннях Йоганнесбургського плану виконання рішень.

У матеріалах конференції підкреслюється важливе значення зменшення ризику лих за рахунок використання більш ініціативного підходу до інформування, стимулювання й залучення населення на всіх напрямках діяльності зі зменшення ризику лих у своїх місцевих громадах.

Відзначається нестача ресурсів, які цілеспрямовано виділяються з бюджетів розвитку на реалізацію цілей зменшення ризиків як на національному або регіональному рівні, так і в рамках міжнародного співробітництва й фінансових механізмів, хоча й звертається увага на наявність значних можливостей у плані вдосконалення застосування існуючих ресурсів і усталеної практики з метою ефективнішого зменшення ризиків лих.

Для цього висунуті конкретні завдання:

- 1) управління: організаційна, правова й політична основа;

- 2) виявлення, оцінка й моніторинг ризиків і раннє їх попередження;

- 3) управління знаннями й освіта;

- 4) зменшення вихідних чинників ризику;

- 5) бути готовими до здійснення ефективних заходів реагування й відновних заходів.

Ці завдання закладені в основу розробки відповідної рамкової програми дій на 2005–2015 роки.

За підсумками розгляду Йогогамської стратегії, а також з огляду на результати обговорень на Всесвітній конференції зі зменшення небезпеки лих і, зокрема, на погоджені очікувані результати й стратегічні цілі конференцією в Хіого було схвалено п'ять пріоритетних напрямів дій:

- 1) забезпечення того, щоб зменшення ризику лих було національним і місцевим

пріоритетом за наявності міцної інституціональної бази для реалізації;

- 2) виявлення, оцінка й моніторинг факторів ризику лих і поліпшення раннього попередження;

- 3) використання знань, новаторських рішень і освіти для створення безпечних умов і потенціалу протидії на всіх рівнях;

- 4) зменшення вихідних факторів ризику;

- 5) підвищення готовності до лих з метою ефективного реагування.

Крім того, за результатами аналізу досвіду минулого десятиріччя щодо зменшення небезпеки лих Всесвітньою конференцією в Хіого було прийнято два принципових рішення:

1. Не менш 10 % усіх коштів, які виділяються державами на відновлення та покриття збитків від природних катастроф, повинні спрямовуватись на запобігання останнім.

2. Запобігання катастрофам повинно спиратися не тільки на досягнення науково-технічного процесу, але й, у першу чергу, на освітянську і просвітню роботу з населенням, на формування культури безпеки життєдіяльності.

За оцінками фахівців конференція відкрила унікальну можливість для того, щоб сприяти застосуванню стратегічного й систематичного підходу з метою зниження уразливості й ризиків, підтвердила необхідність і визначила шляхи створення потенціалу протидії лихам з боку держав і співтовариств.

Хіогська рамкова програма дій стала платформою, на якій багато країн після 2005 року будують або переглядають свої національні програми протидії природним і техногенним катастрофам.

У липні 2008 року в ООН опубліковано звіт «UN/ISDR, 2008. Towards National Resilience: Good practices of National Platforms for Disaster Risk Reduction», у якому розглянуто практику реалізації Хіогської рамкової програми. У звіті, зокрема, зазначається, що до моменту публікації звіту 45 країн повідомили про запровадження в дію «національних платформ», частина країн – про роботи з їх створення [3, 6–8].

На щорічних Генеральних асамблеях ООН приймаються нові й поновлюються прийняті раніше документи (резольюції) з тематики зменшення небезпеки лих.

Наведемо окремі з них.

1. Резолюція Генеральної асамблеї 62/192. Міжнародна стратегія зменшення небезпеки лих (за доповіддю Другого комітету (A/62/419/Add.3). 11 лютого 2008 року.

2. Резолюція Генеральної асамблеї 62/196: Сталий гірський розвиток.

3. Резолюція Генеральної асамблеї 61/199: Міжнародне співробітництво у справі пом'якшення наслідків явища Ель-Ніньо (за доповіддю Другого комітету (A/61/422/Add.3). 16 лютого 2007 року.

4. Резолюція Генеральної асамблеї 61/200: Стихійні лиха й уразливість (за доповіддю Другого комітету (A/61/422/Add.3). 16 лютого 2007 року.

5. Резолюція Генеральної асамблеї 58/214: Міжнародна стратегія зменшення небезпеки лих (за доповіддю Другого комітету (A/58/484/Add.5). 27 лютого 2004 року.

6. Навколишнє середовище й сталий розвиток: Доповідь Другого комітету. 20 листопада 2003 року.

7. Резолюція Генеральної асамблеї 57/152: Міжнародне співробітництво в галузі гуманітарної допомоги у випадку стихійних лих, від надання надзвичайної допомоги до розвитку (A/57/L.63 і Add.1). 3 березня 2003 р.

#### Список літератури

1. «Зниження ризику катастроф – завдання розвитку. Глобальна доповідь» Програма розвитку ООН. Бюро із запобігання кризам і відновлення, 2004. <http://www.undp.org/bcpr/disred/rdr.htm>.

2. Всесвітня конференція з питань зменшення небезпеки стихійних лих, Йокогама, Японія, 23–27 травня 1994 р. A/CONF.172/9, 27 September 1994. <http://www.un.org/russian/conferen/docs/yokohama94.pdf>.

3. J. F. Rischard (2002) High Noon: Twenty Global Issues, Twenty Years to Solve Them.

4. Проект програмного підсумкового документа «Створення потенціалу протидії лихам на рівні держав і співтовариств: Хіогська рамкова програма дій на 2005–2015 роки».

5. Всесвітня конференція з питань зменшення небезпеки лих. Кобе, Хіого, Японія, 18–22 січня 2005 р.

6. «UN/ISDR, 2008. Indicators of Progress: Guidance on Measuring the Reduction of Disaster Risks and the Implementation of the Hyogo Framework for Action».

7. United Nations secretariat of the International Strategy for Disaster Reduction (UN/ISDR). – Geneva, Switzerland. United Nations, UN/ISDR, 2008.

8. Міжнародна стратегія зменшення небезпеки лих. OCHA/ISDR/2001/13, GE.01-02322, Червень 2001 р.

**V.V. Voronenko, Yu.M. Skaletskiy, V.F. Torbin**

#### АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНЫХ ДОКУМЕНТОВ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И РЕАГИРОВАНИЯ НА ЧРЕЗВЫЧАЙНЫЕ СИТУАЦИИ ТЕХНОГЕННОГО И ПРИРОДНОГО ХАРАКТЕРА

В статье рассмотрены Йокосгамская стратегия и план действий, Международная стратегия уменьшения опасности бедствий; доклад ООН «Снижение риска катастроф – задача развития. Глобальный доклад»; Хиогская рамочная программа действий на 2005–2015 годы; документы ООН: Генеральная ассамблея и Международная стратегия уменьшения опасности бедствий.

**Ключевые слова:** стихийные бедствия, оценка риска, управление рисками, международное сообщество.

**V.V. Voronenko, Yu.M. Skaletskiy, V.F. Torbin**

#### ANALYSIS OF INTERNATIONAL DOCUMENTS ON SECURITY AND WARNING EMERGENCY RESPONSE MAN-MADE AND NATURAL CHARACTER

The article deals with the Yokohama strategy and plan of action, International Strategy for Disaster Reduction, UN Report «Reducing Disaster Risk – the task of development. Global Report»; Hiohska Framework Programme of action for 2005–2015; Documents UN General assembly and International strategy for Disaster reduction.

**Key words:** natural disasters, risk assessment, risk management, international community.

Поступила 02.09.11



## ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.46-036.12-004-005.8-018.74-036.17

*Л.А. Лапшина, О.В. Глебова, С.А. Кудрик*  
*Харьковский национальный медицинский университет*

### **ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ НА УРОВНИ ЭНДОТЕЛИНА-1, МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА**

У пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в течение трёх месяцев после ОИМ проведён анализ влияния триметазидина на эндотелиальную функцию и кардиогемодинамику. В группе больных, получавших дополнительно к базисной терапии триметазидин, происходит более выраженное снижение уровней эндотелина-1, нитритов, нитратов, S-нитрозотиола, нормализация систолической функции, миокардиального стресса, индекса сферичности и толерантности к физической нагрузке, чем у пациентов, не получавших триметазидин. Полученные результаты указывают на участие вазоконстрикторной и вазодилататорной составляющих эндотелия в реализации позитивного действия триметазидина в раннем постинфарктном периоде у больных, перенёсших ОИМ.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, дисфункция эндотелия, триметазидин.

Острое или хроническое снижение коронарного кровотока приводит к гипоксии миокарда и подавлению энергетического метаболизма, включающего снижение образования энергии, накопление недоокисленных жирных кислот, повреждение клеточных мембран в результате многочисленных метаболических нарушений. В итоге при ИБС развивается «метаболическое ремоделирование миокарда», для нормализации или коррекции которого используются метаболические препараты [1–4].

Триметазидин, подавляя активность 3-кетацил-СоА-тиолазы, блокирует окисление жирных кислот и переключает энергетический обмен кардиомиоцитов на более выгодные пути получения энергии – гликолиз (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительное декарбоксилирование (аэробное окисление в цикле Кребса), в конечном итоге препарат позитивно влияет на гомеостаз миокарда [1–3]. Накоплены убедительный клинический опыт и база доказательной медицины о высокой эффективности метаболического

кардиопротектора триметазидина при лечении стенокардии напряжения, что выражалось в уменьшении количества приступов стенокардии, потребности в нитратах, увеличении толерантности к физической нагрузке, улучшении качества жизни (TEMS, TACT, TRIMPOL-I, TRIMPOL-II, TRIKET, ETTC, TIGER и др.) [5–8]. Включение триметазидина в терапию постинфарктного кардиосклероза способствовало, наряду с уменьшением количества ишемизированных сегментов, в основном сегментов с гетерогенным миокардом, восстановлению систолической и диастолической функции миокарда [5, 6, 9–12]. При лечении ХСН ишемического генеза дополнение базисной терапии триметазидином способствовало приросту фракции выброса (ФВ), уменьшению конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объёма, улучшению показателей диастолической функции [1, 7, 13–16].

ИБС во всех её клинических проявлениях имеет важную патогенетическую составляющую – эндотелиальную дисфунк-

© Л.А. Лапшина, О.В. Глебова, С.А. Кудрик, 2011

цию, нарушение баланса между образованием в эндотелии сосудов вазоконстрикторных и вазодилаторных факторов, усугубляющих гипоксию миокарда [17–26]. Вместе с тем вопросам влияния триметазида на образование субстанций, вырабатывающихся в эндотелии, и на его функцию посвящены единичные публикации [27, 28].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния триметазида на вазоконстрикторную и вазодилаторную функцию эндотелия, кардиогемодинамику при лечении больных, перенёсших инфаркт миокарда.

**Материал и методы.** Обследовано 112 пациентов с острым Q-инфарктом миокарда (ОИМ), из них 73 мужчины и 39 женщин в возрасте от 34 до 85 лет. Методом случайной выборки больные были разделены на две группы: 1-я – 54 больных, которым с 5-х–7-х суток ОИМ дополнительно к стандартной терапии назначали триметазид MR (предуктал MR, лаборатория «Сервье», Франция) в терапевтической дозе 35 мг 2 раза в сутки; 2-я – 58 пациентов, которым проводили базисную терапию (тромболитики по показаниям, антикоагулянты, дезагреганты, нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы, иАПФ, верошпирон, статины). Обе группы были сопоставимы по демографическим и исходным клиническим данным. В 1-й группе было 38 мужчин и 19 женщин, средний возраст –  $(62,4 \pm 3,5)$  лет, передний ОИМ диагностирован у 27 пациентов, нижний ОИМ – также у 27. В анамнезе гипертоническая болезнь отмечалась у 43 пациентов, сахарный диабет – у 9, ИБС до ОИМ страдали 40 больных, из них стенокардия II ФК отмечалась у 36, III ФК – у 4 пациентов, 4 больных ранее перенесли ОИМ. ХСН II ФК наблюдалась у 36 больных, III ФК – у 2. Во 2-й группе было 35 мужчин и 20 женщин, средний возраст которых составил  $(61,8 \pm 4,6)$  лет, передний ОИМ диагностирован у 28 больных, нижний – у 30. Гипертонической болезнью страдали 49 человек, сахарным диабетом – 15, ИБС до ОИМ в форме стенокардии II ФК отмечалась у 27, III ФК – у 2, постинфарктный кардиосклероз – у 7 пациентов, ХСН II ФК до ОИМ – у 29, III ФК – у 3 пациентов. Продолжительность наблюдения составила 2,5–3,0 месяца (в среднем 89–93 дня). Клиническое состояние оценивали в течение всего периода наблюдения, данные дополнительных исследований – в первые 1–2 суток пребывания в стационаре и через 3 месяца от начала развития

ОИМ. Контрольную группу составили 22 практически здоровых лица (13 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 39 до 52 лет.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате Ultima-pro 30 (Украина) в двухмерном и M-модальном режимах. Определяли конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), продольный размер левого желудочка от основания митрального клапана до верхушки в диастолу (ПР ЛЖ), толщину задней стенки левого желудочка в систолу (ТЗСс ЛЖ), толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСд ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП). КСО и КДО рассчитывали по методу «площадь-длина» (Simpson) из апикальной позиции, исходя из этих значений определяли фракцию выброса (ФВ). Массу миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) определяли по формуле Penn Convention с последующим вычислением индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ. Для оценки постинфарктного ремоделирования рассчитывали индекс сферичности (ИС ЛЖ), индекс относительной толщины стенок ЛЖ (2Н/D), показатель конечно-диастолического миокардиального стресса ЛЖ (МС ЛЖ).

Индекс сферичности рассчитывали по отношению: КДР ЛЖ/ПР ЛЖ, индекс относительной толщины стенки (2Н/D) – по формуле  $\text{ТМЖП} + \text{ТЗСд ЛЖ} / \text{КДР ЛЖ}$ . Миокардиальный стресс определяли по формуле  $\text{АДс} \cdot \text{КСР ЛЖ} / 4 \cdot \text{ТЗСс ЛЖ} (1 + \text{ТЗСс ЛЖ} / \text{КСР ЛЖ})$ . Содержание эндотелина-1 в плазме венозной крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов Endothelin-1 DRG (США) на аппарате «StatFax 303 Plus», нитритов ( $\text{NO}^2$ ) и нитратов ( $\text{NO}^3$ ) в сыворотке крови – спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса в модификации И.О. Киселика с соавт. [29]. S-нитрозотиол определяли флюорометрическим методом.

Полученные результаты статистически обработали с использованием критериев Вилкоксона, Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни. Достоверность отличий между группами определяли методом Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** В группе контроля значения средней величины (M), медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей распределения составили по уровню эндотелина-1 9,43; 9,32; 4,85; 12,6 нг/мл, S-нитрозотиола 0,23; 0,24; 0,62; 0,59 мкмоль/л, нитритов 4,09; 4,11; 2,83;

6,11 мкмоль/л, нитратов 8,19; 8,11; 6,14; 11,8 мкмоль/л.

В обеих группах больных с ОИМ обращала на себя внимание исходная активация субстанций, отражающих функциональное состояние эндотелия: увеличение медианного уровня эндотелина-1 (1-я и 2-я группы –  $p < 0,001$  в обеих), S-нитрозотиола ( $p < 0,0001$  в обеих), нитритов ( $p < 0,001$  в обеих), нитратов ( $p < 0,001$  в обеих) по сравнению с контролем. Аналогичным образом отличались значения Me, LQ и UQ. В 1-й группе больных с ОИМ, которые дополнительно к стандартной терапии получали триметазидин (табл. 1), медианный уровень эндотелина-1 к 3-му месяцу наблюдения снизился с 16,48 до 11,84 нг/мл ( $p < 0,001$ ), S-нитрозотиола – с 0,65 до 0,385 мкмоль/л ( $p < 0,004$ ), нитритов – с 8,4 до 4,15 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), нитратов – с 11,5 до 7,16 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Различия между показателями до и после лечения в процентном отношении при сравнении медиан эндотелина-1, S-нитрозотиола, нитритов и нитратов составили 30,8; 38,6; 43,2 и 33,8 % соответственно. Значения Me, LQ и UQ до и после лечения также различались достоверно. Во 2-й группе больных, перенесших ОИМ, которым проводилась стандартная терапия без триметазидина (табл. 1), медианные показате-

тели функции эндотелия изменялись следующим образом: значения эндотелина-1 снизились с 18,07 до 15,3 нг/мл ( $p < 0,001$ ), S-нитрозотиола – с 0,53 до 0,41 мкмоль/л ( $p < 0,007$ ), нитритов – с 6,43 до 5,52 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), нитратов – с 9,62 до 8,88 мкмоль/л, что сочеталось с достоверным снижением значений Me, LQ и UQ. В процентном отношении различия медианных показателей до и после лечения во 2-й группе больных составили по уровням эндотелина-1, S-нитрозотиола, нитритов и нитратов 19,8; 22,04; 21,15 и 23,1 % соответственно. Представленные данные убедительно демонстрируют более выраженную реакцию показателей функции эндотелия и тенденцию к их нормализации у пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии триметазидин.

Анализ гемодинамики, проведённый в группах сравнения, показал отсутствие существенных различий исходных показателей (табл. 2). В 1-й группе больных через три месяца после ОИМ произошло достоверное снижение медианных значений КДО (на 9,47 %,  $p < 0,05$ ), КСО (на 8,85 %,  $p < 0,01$ ), ИС (на 6,34 %,  $p < 0,05$ ), миокардиального стресса (на 5,92 %,  $p < 0,01$ ), отмечалась недостоверная тенденция к снижению ИММ ЛЖ (на 3,3 %,  $p > 0,05$ ), достоверное увели-

Таблица 1. Изменение показателей эндотелина-1, нитритов, нитратов, S-нитрозотиола при лечении больных, перенёсших острый инфаркт миокарда

Показатель, ед изм.	Период обследования	1-я группа (с триметазидином)				2-я группа (без триметазидина)			
		М	Me	LQ	UQ	М	Me	LQ	UQ
Эндотелин-1, нг/мл	До лечения	16,56	16,48	13,35	22,10	18,18	18,47	16,85	20,30
	После лечения	10,69	11,84	6,50	15,26	15,07	15,27	11,05	18,09
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Δ %	26,30	30,76	13,45	45,07	21,30	19,8	9,3	28,6
S-нитрозотиол, мкмоль/л	До лечения	0,66	0,65	0,58	0,76	0,56	0,53	0,47	0,69
	После лечения	0,406	0,385	0,28	0,48	0,45	0,41	0,34	0,51
	p	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007
	Δ %	33,70	38,60	22,14	41,40	13,02	22,64	12,30	50,68
Нитриты (NO <sup>2-</sup> ), мкмоль/л	До лечения	7,79	8,41	7,66	9,02	6,49	6,43	4,32	4,48
	После лечения	4,61	4,15	3,39	5,77	5,86	5,52	3,72	7,14
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	<0,001
	Δ %	37,10	43,20	21,80	49,70	20,58	21,15	21,02	40,6
Нитраты (NO <sup>3-</sup> ), мкмоль/л	До лечения	10,89	11,50	10,22	14,50	9,72	9,62	7,55	10,23
	После лечения	7,96	7,16	8,13	10,80	8,84	8,88	6,12	9,00
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	Δ %	24,90	33,80	18,10	24,70	20,10	23,30	8,67	16,84

Таблиця 2. Изменение показателей кардиогемодинамики при лечении больных, перенёсших инфаркт миокарда

Показатель, ед. изм.	Период обследования	1-я группа (с триметазидином)				2-я группа (без триметазида)			
		М	Me	LQ	UQ	М	Me	LQ	UQ
КДО, мл	До лечения	138,4	140,9	132,3	150,14	143,8	133,6	129,4	192,8
	После лечения	130,8	132,6	124,3	148,16	132,1	135,1	127,3	142,4
	p	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01
	Δ %	9,11	9,47	12,8	7,2	5,4	6,3	3,8	8,7
КСО, мл	До лечения	61,8	62,63	56,4	76,8	60,3	59,18	54,8	74,4
	После лечения	56,4	54,31	50,80	52,4	51,8	52,6	49,7	57,7
	p	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001
	Δ %	7,18	8,85	8,69	10,8	2,8	2,7	1,8	3,9
ФВ, %	До лечения	41,4	40,2	37,5	45,1	41,3	42,3	39,8	45,4
	После лечения	48,8	48,6	45,6	51,9	44,6	45,65	41,32	50,6
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	Δ %	10,1	10,8	12,4	9,8	4,9	4,3	2,8	5,11
ИММ ЛЖ	До лечения	200,3	205,2	175,3	279,9	198,4	195,9	186,9	225,3
	После лечения	190,2	197,8	168,9	247,4	189,8	187,07	139,43	214,19
	p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Δ %	3,16	4,33	3,47	4,04	3,8	3,7	4,11	3,9
2H/D	До лечения	0,56	0,56	0,52	0,63	0,57	0,55	0,4	0,61
	После лечения	0,55	0,54	0,49	0,62	0,51	0,53	0,5	0,66
	p	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	Δ %	1,33	1,72	1,83	1,05	2,01	3,04	2,13	1,09
ИС, %	До лечения	0,69	0,68	0,67	0,71	0,66	0,67	0,57	0,72
	После лечения	0,62	0,63	0,58	0,69	0,71	0,69	0,54	0,75
	p	<0,05	<0,05	<0,05	=0,06	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Δ %	2,2	6,34	2,7	3,7	2,4	1,3	1,4	1,2
МС, кРа	До лечения	158,6	160,48	147,18	218,14	150,7	161,56	128,15	175,3
	После лечения	130,4	141,35	138,96	201,64	153,1	160,69	132,14	210,16
	p	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	Δ %	6,86	5,92	9,92	2,24	0,4	0,15	0,18	1,43

чение ФВ (на 10,8 %,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о благоприятном процессе постинфарктного ремоделирования. Во 2-й группе пациентов, получавших стандартную терапию без триметазида, медианные значения показателей гемодинамики также имели тенденцию к улучшению, однако степень их изменений несколько отличалась. Так, понизились медианный уровень КДО (на 6,3 %,  $p < 0,05$ ) и КСО (на 2,7 %,  $p < 0,05$ ), ИММ ЛЖ имел недостоверную тенденцию к снижению (на 3,7 %,  $p > 0,05$ ), ФВ увеличилась (на 4,3 %,  $p < 0,01$ ),

отсутствовали изменения уровней индекса сферичности и миокардиального стресса.

Полученные нами данные о повышении уровня эндотелина-1 при ОИМ согласуются с данными [20, 26]. Образование эндотелина-1 происходит в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, стимулами для его секреции являются гипоксия, гипергликемия, воздействие активизированных нейрогуморальных субстанций (ангиотензина II, тромбина, ЛПНП, кортизола и др.). Эндотелин-1 обладает выраженным вазоконстрикторным, положительным ино-

тропным и хронотропным эффектами, способствует гиперкоагуляции, пролиферативным процессам в миокарде и гладких мышцах сосудов [18, 20, 26]. Гиперпродукция эндотелина-1, являясь компенсаторной реакцией при ОИМ, может трансформироваться в негативные эффекты и способствовать развитию осложнений ОИМ, влиять на течение постинфарктного ремоделирования [20, 26]. По данным [27], на фоне приёма триметазидина увеличивалось поглощение и окисление глюкозы мышцей предплечья, что ассоциировалось со снижением уровня эндотелина-1 у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа. В рандомизированном, плацебоконтролируемом исследовании [14] у больных ИБС с сахарным диабетом показано, что приём триметазидина в течение 6 месяцев сопровождался достоверным снижением уровня эндотелина-1. В настоящем исследовании у пациентов 1-й группы наблюдалось более выраженное снижение уровня эндотелина-1 и чёткая тенденция к его нормализации, чем у пациентов 2-й группы, получавших базисную терапию, что можно объяснить восстановлением энергетического метаболизма и уменьшением степени гипоксии кардиомиоцитов в результате приёма триметазидина. Наряду с увеличением уровня эндотелина-1, в обеих группах больных установлено повышение уровня нитритов и нитратов при ОИМ, что отражает процесс избыточной генерации NO. Оксид азота образуется из L-аргинина с помощью NO-синтазы, имеющей три изофермента, – эндотелиальную, нейрональную, индуцибельную. Эндотелиальная и нейрональная экспрессированы постоянно, они синтезируют NO для поддержания базальных реакций. Синтез индуцибельной NO-синтазы стимулируют активные формы кислорода, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , что ведёт к значительной гиперпродукции NO, который, связываясь с супероксиданионом, образует высокотоксичный пероксинитрит [18–21, 23]. Этот метаболит оказывает отрицательный инотропный эффект на кардиомиоциты, способствует их гипертрофии, стимулирует апоптоз [25]. После осуществления эффекта NO превращается в нитриты (NO<sup>2-</sup>), далее в более стабильные нитраты (NO<sup>3-</sup>), которые частично превращаются в динитрозольный комплекс железа S-нитрозотиол, относящийся к депонированным формам NO. Конечные метаболиты NO – нитриты, нитраты, S-нитрозотиол – достоверно отражают изменение уровня генера-

ции NO [17, 18, 20, 21]. В литературе по вопросу об изменениях уровня конечных метаболитов NO при ОИМ имеются противоречивые данные. О.М. Драпкиной с соавт. при ОИМ выделены группы с пониженным, нормальным и увеличенным уровнями нитритов-нитратов, каждая из которых имела особенности клинического течения ОИМ и постинфарктного периода, наиболее тяжёлым течением отличалась подгруппа с низким уровнем нитритов-нитратов [24]. Т.М. Соломенчук [30], В.С. Задионченко с соавт. [31] указывают на увеличение конечных метаболитов NO при ОИМ. В настоящем исследовании у больных с ОИМ исходное увеличение метаболитов NO, которое можно объяснить включением гиперпродукции iNOS, сменяется понижением уровней нитритов, нитратов, S-нитрозотиола до контрольных значений. Такую динамику можно рассматривать как позитивное событие, свидетельствующее о нормализации NO-зависимой эндотелиальной функции. Более выраженная реакция снижения уровней метаболитов NO до нормы наблюдалась в 1-й группе больных, получавших триметазидин. Метаболическая кардиопротекция, антиоксидантный эффект триметазидина, вероятно, могут влиять на вазодилаторную функцию эндотелия как посредством улучшения систолической функции миокарда, так и воздействуя непосредственно на образование и выделение NO, а именно ограничение образования iNOS, неконтролируемого синтеза NO с увеличением активности эндотелиальной NO-синтазы с выработкой физиологически необходимых количеств NO. По данным [1], при ХСН ишемического генеза триметазидин достоверно улучшал вазодилаторную функцию эндотелия, нормализовал биодоступность NO, увеличивал продукцию эндотелием NO.

Результаты исследования кардиогемодинамики свидетельствуют, что присоединение триметазидина к стандартной терапии приводит к более выраженному улучшению инотропной функции миокарда, а именно показателей ФВ, КСО, КДО, чем при терапии без триметазидина. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о положительном влиянии триметазидина на функцию и объём левого желудочка по данным эхокардиографии в покое, а также во время пробы с введением малых доз добутамина [9, 10]. Более значительный прирост ФВ происходит при включении в терапию триметазидина по

сравнению с плацебо у больных ИБС и систолической дисфункцией миокарда [16], пациентов с ХСН II – III ФК [15], ХСН с сопутствующим сахарным диабетом [14, 28]. Тенденция к уменьшению сферичности и приобретению более физиологической цилиндрической формы, к снижению миокардиального стресса, которые наблюдались в 1-й группе, выгодно отличается от тенденции к стабилизации индекса сферичности, миокардиального стресса во 2-й группе пациентов. Более выраженные изменения кардиогемодинамики, снижение миокардиального стресса в 1-й группе сочетались с повышением толерантности к физической нагрузке: при тесте 6-минутной ходьбы в 1-й группе дистанция проходимого расстояния составила ( $406 \pm 10,8$ ) м, тогда как во 2-й группе – ( $373 \pm 14,8$ ) м,  $p < 0,01$ . Улучшение на фоне приёма триметазида функционального состояния сердечно-сосудистой системы ранее было показано по результатам теста 6-минутной ходьбы, велоэргометрии, тредмил-теста [1]. Существует мнение, что триметазидин, помимо кардиопротекции, обладает способностью влиять на метаболизм и функциональное состояние скелетных мышц, в которых в условиях хронической гипоксии происходит на-

копление свободных радикалов, выработка провоспалительных цитокинов, нарушение эндотелиальной функции, нарушение метаболизма, структуры и функции [27].

Таким образом, более выраженные позитивные изменения кардиогемодинамики и функционального состояния сердечно-сосудистой системы в сочетании с восстановлением нарушенной функции эндотелия в группе больных, перенёсших ОИМ и получавших триметазидин, позволяют обосновать участие эндотелия в реализации действия препарата.

#### Выводы

1. Включение триметазида в базисную терапию больных, перенёсших острый инфаркт миокарда, сопровождалось более выраженным снижением маркёров эндотелиальной функции (эндотелина-1, нитритов, нитратов, S-нитрозотиола), чем у пациентов, получавших только базисную терапию.

2. Триметазидин при приёме больными в течение трёх месяцев начиная с 5-го–7-го дней инфаркта миокарда вызывал более выраженный прирост систолической функции миокарда, снижение индекса сферичности и миокардиального стресса по сравнению с больными, не получавшими препарат.

#### Список литературы

1. *Воронков Л. Г.* Триметазидин при хронической коронарогенной сердечной недостаточности: время пришло? / Л. Г. Воронков // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 2. – С. 48–55.
2. *Metabolic remodeling of the failing human heart: the cardiac burn-out syndrome* / M. van Bilsen, P. J. Smeets, A. J. Gilde [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 218–226.
3. *Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии* / Е. В. Шляхто, М. М. Галагудза, Е. М. Нифонтов [и др.] // *Сердечная недостаточность.* – 2005. – № 4. – С. 148–155.
4. *Vizir V. A.* Метаболічні кардіопротектори: фармакологічні властивості та застосування в клінічній практиці / В. А. Візір // *Здоров'я України XXI сторіччя.* – 2006. – № 17. – С. 55–56.
5. *Значение триметазида в физической реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, на поликлиническом этапе реабилитации* / Д. М. Аронов, Л. Б. Тартаковский, Н. К. Новикова [и др.] // *Кардиология.* – 2002. – № 11. – С. 14–19.
6. *Влияние терапии триметазидином МВ на качество жизни у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА* / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, О. Н. Кудряков, К. Г. Куликов // *Кардиология.* – 2010. – № 4. – С. 45–49.
7. *Сравнительное исследование эффективности триметазида и милдроната при хронической сердечной недостаточности* / Ю. А. Васюк, Е. Н. Ющук, А. Б. Хадзегова [и др.] // *Терап. архив.* – 2007. – № 2. – С. 51–58.
8. *Петрий В. В.* Коррекция триметазидином МВ эпизодов преходящей ишемии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / В. В. Петрий, Н. В. Микова, В. И. Маколкин // *Кардиология.* – 2007. – № 7. – С. 22–25.
9. *Горбаченков А. А.* Благоприятный эффект триметазида в постинфарктном периоде (клиническое состояние, функция левого желудочка) / А. А. Горбаченков, В. В. Хобот // *Кардиология.* – 2004. – № 11. – С. 28–33.
10. *Влияние 3-КАТ ингибитора триметазида на показатели глобальной и региональной систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с сочетанным*

постинфарктним ішемічним синдромом / А. А. Кастанаян, Н. Ю. Неласов, О. Л. Ерошенко [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 9. – С. 21–27.

11. *Терещенко С. Н.* Возможности применения триметазида в комплексной терапии инфаркта миокарда, осложненного левожелудочковой дисфункцией / С. Н. Терещенко, Л. Г. Александрия, В. С. Моисеев // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 19–21.

12. *Iyengar S.* Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving myocardial infarction / S. Iyengar, G. Rosano // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2009. – № 9. – P. 293–297.

13. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunction myocardium in ischemic cardiomyopathy / T. El Kady, K. El-Sabban, M. Gabali [et al.] // Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5, № 4. – P. 271–278.

14. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function an phosphocreatine / adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure / G. Fragasso, G. Perseghin, De Cobelli [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 942–948

15. *Sisakan H. S.* New therapeutic approach in chronic heart failure: metabolic intervention with trimetazidine / H. S. Sisakan // Heart Metab. – 2005. – Vol. 26. – P. 23–26.

16. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease / C. Vitale, M. Waingaten, B. Sposato [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1814–1821.

17. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / П. Г. Кравчун, Л. А. Лапшина, А. Ю. Титова, О. В. Глебова // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6 (74), XI–XII. – С. 49–53.

18. *Титов В. Н.* Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В. Н. Титов // Рос. кардиол. журн. – 2008. – № 1 (69). – С. 71–75.

19. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, М. А. Хореева, И. В. Осипова // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 2 (82). – С. 84–91.

20. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией / А. Г. Автандилов, М. В. Киселев, И. А. Либов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2008. – № 4. – С. 211–217.

21. *Марков Х. М.* Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х. М. Марков // Кардиология. – 2009. – № 11. – С. 64–74.

22. *Марков Х. М.* Эндогенные ингибиторы оксида азота и их значение в патологии / Х. М. Марков // Рос. педиатр. журн. – 2006. – № 6. – С. 31–37.

23. О роли оксида азота в эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов при хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Денисов, Я. И. Коц, В. А. Метельская [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2007. – № 1. – С. 52–54.

24. *Драпкина О. М.* Оксид азота и сердечная недостаточность / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Терап. архив. – 2005. – № 11. – С. 62–68.

25. *Pacher P.* Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 315–424.

26. *Doggrell S. A.* The endothelin system and its role in acute myocardial infarction / S. A. Doggrell // Expert Opin. Ther. Targets. – 2004. – Vol. 8, № 3. – P. 191–201.

27. *Monti L. D.* Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy / L. D. Monti, E. Setola, G. Fragasso // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 290. – P. 54–59.

28. *Rosano G.* Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease / G. Rosano, C. Vitale, G. Fragasso // Am. J. Cardiology. – 2006. – Vol. 98 (suppl. J.). – P. 14–18.

29. *Киселик І. О.* Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І. О. Киселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // Лаб. діагностика. – 2001. – № 3. – С. 43–45.

30. *Соломенчук Т. М.* Вираженість системного запалення та дисфункції ендотелію в дебюті інфаркту міокарда у хворих віком молодше 50 років залежно від їх метаболічного статусу і професії / Т. М. Соломенчук // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 5 (61). – С. 78–84.30.

31. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на оксидативный стресс, функцию эндотелия у больных инфарктом миокарда / В. С. Задонченко, К. С. Лексина, Н. Ю. Тимофеева [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 7–8. – С. 32–37.

*Л.А. Лапшина, О.В. Глебова, С.О. Кудрик*

#### **ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ТРИМЕТАЗИДИНОМ НА РІВНІ ЕНДОТЕЛІНУ-1, МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА**

У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) протягом трьох місяців після ГІМ був проведений аналіз впливу триметазидину на ендотеліальну функцію і кардіогемодинаміку. В групі хворих, що отримували додатково до базисної терапії триметазидин, відбувається більш вира-

жене зниження рівнів ендотеліну-1, нітритів, нітратів, S-нітрозотіолу, нормалізація систолічної функції, міокардіального стресу, індексу сферичності й толерантності до фізичного навантаження, ніж у пацієнтів, що не отримували триметазидин. Отримані результати вказують на участь вазоконстрикторної і вазодилаторної складових ендотелію в реалізації позитивної дії триметазидину в ранньому постінфарктному періоді у хворих, що перенесли ГІМ.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, дисфункція ендотелію, триметазидин.

**L.A. Lapshina, O.V. Glebova, S.A. Kudrik**

**INFLUENCE OF TRIMETAZIDINE THERAPY ON ENDOTHELIN-1, NITRIC OXIDE METABOLITES LEVELS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION**

In patients with acute myocardial infarction (AMI) during 3 months after AMI trimetazidine influence on endothelial function and cardiohaemodynamics were analyzed. In patients, who were treated with trimetazidine additionally to standard therapy, marked reduction of endothelin-1, nitrites, nitrates levels, normalization of systolic function, myocardial stress and exercise tolerance were found, compared with patients without trimetazidine adding. Results indicate on participation vasoconstrictor and vasodilatator endothelium components in positive trimetazidine effect during early postinfarction period in patients with AMI.

**Key words:** myocardial infarction, endothelial dysfunction, trimetazidine

Поступила 31.05.11



УДК 616.12-008.331.1-056.52:616.153.45:616.153.915:616.153.96

*О.М. Ковальова, О.М. Піонова*

*Харківський національний медичний університет*

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДОТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ**

У хворих з артеріальною гіпертензією і наявністю ожиріння вивчали стан ліпідотранспортної системи і особливості метаболізму вуглеводів. Абдомінальний тип ожиріння оцінювали згідно критеріїв IDF при обводі талії у чоловіків  $\geq 94$  см, у жінок  $\geq 80$  см. Визначали антропометричні показники та концентрацію апопротеїнів В та А-І. Зроблено висновок, що у хворих з артеріальною гіпертензією наявність надлишкової маси тіла і ожиріння, особливо абдомінального типу, пов'язана з порушеннями метаболізму вуглеводів, ліпідів і ліпідотранспортної системи.

**Ключові слова:** *інсулін, інсулінорезистентність, ліпопротеїни, апопротеїни А-І і В, абдомінальне ожиріння.*

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найбільш поширеною серцево-судинною патологією у світі і незалежним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та ускладнень. Поширеність і смертність від цих захворювань примушує науковців усього світу протягом багатьох років проводити дослідження, метою яких є пошук нових маркерів і предикторів розвитку та прогресування атеросклерозу.

Результати багатьох досліджень свідчать, що ожиріння пов'язане з високим ризиком кардіоваскулярної патології [1], відбувається шляхом формування і прогресування синдрому інсулінорезистентності (ІР) [2]. Відомо, що при перевищенні ідеальної маси на 35–40 % чутливість тканин до інсуліну знижується більш ніж на 40 %. Немає жодної гіпотези щодо первинності ожиріння або ІР у формуванні високого ризику кардіоваскулярних захворювань. Відмічено, що АГ у 40–60 % випадків супроводжується гіперінсулінемією і порушенням чутливості тканин до інсуліну.

Результати дослідження Air-Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) показали, що терапія ловастатином в дозі від 20 до 40 мг/добу приводила до зниження ризику першої гострої коронарної події на 37 % у чоловіків з низьким і середнім ризиком і у жінок з рівнем холестерину ліпопротеїнів високої

щільності (ХС ЛПВЩ) нижче середнього [3]. Логістичне регресійне моделювання, що проведено з метою визначення, які ліпіди або апопротеїни краще корелюють зі зменшенням частоти коронарних подій, дозволило припустити, що апопротеїн А-І (Апо А-І) – головний білок в групі ЛПВЩ, а апопротеїн В (Апо В) – головний білок в групі атерогенних ліпопротеїнів, найбільш підходять в плані прогнозу [3]. Ці дані сприяли тривалим дебатам з ідентифікації оптимального ліпідного маркера, пов'язаного з ризиком розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН). Особлива увага була приділена Апо В, який, за результатами досліджень, ймовірно, важливіший, ніж холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). На жаль, пріоритет ЛПНЩ в дослідженнях і рекомендаціях і широке його використання в клінічній практиці робить дуже складним отримання точки опори для нових маркерів.

За даними проспективного проекту AMORIS [4], який проводився в Швеції протягом 8 років і 3 місяців, спостерігали 98 722 чоловіків і 76 831 жінку віком від 20 до 80 років. Протягом вказаного періоду від гострого інфаркту міокарда померло 3915 чоловіків і 2461 жінка, саме у них були значно підвищені рівні Апо В і значно понижені концентрації Апо А-І в плазмі. Отже, високі рівні Апо В строго корелюють з підвищеним

© О.М. Ковальова, О.М. Піонова, 2011

ризиком серцево-судинних захворювань, а низькі рівні Апо А-I – кардіопротективні чинники, які не залежать від статі. Більш того, Апо В – більш інформативний і вагомий індикатор ризику серцево-судинних захворювань, ніж ХС ЛПНЩ, особливо коли ХС ЛПНЩ в нормі або знижений.

Гіпотезу, що рівень Апо А-I, Апо В100 та їх співвідношення є незалежними предикторами смертності від серцево-судинних чинників, підтверджують результати проведеного в Швеції проспективного дослідження NHANES: підвищення рівня Апо В та ХС на одне стандартне відхилення асоціювалось з підвищенням ризику ІХС в 1,98 і 1,17 раза відповідно, а кожне підвищення рівня Апо А-I приводило до зниження ризику на 48 % [5].

Так, рівень Апо В100 в плазмі крові відображає загальну кількість атерогенних фракцій ліпопротеїнів. На думку деяких вчених, Апо В100 може розглядатись як фактор високого кардіоваскулярного ризику, так і альтернативна мета гіполіпідемічної терапії [6, 7]. Апо А-I розглядається як індикатор антиатерогенного потенціалу плазми крові [8]. Важлива роль в процесі атерогенезу приділяється Апо А-I, що є маркером антиатерогенної здатності плазми крові, дефіцит якого може бути додатковим критерієм кардіоваскулярного ризику [9]. Встановлено, що редукція Апо А-I має більшу прогностичну значущість, ніж зниження ХС ЛПВЩ, відносно ризику виникнення серцево-судинних подій. Крім того, доведено, що Апо А-I володіє протизапальними й антиоксидантними властивостями [10].

На відміну від концентрацій холестерину і тригліцеридів, які значною мірою залежать від модифікованих факторів (дієта, спосіб життя, фізіологічний стан організму), рівні Апо А-I і Апо В, а особливо їх співвідношення знаходяться під генетичним контролем і є стабільними. Визначення апопротеїнів і їх співвідношення дозволяє виявити порушення обміну ліпопротеїнів навіть при нормальному вмісті ліпідів у крові. Існує думка, що Лп(а) та Апо В100 є прогностичними маркерами ризику ІХС. До теперішнього часу не зовсім з'ясована роль Лп(а) та Апо В як незалежних факторів ризику різних форм ІХС та інфаркту міокарда.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню впливу Апо В100 і Апо А-I на розвиток атеросклерозу та його наслідків, питання щодо впливу цих показників на прогноз і розвиток усклад-

нень у хворих на АГ до сьогодні остаточно не з'ясовані. Роботи, що присвячені вивченню порушень обміну ліпопротеїдів у хворих на АГ, нечисленні, а отримані в них дані суперечливі, у деяких випадках навіть протилежні. Тому визначення ролі аполіпопротеїнів у генезі розвитку і прогресування АГ та її ускладнень є досить актуальним.

Метою дослідження було вивчення особливостей ліпідотранспортної системи і метаболізму вуглеводів для прогнозування клінічного перебігу АГ у хворих при коморбідності АГ та ожиріння.

**Матеріал і методи.** Досліджений 121 пацієнт віком від 25 до 79 років, середній вік ( $54,9 \pm 9,94$ ) років, із них 58 (56,86 %) жінок і 44 (43,14 %) чоловіки, які проходили лікування в міському центрі з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії м. Харкова. Контрольну групу склали 21 здорова особа віком від 21 до 65 років, середній вік ( $53,40 \pm 11,80$ ) років. Серед осіб контрольної групи було 10 (47,62 %) чоловіків і 11 (52,38 %) жінок.

Верифікацію діагнозу та визначення ступеня АГ проводили згідно з критеріями, рекомендованими Українською асоціацією кардіологів (2008) та Європейського товариства артеріальної гіпертензії (ESH)/Європейського товариства кардіології (ESC) (2009) [11, 12]. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 30 років і в середньому складала ( $7,28 \pm 6,63$ ) років.

До дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, із наявністю в анамнезі таких ускладнень, як інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, із психічними розладами, з онкологічними захворюваннями, з інфекційними захворюваннями.

Для характеристики маси тіла використовували такий показник, як індекс маси тіла (ІМТ). ІМТ в межах  $18,5 - 24,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$  відносили до нормальної маси тіла, надмірну масу тіла НМТ (передожиріння) констатували при  $\text{ІМТ} = 25 - 29,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$ .  $\text{ІМТ} \geq 30,0$   $\text{кг}/\text{м}^2$  вважали ознакою ожиріння. Тип розподілу жирової тканини визначали шляхом вимірювання обводу талії (ОТ), який вимірювали в положенні стоячи на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітки та гребнем клубової кістки по середньоакслярній лінії. Абдомінальний тип ожиріння вважали згідно з критеріями IDF (2005) при ОТ у чоловіків  $\geq 94$  см, у жінок  $\geq 80$  см [13]. Співвідношення обводу талії до обводу стегон (індекс Т/С) використовували як додатковий критерій, що характеризує тип роз-

поділу жирової тканини, і розраховували його за формулою [14]: індекс  $T/C=OT/OC$ . Абдомінальний тип ожиріння оцінювали згідно з критеріями ВООЗ (1999): ІТС у чоловіків  $>0,9$ , у жінок  $>0,85$  [15].

Концентрацію загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПВЩ натщесерце в плазмі венозної крові визначали ферментативним методом з використанням набору фірми «Ольвекс Диагностикум» (DDS, Росія). Вміст холестерину в складі ЛПНЩ (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W. T. Friedewald [16]

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22), \text{ ммоль/л.}$$

Холестериновий коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А. М. Климова [17]

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ.}$$

Обмін ліпідів оцінювали згідно з рекомендаціями [12].

Для вуглеводного обміну визначали інсулін, глюкозу, гліколізований гемоглобін (HbA1c). Концентрацію глюкози натщесерце в плазмі венозної крові визначали глюкозооксидантним методом [18]. Вуглеводний обмін оцінювали згідно з критеріями IDF (2005) [13]. Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю використовували визначення HbA1c згідно з реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Інсулін у сироватці крові натще визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору Insulin Elisa (Німеччина) на апараті Fax Sturt (США). З метою визначення ІР розраховували НОМА-ІР :  $\text{НОМА-ІР} = \text{глікемія натще (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$  [19]. ІР вважали доведеним при  $\text{НОМА-ІР} > 2,77$  ум. од.

Концентрацію Апо В та Апо А-І визначали імунотурбидиметричним методом з використанням наборів фірми «DIALAB» (Австрія). Розраховували індекс Авогаро [20].

Отримані дані статистично обробили методами варіаційної статистики.

**Результати та їх обговорення.** Гіпертонічну хворобу (ГХ) І стадії діагностовано у 9 (8,82 %) пацієнтів, ГХ ІІ стадії – у 93 (91,18 %). Переважна більшість хворих мала 2-й ступінь АГ – 53 (51,96 %), 1-й відмічено у 10 (9,8 %), 3-й – у 39 (38,23 %) хворих. ХСН І стадії ІІІ ФК встановлена у 60 (58,82 %) хворих, ІІ-А стадії ІІ-ІІІ ФК – у 42 (41,18 %).

ОТ у обстежених хворих становив (98,54 ± 15,08) м: у чоловіків – (99,76 ± 14,48) м, у жінок – (97,54 ± 15,57) м, ОТ в контрольній

групі знаходився в межах норми і становив (82,80 ± 6,50) м: у чоловіків – (88,4 ± 4,55) м, у жінок – (77,73 ± 2,49) м. Індекс Т/С у обстежених контрольній групі знаходився в межах фізіологічної норми та становив 0,80 ± 0,09.

Аналіз показників периферичної гемодинаміки виявив, що середні значення систолічного (САД), діастолічного (ДАТ) артеріального тиску і частоти серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів з АГ та осіб контрольної групи вірогідно різнилися (табл. 1). У хворих з АГ виявлено достовірні відмінності при оцінці вуглеводного спектра в порівнянні з контрольною групою: стійко підвищувалася концентрація інсуліну, рівня HbA1c і глюкози натще ( $p < 0,05$ ). Показники ідексу ІР-НОМА також достовірно підвищувалися ( $p < 0,05$ ). При проведенні порівняльного аналізу показників ліпідного обміну у здорових осіб і хворих з АГ виявлено вірогідні ( $p < 0,05$  у всіх випадках) розбіжності: підвищення рівнів ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, ТГ і Апо В, зниження рівня Апо А-І.

Дані дослідження NHANES свідчать, що у пацієнтів з ІР відношення Апо В/Апо А1 було достовірно вищим у порівнянні з особами, які мали нормальні показники метаболізму інсуліну (0,85 і 0,69 відповідно) [21].

З метою виявлення зв'язку між антропометричними показниками та метаболічними порушеннями проведений кореляційний аналіз. В групі хворих з АГ виявлена статистично значуща сильна залежність між ОТ і рівнем інсуліну ( $R = 0,24$ ;  $p < 0,016$ ) та індексом НОМА ( $R = 0,23$ ;  $p < 0,023$ ). Достовірних взаємозв'язків між ІМТ і показниками вуглеводного та ліпідного обміну, рівнем апопротеїнів не виявлено. В ряді робіт доведено взаємозв'язок підвищення індексу Апо В/Апо А1 з іншими компонентами МС (АГ, дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння) [22].

Великий інтерес представляє використання відношення Апо В/Апо А-І як маркера кардіоваскулярного ризику, що володіє досить високою прогностичною цінністю, яка перевищує таку при ізольованому використанні кожного з цих параметрів [22]. В нашому дослідженні найчастіше відзначали кореляцію між концентрацією Апо А-І, Апо В та показниками вуглеводного і ліпідного обміну. Так, рівень Апо А-І негативно корелював з рівнем глюкози ( $R = -0,20$ ,  $p < 0,04$ ; ХС ЛПНЩ  $R = -0,72$ ,  $p < 0,0001$ ; КА  $R = -0,21$ ,  $p < 0,04$ ). Рівень

Таблиця 1. Клініко-лабораторні параметри хворих з АГ і осіб контрольної групи

Показник	Величина показника (M±σ)	
	контрольна група (n=21)	група хворих (n=102)
САТ, мм рт. ст.	115,95±10,56	169,67±25,36
ДАТ, мм рт. ст.	63,80±8,50	100,15±12,17
ПАТ, мм рт. ст.	52,14±6,23	69,52±18,75
ЧСС, уд/мин	66,09±4,01	78,83±9,27
ОТ, см		
жін.	77,81±2,52	97,66±15,57
чол.	88,40±4,55	99,76±14,48
ІТС, ум. од.	0,80±0,08	0,91±0,08
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,60±0,95	30,13±0,61
Інсулін, мкОД/мл	10,05±3,91	17,25±9,35
НвА1с, %	5,22±1,78	5,80±1,83
Глюкоза, ммоль/л	5,05±0,63	5,29±1,05
НОМА, ум. од.	2,27±0,94	4,38±3,26
Апо А-I, мг/дл	126,06±22,03	107,94±20,53
Апо В100, мг/дл	116,46±27,14	132,33±29,81
Апо В100/Апо А-I, ум. од.	0,97±0,36	1,29±0,43
ЗХ, ммоль/л	4,86±0,76	5,69±0,91
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,31	1,20±0,41
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,80±0,64	3,45±0,86
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,01±0,23	1,10±0,23
ТГ, ммоль/л	2,24±0,51	2,42±0,51

Примітка.  $p < 0,05$ .

Апо В позитивно корелював з ЗХ ( $R = 0,63$ ,  $p < 0,0001$ ; ХС ЛПНЩ  $R = 0,63$ ,  $p < 0,00001$ ; ХС ЛПДНЩ  $R = 0,48$ ,  $p < 0,0002$ ; КА  $R = 0,43$ ,  $p < 0,0002$ ; ТГ  $R = 0,46$ ,  $p < 0,0001$ ).

Авторами [23] доведено, що у пацієнтів з абдомінальним ожирінням частота прогресування і формування серцево-судинних захворювань значно вища, ніж у осіб з переважанням відкладення жиру в ділянці стегон. Відмічено, що підвищене вивільнення жирних кислот в порталний кровотік з клітин абдомінальної жирової тканини приводить до розвитку ІР і посилення продукції тригліцеридів печінкою. Збільшення об'єму жирових клітин супроводжується зменшенням щільності інсулінових рецепторів на їх поверхні, що сприяє формуванню ІР.

З метою встановлення особливостей змін вуглеводного обміну і ліпідотранспортної системи в залежності від наявності абдомінального ожиріння загальну групу пацієнтів з АГ розділили на дві підгрупи: першу склали 82 особи, у яких встановлено абдомі-

нальне ожиріння, середній показник ОТ – ( $103,07 \pm 12,52$ ) м, другу групу – 20 пацієнтів без абдомінального ожиріння, середній показник ОТ – ( $80,00 \pm 9,52$ ) м. Характер розподілу жирової тканини оцінювався за допомогою розрахованого індексу Т/С. Центральне ожиріння згідно індексу Т/С було діагностовано у 66 ( $80,49\%$ ) осіб –  $0,95 \pm 0,06$ . Інші 16 ( $19,51\%$ ) осіб мали індекс Т/С у межах фізіологічної норми –  $0,83 \pm 0,03$ . У хворих з АГ без абдомінального ожиріння індекс Т/С становив  $0,86 \pm 0,11$ .

Аналіз показників периферичної гемодинаміки виявив, що середні значення САД, ДАТ і ЧСС у пацієнтів з АГ та АГ з абдомінальним ожирінням вірогідно не різнилися.

У пацієнтів з АГ без абдомінального ожиріння виявлено достовірно позитивний зв'язок між ОТ і інсуліном ( $R = 0,55$ ;  $p = 0,01$ ), рівнем глюкози натще ( $R = 0,48$ ;  $p = 0,03$ ) і індексом ІР (НОМА) ( $R = 0,62$ ;  $p = 0,002$ ), САТ прямо залежав від тривалості захворю-

вання ( $R=0,478$ ;  $p=0,032$ ). Подальше проведення кореляційного аналізу продемонструвало в групі хворих на АГ з абдомінальним ожирінням достовірний позитивний зв'язок між ОТ і інсуліном ( $R=0,24$ ;  $p=0,025$ ) і індексом ІР (НОМА) ( $R=0,22$ ;  $p=0,44$ ) на відміну від групи хворих на АГ з нормальною масою тіла.

При оцінці показників вуглеводного обміну в групах порівняння спостерігали достовірні відмінності всіх параметрів, за виключенням гліколізованого гемоглобіну. Так, середні рівні глюкози натще, інсуліну та показників індексу ІР (НОМА) у пацієнтів з абдомінальним ожирінням перевищували такі у хворих з нормальною масою тіла ( $p<0,05$ ). При цьому виявлені вірогідні залежності між показниками вуглеводного метаболізму і показниками рівней апопротейнів і індексу Авогаро в групі хворих з АГ без абдомінального ожиріння. Так, спостерігалась негативна кореляція між

середнім рівнем інсуліну і глюкози натще та рівнем Апо А-I ( $R=-0,55$ ;  $p=0,032$  і  $R=-0,56$ ;  $p=0,028$  відповідно). Достовірна позитивна залежність виявлена між інсуліном, глюкозою і індексом Авогаро ( $R=0,54$ ;  $p=0,034$  і  $R=0,55$ ;  $p=0,03$  відповідно). Також рівень Апо В позитивно корелював з базальним рівнем глюкози ( $R=0,51$ ;  $p=0,049$ ), що узгоджується з даними інших дослідників [24]. Проте в групі хворих на АГ з абдомінальним ожирінням вірогідних взаємозв'язків між показниками вуглеводного та ліпідного метаболізму не виявлено.

При оцінці показників ліпідного обміну в групах порівняння достовірних відмінностей не виявлено. Виявлено тенденцію до підвищення рівнів ЗХ, ХС ЛПНЦ, ХС ЛПДНЦ, ТГ у пацієнтів з абдомінальним ожирінням і зниження рівня ХС ЛПВЩ (табл. 2). При порівнянні показників ліпідотранспортної системи виявлено також достовірне зниження середнього рівня Апо А-I в групі

Таблиця 2. Гемодинамічні та біохімічні показники у пацієнтів з АГ в залежності від абдомінального ожиріння (АО)

Показник	Величина показника ( $M \pm \sigma$ )	
	АГ без АО (n=20)	АГ з АО (n=82)
ОТ, см		
жін.	71,83±4,40	99,68±11,84*
чол.	83,50±9,01	106,93±9,09*
САТ, мм рт. ст.	168,75±25,43	169,17±25,77
ДАТ, мм рт. ст.	100,0±12,13	99,75±12,34
ПАТ, мм рт. ст.	68,75±19,18	69,41±18,87
ЧСС, уд/мин	78,10±10,59	78,86±8,89
ІТС, ум. од.	0,86±0,11	0,92±0,07*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,41±4,09	31,53±5,88*
Інсулін, мкОД/мл	16,39±8,15	17,34±9,71*
НвА1с, %	6,19±2,05	5,68±1,76
Глюкоза, ммоль/л	5,19±0,94	5,33±1,08
НОМА, ум. од.	4,01±2,55	4,45±3,43
Апо А-I, мг/дл	113,05±23,87	106,98±19,81*
Апо В100, мг/дл	132,33±29,64	132,33±30,01
Апо В100/Апо А-I, ум. од.	1,25±0,48	1,3±0,43
ЗХ, ммоль/л	5,49±0,62	5,73±0,97
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,42	1,21±0,41
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,39±0,74	3,48±0,89
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	1,05±0,20	1,10±0,24
ТГ, ммоль/л	2,29±0,50	2,44±0,51

Примітка. \*  $p<0,05$ . Тут і в табл. 3.

хворих на АГ з абдомінальним ожирінням, що свідчить про зниження антиатерогенного потенціалу крові. Відомо, що апопротеїни залучаються до патологічного процесу на початкових стадіях атерогенезу і значною мірою сприяють маніфестації ендотеліальної дисфункції, прозапальній активації, формуванню та прогресуванню атероми [9].

У пацієнтів з АГ та абдомінальним ожирінням виявлений достовірний позитивний зв'язок між рівнем ХС ЛПНЩ і Апо В ( $R=0,63$ ;  $p=0,0001$ ) та індексом Авогаро ( $R=0,71$ ;  $p=0,0001$ ) та негативний з Апо А-І ( $R=-0,70$ ;  $p=0,0001$ ). Аналіз вмісту апопротеїнів у плазмі крові може бути використаний як альтернативна або додаткова стратегія в рамках програми стратифікації пацієнтів у групу високого кардіоваскулярного ризику. За даними дослідження AMORIS, підвищений рівень Апо В і знижений рівень Апо А-І пов'язані з підвищеним ризиком розвитку фатальних і нефатальних гострих інфарктів міокарда і всіх типів інсульту,

*Таблиця 3. Гемодинамічні та біохімічні показники у пацієнтів з АГ в залежності від ІМТ*

Показник	Величина показника (М±σ)	
	АГ з ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> (n=24)	АГ з ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> (n=78)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,78±2,13	32,40±5,26*
САТ, мм рт. ст.	170,41±27,77	169,44±24,76
ДАТ, мм рт. ст.	99,16±11,38	100,44±12,46
ПАТ, мм рт. ст.	71,25±18,31	69,00±18,96
ЧСС, уд/мин	78,33±9,63	78,98±9,21
ОТ, см		
жін.	81,33±10,24	101,95±14,02*
чол.	87,50±12,67	104,31±12,14*
ІТС, ум. од.	0,88±0,10	0,92±0,07*
Інсулін, мкОД/мл	15,17±8,23	17,89±9,62
НвА1с, %	5,91±1,91	5,77±1,82
Глюкоза, ммоль/л	4,99±0,70	5,38±1,13
НОМА, ум. од.	4,01±2,55	4,45±3,43
Апо А-І, мг/дл	108,91±24,88	107,67±19,33
Апо В100, мг/дл	138,22±36,41	130,67±27,75
Апо В100 / Апо А-І, ум. од.	1,36±0,55	1,27±0,40
ЗХ, ммоль/л	5,67±1,12	5,49±0,84
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,13±0,38	1,22±0,42
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,46±1,01	3,45±0,81
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,12±0,20	1,09±0,24
КА, ум. од.	4,41±1,87	4,08±1,64
ТГ, ммоль/л	2,49±0,45	2,40±0,53

між інсуліном і рівнем глюкози натще ( $R=0,52$ ;  $p=0,008$ ) та індексом ІР (НОМА) ( $R=0,98$ ;  $p=0,0001$ ), при цьому у пацієнтів з АГ і підвищеною масою тіла виявлений достовірний позитивний зв'язок між ОТ і інсуліном ( $R=0,23$ ;  $p=0,04$ ).

При оцінці показників ліпідного обміну, які розподілені згідно з показниками ІМТ, достовірних відмінностей всіх параметрів не спостерігали (табл. 3). В групі хворих з АГ спостерігалась негативна кореляція між середнім рівнем ЗХ і ХС ЛПНЩ та рівнем Апо А-І ( $R=-0,85$ ;  $p=0,0001$  та  $R=-0,81$ ;  $p=0,0001$  відповідно), а в групі хворих з АГ та  $ІМТ > 25$  кг/м<sup>2</sup>  $R=-0,68$ ;  $p=0,0001$  та  $R=-0,68$ ;  $p=0,0001$  відповідно. Достовірна позитивна залежність виявлена між ЗХ, ХС ЛПНЩ та ТГ і рівнем Апо В ( $R=0,79$ ;  $p=0,0001$ ;  $R=0,76$ ;  $p=0,0001$  та  $R=0,47$ ;  $p=0,04$  відповідно) у хворих з АГ, у той час як у хворих з АГ та  $ІМТ > 25$  кг/м<sup>2</sup> виявлені взаємозв'язки між рівнями ЗХ ( $R=0,58$ ,  $p=0,0001$ ), ХС ЛПНЩ ( $R=0,59$ ,  $p=0,0001$ ), ХС ЛПДНЩ ( $R=0,44$ ;  $p=0,0001$ ), ТГ ( $R=0,40$ ;  $p=0,0004$ ) і рівнем Апо В. Широкомасштабне стандартизоване дослідження INTERHEART [27] гострого інфаркту міокарда, що виконано за принципом випадок-контроль, показало, що відношення Апо В/Апо А-І є найбільш потужним предиктором ризику такого серцево-судинного ускладнення, як інфаркт міокарда і пов'язана з ним смертність. При подальшому аналізі виявлено, що показники атерогенної дисліпідемії, а саме ЗХ, ХС ЛПНЩ позитивно корелювали з відношенням Апо В/Апо А-І в досліджених групах: в групі хворих АГ і  $ІМТ < 25$  кг/м<sup>2</sup>

( $R=0,88$ ;  $p=0,0001$  і  $R=0,84$ ;  $p=0,0001$ ) та в групі хворих з АГ і  $ІМТ > 25$  кг/м<sup>2</sup> ( $R=0,65$ ;  $p=0,0001$  і  $R=0,67$ ;  $p=0,0001$ ) відповідно. Слід зауважити, що саме в групі АГ з  $ІМТ > 25$  кг/м<sup>2</sup> відношення Апо В/Апо А-І статистично значущо позитивно корелювало з рівнем ХС ЛПДНЩ і ТГ ( $R=0,35$ ;  $p=0,002$  та  $R=0,37$ ;  $p=0,001$  відповідно).

Отже, отримані результати свідчать про можливу несприятливу перспективу відносно формування серцево-судинного ризику у хворих з АГ, що проявляється метаболічними порушеннями вуглеводного, ліпідного обмінів та ліпідотранспортної системи.

### Висновки

1. У хворих з артеріальною гіпертензією виявлено негативний зв'язок між рівнем глюкози і рівнем апопротеїну А-І та позитивну кореляцію між рівнем апопротеїну В і рівнями атерогенних ліпопротеїнів.

2. У хворих з артеріальною гіпертензією без абдомінального ожиріння виявлено позитивні взаємозв'язки між критеріями порушення метаболізму вуглеводів і показниками ліпідотранспортної системи.

3. У хворих з артеріальною гіпертензією з абдомінальним ожирінням виявлено підвищення атерогенного потенціалу крові, що проявляється тенденцією до підвищення рівнів атерогенних ліпопротеїнів і зниженням рівня апопротеїну А-І.

4. Рівні апопротеїну В, А-І та відношення апопротеїну В/ апопротеїну А-І у хворих з артеріальною гіпертензією з ожирінням достовірно пов'язані з атерогенними фракціями ліпопротеїнів.

### Список літератури

1. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – № 6 (187). – С. 30–31.
2. Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors / F. Thomas, K. Bean, B. Pannier [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 654–663.
3. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS / J. R. Downs, M. Clearfield, S. Weis [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1615–1622.
4. Walldius G. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study / G. Walldius, A. H. Aastveit, I. Jungner // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 259 (3). – P. 259–266.
5. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects / J. Sierra-Johnson, A. Romero-Corral, V. K. Somers [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2637–2643.
6. Grundy S. M. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy / S. M. Grundy // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 20. – P. 2526–2529.
7. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias / J. Genest, J. Frohlich, G. Fodor [et al.] // CMAJ. – 2003. – Vol. 169, № 9. – P. 921–924.
8. Lewis G. F. New insights in to the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport / G. F. Lewis, D. J. Rader // Circulation. – 2005. – Vol. 96 (12). – P. 1221–1232.

9. *Визир В. А.* Аполипопротеины как маркеры кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 6 (68), XI-XII. – С. 53–61.
10. *Barter P. J.* The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk / P. J. Barter, K. A. Rye // J. Intern. Med. – 2006. – V. 259, № 5. – P. 447–454.
11. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид. – К. : ППВМБ, 2008. – 80 с.
12. Reappraisal of European guidelines on hypertension: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121 – 2158.
13. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online] 2005. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf)
14. *Suwaidi J.* Association between obesity and coronary atherosclerosis and vascular remodeling / J. Suwaidi, S. T. Higana // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 8. – P. 1300–1304.
15. *Alberti K. G.* For the WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // Diabet Med. – 1998. – Vol. 15. – P. 539–553.
16. *Gotto A. M.* Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders / A. M. Gotto. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. – 238 p.
17. *Климов А. Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: [Руководство для врачей] / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : ПитерКом, 1999. – 512 с. – (Серия «Практическая медицина»).
18. *Комаров Ф. И.* Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин. – Элиста : АПП «Джангар», 2001. – 216 с.
19. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betacell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – № 28 (7). – P. 412–419.
20. *Avogaro P.* Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity / P. Avogaro, G. Crepaldi, G. Enzi, A. Tiengo // Acta Diabetol. Lat. – 1967. – Vol. 4. – P. 572–590.
21. *Fisher E. A.* Complexity in secretory pathway: the assembly and secretion of apolipoprotein B containing lipoproteins / E. A. Fisher, H. N. Ginsberg // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 276 (30). – P. 17377–17380.
22. *Walldius G.* The apoB/apoA-1 ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and target for lipid – lowering therapy – a review of the evidence / G. Walldius, I. Jungner // Inter. Med. – 2006. – Vol. 259 (5). – P. 493–519.
23. Obesity associated hypertension / K. Rahmouni, M. L. Correia, W. G. Haynes, A. L. Mark // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 9–17.
24. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population / J. Sierra-Johnson, R. M. Fisher, A. Romero-Corral [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30 (6). – P. 710–717.
25. Relation of age, the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio, and the risk of fatal myocardial infarction and implications for the primary prevention of cardiovascular disease / A. D. Sniderman, I. Holme, A. Aastveit [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100 (2). – P. 217–221.
26. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS) / I. Holme, A. H. Aastveit, I. Jungner [et al.] // J. Intern. Med. – 2008. – Vol. 264 (1). – P. 30–38.
27. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364 (11). – P. 937–952.

**О.Н. Ковалева, Е.Н. Пионова**

#### **ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДОТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ**

У больных с артериальной гипертензией и сопутствующим ожирением изучали состояние липидотранспортной системы и особенности метаболизма углеводов. Абдоминальный тип ожирения оценивали согласно критериям IDF при объеме талии у мужчин  $\geq 94$  см, у женщин  $\geq 80$  см. Определяли антропометрические показатели и концентрацию апопротеинов В и А-I. Сделан вывод, что у больных артериальной гипертензией наличие избыточной массы тела и ожирения, особенно абдоминального типа, связано с нарушениями метаболизма углеводов и липидотранспортной системы.

**Ключевые слова:** инсулин, инсулинорезистентность, липопротеины, апопротеины, абдоминальное ожирение.



---

*O.M. Kovalyova, O.M. Pionova*

**LIPID-TRANSPORT SYSTEM AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY**

The aim of our study was to investigate carbohydrates metabolism in relation to lipids-transport system in patients with arterial hypertension with obesity. According to the criteria of IDF abdominal type of obesity with waist circumference in men  $\geq 94$  cm, women  $\geq 80$  cm. The lipids and apoproteins were evaluated. Our results suggest that in hypertensive patients presence overweight and obesity, especially of abdominal type of body fat distribution, is related to carbohydrates disorders and lipid-transport system abnormalities.

**Key words:** *insulin, insulinoreistance, lipoproteins, apoproteins, abdominal obesity.*

*Поступила 30.06.11*

УДК 616.12-021.2:616.12.008.33

*Ю.А. Чёрная, Н.И. Яблчанский, Л.А. Мартимьянова*

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

## **ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ**

Изучены изменения распространённости различных типов ортостатических реакций артериального давления (ОР АД) и клинических показателей системы кровообращения у пациентов в возрасте ( $67,9 \pm 10,0$ ) лет с постоянной формой фибрилляции предсердий на этапах терапии бета-адреноблокаторами. Показано увеличение распространённости более благоприятных гипертензивных за счёт снижения гипотензивных и изотензивных ОР АД. Сделан вывод, что в контроле частоты желудочковых сокращений бета-адреноблокаторов у пациентов с фибрилляцией предсердий можно использовать при всех типах ОР АД.

**Ключевые слова:** *типы ортостатических реакций АД, фибрилляция предсердий, контроль частоты желудочковых сокращений.*

Ортостатические реакции (ОР) артериального давления (АД) являются объективным методом оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности и имеют независимое прогностическое значение для течения и исходов различных кардиоваскулярных заболеваний. Так, гипотензивные ОР АД связаны с риском развития острого коронарного синдрома [1], изотензивные – с утяжелением течения артериальной гипертензии [2]. Наиболее благоприятными являются гипертензивные ОР АД, однако имеются данные об увеличении риска «немых» инсультов у пациентов с данным типом ОР [3, 4].

Препаратами «первой линии» для длительного контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) являются бета-адреноблокаторы [5], однако до сих пор не было изучено влияние данной группы препаратов на течение фибрилляции предсердий у пациентов с различными типами ОР АД.

Целью данной работы было изучение распространённости различных типов ОР АД и клинических показателей системы кровообращения у пациентов с фибрилляцией предсердий.

**Материал и методы.** На базе Харьковской городской поликлиники № 6 обследовано 77 пациентов (35 женщин и 42 мужчи-

ны) с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Средний возраст пациентов – ( $67,9 \pm 10,0$ ) лет. Средняя продолжительность фибрилляции предсердий – ( $8 \pm 7$ ) лет. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 65 пациентов: АГ I степени – у 10, АГ II степени – у 33, АГ III степени – у 22. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) отмечалась у 56 человек. Постинфарктный кардиосклероз имел место у 7, диффузный – у 18 человек.

Критериями исключения были пациенты со стабильной стенокардией напряжения IV функционального класса (ФК), острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью (СН) IV ФК и ПБ стадии.

Систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) измеряли по методу Короткова полуавтоматическим тонометром Microlife BP2B10 в положениях сидя, лёжа и стоя. По изменениям АД в ортостатической пробе на 3-й минуте перехода из положения лёжа в положение стоя пациентов относили к одному из трёх типов реакции: 1-й тип – гипертензивный (повышение АД более чем на 5 %); 2-й тип – изотензивный (изменения АД в пределах  $\pm 5$  %); 3-й тип – гипотензивный (снижение САД на 5 % и более); квалифицированные ОР – снижение или повышение АД более чем на 20 %. Контроль

© Ю.А. Чёрная, Н.И. Яблчанский, Л.А. Мартимьянова, 2011

ЧЖС осуществляли по результатам регистрации ЭКГ на компьютерном электрокардиографе Cardiolab+2000 (Харьков).

Всем пациентам проводили антиаритмическую монотерапию бета-адреноблокаторами в соответствии с Рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов (2010) [5]. По показаниям пациентам дополнительно назначали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов, статины, диуретики, нитраты. Все пациенты принимали один из анти тромботических препаратов (варфарин, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель) или комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля.

Согласно рекомендациям рабочей группы по вопросам ведения фибрилляции предсердий (ФП) Европейского общества кардиологов (2010) использовали критерии жёсткого (достижение ЧЖС покоя 60–80 уд/мин) и мягкого (менее 110 уд/мин) контроля ЧЖС. Контроль ЧЖС и ОР АД производили до, спустя 1 и 6 месяцев от начала лечения.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** Исходно у пациентов с ФП преобладали изотензивные ОР САД над гипо- и гипертензивными, а также гипотензивные ОР ДАД над изо- и гипертензивными. Среди гипотензивных ОР САД 30 % были квалифицированными, среди гипотензивных ОР ДАД – 6 %. На этапах терапии наблюдалось увеличение частоты гипертензивных ОР САД и ДАД за счёт снижения частоты других типов ОР. Квалифицированные гипотензивные ОР САД и ДАД на этапах терапии не регистрировались.

До лечения у 81 % пациентов был III ФК ФП (гипо-, изо- и гипертензивные ОР САД составляли 22,0; 41,0 и 18,5 % соответственно; 30 % всех гипотензивных ОР САД составляли квалифицированные ОР) и у 18,5 % – II ФК ФП (7,4; 7,4 и 3,7 % соответственно). У пациентов с I ФК фибрилляции предсердий не наблюдались. Распространённость гипо-, изо- и гипертензивных ОР ДАД у пациентов с III ФК ФП составляла 48,0; 26,0 и 7,4 % для (6 % – квалифицированные гипотензивные ОР ДАД) и со II ФК ФП – 11,1; 3,7 и 3,7 % соответственно. На фоне лечения наблюдалось уменьшение

относительного числа пациентов с III ФК ФП (до 12,5 %) за счёт увеличения со II ФК ФП (до 75 %) и I ФК ФП (до 12,5 %). Все пациенты с I ФК ФП демонстрировали изотензивные ОР по САД и ДАД. На этапах терапии происходило уменьшение частот гипо- и изотензивных ОР САД за счёт увеличения гипертензивных (до 37,5 и 12,5 % соответственно). Преобладающими в группах II и III ФК ФП оставались изотензивные ОР ДАД (37,5 и 12,5 % соответственно).

До терапии вне контроля ФП по ЧЖС (ЧЖС > 110 уд/мин) находилось 15,6 % пациентов (по 7,8 % с гипо- и гипертензивным типом ОР САД и ДАД, среди них 30 % гипотензивных ОР САД и 6 % гипотензивных ОР ДАД были квалифицированными; в группе мягкого контроля (ЧЖС = 80–110 уд/мин) – 57,3 % пациентов, в группе жёсткого контроля (ЧЖС < 80 уд/мин) – 27,7 %. На фоне терапии отмечалось постепенное относительное увеличение группы жёсткого контроля (до 45 %) за счёт относительного уменьшения групп мягкого контроля и вне контроля ФП по ЧЖС. Исходно распространённость гипо-, изо- и гипертензивных ОР САД в группе жёсткого контроля составляла 5,2; 14,7 и 7,8 % соответственно; в группе мягкого контроля – 14,6; 30,0 и 12,1 %. Распространённость гипо-, изо- и гипертензивных ОР ДАД в группе жёсткого контроля составляла 7,2; 16,5 и 4 %; в группе мягкого контроля – 36,4; 13,1 и 7,8 % соответственно. Через 6 месяцев от начала терапии вне контроля ФП по ЧЖС оставалось 5 % пациентов, все они демонстрировали гипотензивный тип ОР САД и ДАД. На фоне лечения относительное количество пациентов с гипертензивным ОР САД возросло в группе мягкого контроля (до 25 %), однако в группе жёсткого контроля на этапах терапии преобладали пациенты с гипотензивными ОР САД (20 % через 6 месяцев от начала приёма бета-адреноблокаторов). В группе жёсткого контроля распространённость ОР ДАД изменилась в сторону увеличения количества пациентов с изо- и гипертензивным типом (в одинаковом процентном соотношении – 22,5 %), однако в группе мягкого контроля пациенты с гипотензивными ОР ДАД оставались преобладающими (17,4 %).

Исходно пациенты с АГ 1-й степени составляли 20 %, с АГ 2-й степени – 46,3 %, с АГ 3-й степени – 33,7 %. Распространённость гипо-, изо- и гипертензивных ОР САД в группе с АГ 1-й степени составляла 0; 14,0

и 6,0 %; в группе с АГ 2-й степени – 8,9; 28,5 и 8,9 %; в группе с АГ 3-й степени – 14,0; 14,0 и 5,7 % соответственно (в данной группе 30 % гипотензивных ОР САД были квалифицированными); ОР ДАД – 13,6; 6,4 и 0 % в группе с АГ 1-й степени; 26,0; 12,5 и 7,8 % в группе с АГ 2-й степени и 12,5; 14,5 и 6,7 % в группе с АГ 3-й степени соответственно (6 % гипотензивных ОР ДАД были квалифицированными). На фоне терапии бета-адреноблокаторами относительное количество пациентов с АГ 1-й степени возросло до 36 % за счёт снижения относительного количества пациентов с АГ 2-й и 3-й степени до 43,0 и 21,0 % соответственно. На фоне лечения в группе пациентов с АГ 1-й степени относительное количество гипертензивных ОР САД возросло до 20,0 % за счёт перехода в данную группу пациентов с гипертензивным типом ОР САД из групп с АГ 2-й и 3-й степени. Однако в группах с АГ 2-й и 3-й степени преобладающими на этапах терапии оставались гипотензивные ОР САД (по 16,0 %). Распространённость ОР ДАД в группе пациентов с АГ 1-й степени на фоне лечения сместилась в сторону изотензивных ОР ДАД (до 34 %), в группе пациентов с АГ 2-й степени количество гипо- и гипертензивных ОР ДАД становилось равным за счёт снижения распространённости гипотензивных ОР ДАД (до 16,5 %) и в группе с АГ 3-й степени – на этапах терапии гипертензивные ОР ДАД не отмечались за счёт роста числа других типов ОР ДАД. Квалифицированные ОР АД на этапах терапии не регистрировались.

Перед началом терапии пациентов со стабильной стенокардией I ФК было 58,4 %, II ФК – 41,6 %. Распространённость гипо-, изо- и гипертензивных ОР САД исходно составляла 11,6; 41,0 и 5,8 % для группы стабильной стенокардии I ФК и 5,8; 17,8 и 18,0 % для II ФК соответственно; ОР ДАД – 22,3; 29,2 и 6,9 % для I ФК и 27,4; 11,2 и 3,0 % для II ФК соответственно. На фоне терапии наблюдалось уменьшение относительного количества пациентов со стабильной стенокардией II ФК до 30 % за счёт перехода в группу стабильной стенокардии I ФК (до 66 %). На этапах терапии относительное количество гипертензивных ОР САД возрастало (до 30,0 % для I ФК и 18 % для II ФК соответственно) за счёт уменьшения относительного количества изотензивных ОР САД (до 20,0 и 12,0 % соответственно). Распространённость гипертензивных ОР ДАД в группе стабильной стенокардии I ФК

возрастала (до 36,3 %) за счёт перехода в данную группу части пациентов из группы II ФК. В группе стабильной стенокардии II ФК преобладающими оставались гипотензивные ОР ДАД.

До начала лечения в группах СН 0 и I ФК преобладали изотензивные ОР САД (по 10,4 % соответственно), относительное количество гипертензивных ОР САД составляло 6,8 и 3,6 % соответственно. В группе СН II ФК гипо-, изо- и гипертензивные ОР САД составляли 24,0; 24,0 и 6,8 %, в группе СН III ФК – 3,6; 6,8 и 3,6 % соответственно. Распространённость ОР ДАД исходно для 0 ФК 4,4; 12,3 и 0 %, для I ФК 6,0; 3,4 и 3,4 %, для II ФК 36,7; 15,2 и 2,9 %, для III ФК 6,8; 3,4 и 3,4 % соответственно. При лечении бета-адреноблокаторами наблюдалось постепенное перераспределение пациентов от более тяжёлого к более лёгкому ФК СН. Распространённость III ФК СН снизилась до 7,0 %, II ФК СН – до 41,8 % за счёт увеличения распространённости I и 0 ФК СН до 34,0 и 19,2 % соответственно. На фоне лечения в группах с СН 0 и I ФК распространённость гипертензивных ОР САД возрастала (до 8,2 и 21,0 % соответственно), в группах с СН II и III ФК преобладающими оставались изотензивные ОР САД (21,0 и 7,0 % соответственно). Распространённость гипо-, изо- и гипертензивных ОР ДАД у пациентов с СН 0 ФК составляла 4,4; 12,3 и 0 % соответственно. На фоне лечения преобладающими становились гипертензивные ОР ДАД (9,2 %). В группах СН I, II и III ФК исходно наиболее частыми были гипотензивные ОР ДАД (6,2; 36,7 и 6,8 %), на фоне лечения в группе I ФК преобладали гипертензивные (20,0 %), II ФК – изотензивные (20,0 %), III ФК – гипотензивные (5,0 %) ОР ДАД.

Полученные нами данные о существовании различных типов ОР АД у пациентов с ФП соответствуют таковым у пациентов с синусовым ритмом [6], что свидетельствует о сохранении при ней нейрогуморальной регуляции сердца. Однако, как показало наше исследование, терапия бета-адреноблокаторами способствовала увеличению распространённости гипертензивных ОР САД и изотензивных ОР ДАД, что несколько противоречит данным [7].

Данных о влиянии бета-адреноблокаторов на частотные соотношения ОР АД у пациентов с ФП в литературе найти не удалось.

Как показало наше исследование, бета-адреноблокаторы благоприятно влияют на

клинические признаки фибрилляции предсердий. На фоне данной группы препаратов распространённость прогностически более благоприятных гипертензивных ОР АД доминировала за счёт снижения относительного количества менее благоприятных гипотензивных ОР АД. На фоне лечения произошло уменьшение степени тяжести ФК фибрилляции предсердий, степени АГ, ФК стабильной стенокардии и СН, а также уменьшилась группа пациентов вне контроля ЧЖС за счёт перехода пациентов в группу мягкого контроля.

#### Выводы

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий изотензивные ортостатические реакции САД (56 %) преобладали над гипо- и гипертензивными (56,0; 25,0 и 18,0 % соответственно) и гипотензивные ортостатические реакции ДАД – над изо- и гипертензивными (53,0; 37,5 и 9,5 % соответственно). Среди гипотензивных ортостатических реакций САД квалифицированные составляли 30,0 %,

среди гипотензивных ортостатических реакций ДАД – 6 %.

2. На фоне терапии пациентов с фибрилляцией предсердий бета-адреноблокаторами наблюдалось повышение качества контроля частоты желудочковых сокращений с улучшением клинических показателей системы кровообращения, в том числе увеличением частоты гипертензивных и исчезновением квалифицированных гипотензивных ортостатических реакций САД и ДАД.

3. Бета-адреноблокаторы для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий можно использовать при всех типах ортостатических реакций АД.

Представляется перспективным изучение влияния других групп антиаритмических препаратов на распространённость различных типов ортостатических реакций АД и течение фибрилляции предсердий с целью оптимизации и индивидуализации лечебных мероприятий.

#### Список литературы

1. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K. M. Rose, M. L. Eigenbrodt, R. L. Biga [et al.] // *Circulation*. – 2006. – № 114. – P. 630–638.
2. Егорова А. Ю. Эффективность терапии амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией с изо- и гипертензивными типами ортостатических реакций / А. Ю. Егорова // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2009. – № 2. – С. 45–50.
3. Гарькавий П. А. Типи ортостатичних реакцій і показники діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією / П. А. Гарькавий, А. Ю. Егорова, М. І. Яблчанський // *Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна*. – 2006. – № 738. – С. 75–79.
4. Orthostatic hypertension. Patogenetic studies / D. H. Streeten, G. H. Anderson, F. D. Thomas [et al.] // *Hypertension*. – 1985. – № 7. – P. 196–203.
5. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. John Camm Chairperson, Paulus Kirchhof, Gregory Y. H. Lip [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – № 31. – P. 2369–2429.
6. Гарькавий П. О. Типи ортостатичних реакцій систолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / П. О. Гарькавий, А. Ю. Егорова, М. І. Яблчанський // *Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна, сер. «Медицина»*. – 2007. – № 774. – С. 89–93.
7. Егорова А. Ю. Течение и исходы артериальной гипертензии у пациентов с разными типами ортостатических реакций систолического артериального давления / А. Ю. Егорова, П. А. Гарькавий, Н. И. Яблчанский // *Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина, сер. «Медицина»*. – 2010. – № 918. – С. 28–32.

*Ю.А. Чорна, М.І. Яблчанський, Л.О. Мартим'янова*

#### ОРТОСТАТИЧНІ РЕАКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА КЛІНІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВООБІГУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

Вивчені зміни поширеності різних типів ортостатичних реакцій артеріального тиску (ОР АТ) і клінічних показників кровообігу у пацієнтів віком ( $67,9 \pm 10$ ) років з постійною формою фібрилляції передсердь на етапах терапії бета-адреноблокаторами. Показано збільшення поширеності гіпертензивних за рахунок зниження гіпотензивних і ізотензивних ОР АТ. Зроблений висновок, що в контролі частоти шлуночкових скорочень бета-адреноблокатори у пацієнтів з фібрилляцією передсердь можна використовувати при всіх типах ОР АТ.

**Ключові слова:** типи ортостатичних реакцій АТ, фібрилляція передсердь, контроль частоти шлуночкових скорочень.

*Yu.A. Chornaya, N.I. Yabluchanskiy, L.A. Martimyanova*

**ORTHOSTATIC REACTIONS OF BLOOD PRESSURE AND CLINICAL SIGNS OF BLOOD CIRCULATION IN PATIENTS WITH PERMANENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION AT THE STAGES OF THERAPY WITH BETA-ADRENOBLOCKERS**

The changes of the prevalence of different types of orthostatic reactions (OR) of blood pressure (BP) and clinical signs of the blood circulation system in patients aged ( $67,9 \pm 10$ ) years old with permanent form of atrial fibrillation at the stages of the therapy with beta-adrenoblockers has been studied. The increase of prevalence of more favorable hypertensive OR with the decrease of hypotensive and isotensive OR of BP has been demonstrated. The conclusion that in the control of ventricular heart rate beta-adrenoblockers can be used in patients with atrial fibrillation and all types of OR of BP.

**Key words:** *types of orthostatic reactions of blood pressure BP, atrial fibrillation, control of ventricular heart rate.*

*Поступила 20.04.11*

УДК 616.12-008.46-036.12-005.4-074:616.379-008.46

*В.Г. Нагорная*  
*КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МК»*

## **КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

Обследованы больные ХСН, ИБС и СД 2-го типа, больные ХСН, ИБС без СД 2-го типа и практически здоровые лица. Показано, что развитие ХСН у больных ИБС и сопутствующим СД 2-го типа сопровождается более значимым повышением показателей: уровня эндотелина-1, мозгового натрийуретического пептида, ангиотензина II и ренина.

**Ключевые слова:** *хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, эндотелин-1, мозговой натрийуретический пептид, ангиотензин II, ренин.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной медицинской и социальной проблемой, которая относится к приоритетам многих национальных систем здравоохранения во всём мире. В связи с увеличением средней продолжительности жизни заболеваемость и распространённость ХСН в ближайшем будущем будет возрастать. Проблема усугубляется ещё и тем, что, несмотря на прилагаемые усилия, прогноз у больных ХСН остаётся в большинстве случаев неблагоприятным, а пятилетняя смертность сравнима с таковой при злокачественных новообразованиях.

В современных условиях доминирует нейрогуморальная модель патогенеза ХСН, согласно которой её развитие происходит по единым патофизиологическим механизмам вне зависимости от причин повреждения сердечной мышцы [1]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН отмечается, что при этом синдроме в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамическими потребностями организма и возможностями сердца. Среди основных наиболее частых причин сердечной недостаточности, связанных с поражением сердечной мышцы, особо выделены ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД).

© В.Г. Нагорная, 2011

Выяснение и уточнение тонких механизмов становления ХСН у каждого конкретного больного позволит индивидуализировать диагностические и лечебные мероприятия, улучшит результаты проводимых терапевтических мероприятий. Для диагностики ХСН, в том числе и у больных, страдающих ИБС и СД 2-го типа, важное значение имеет наличие «классической триады» симптомов: одышка, отёки нижних конечностей, влажные хрипы в лёгких в сочетании с ортопноэ, утомляемостью и сердцебиением. С учётом их неспецифичности диагноз ХСН должен быть подтверждён данными дополнительных методов исследования: лабораторных исследований (стандартные клинические и биохимические анализы крови и мочи, а при возможности определение уровней эндотелина-1 плазмы крови и мозгового натрийуретического пептида как основных маркёров ХСН); инструментальных методов (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКС); рентгенологических исследований (рентгенограмма органов грудной клетки), пробой с 6-минутной ходьбой.

У больных СД 2-го типа наряду с метаболической (диабетической) кардиомиопатией прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных сосудов является важным механизмом увеличения частоты развития сердечной недостаточности [2–4]. СД является важнейшим фактором

риска развития ИБС, способствуя прогрессированию левожелудочковой дисфункции [5, 6]. В настоящее время установлено, что эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном атерогенеза [2, 7]. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний активно изучается, но о её роли в становлении ХСН, особенно при наличии ИБС и СД 2-го типа, известно недостаточно [2, 5]. Предполагается, что причинами развития эндотелиальной дисфункции при СД являются накопление в интерстиции конечных продуктов гликозилирования, активация кардиальной системы ренин-ангиотензин-альдостерон, нарушения транспорта кальция и метаболизма свободных жирных кислот и глюкозы [8]. Такие функциональные сдвиги в эндотелии предопределяют не только появление, но и прогрессирование ишемической дисфункции ЛЖ, наиболее частой при ХСН. Уровень эндотелина-1 при прогрессировании сердечной недостаточности существенно возрастает, оказывая вазопресорное действие и способствуя задержке в организме хлорида натрия. Предполагается, что дисфункция эндотелия при ХСН способствует ремоделированию периферических сосудов, нарушает их вазомоторную активность [6, 9]. Однако взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и развитием ХСН у больных ИБС и СД 2-го типа изучена недостаточно, особенно в клинических условиях [9].

В настоящее время важное диагностическое и практическое значение имеет определение уровня натрийуретических пептидов, особенно мозгового натрийуретического пептида и его конечного предшественника, наряду с уровнем эндотелина-1. Концентрация мозгового натрийуретического пептида значимо меняется по мере прогрессирования сердечной недостаточности [3], так как напряжение на стенку желудочков у больных ХСН существенно возрастает.

Как известно, у больных ХСН важное патогенетическое значение имеет также высокая активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС).

Целью данного исследования было изучение особенностей нейрогуморальных нарушений у больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа, посредством определения уровней эндотелина-1, мозгового натрийуретического пептида, показателей активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон.

**Материал и методы.** Обследован 31 пациент. Пациентов разделили на три группы: 1-я – здоровые лица (n = 10), 2-я – больные ХСН и ИБС (n = 10), 3-я – больные ХСН, ИБС и СД 2-го типа (n = 11). Проведено сравнительное исследование уровней эндотелина-1, мозгового натрийуретического пептида, ангиотензина II, альдостерона и ренина у всех обследованных. Уровень мозгового натрийуретического пептида определяли с использованием стандартных наборов фирмы Peninsula Laboratories (США). Полученные данные статистически обработали.

**Результаты и их обсуждение.** Уровень эндотелина-1 в плазме крови обследованных пациентов приведен в табл. 1. Из табл. 1 видно, что наиболее высоким он был в группе больных ХСН, страдающих ИБС и СД 2-го типа.

*Таблица 1. Уровень эндотелина-1 в плазме крови обследованных пациентов*

Группа	Уровень эндотелина-1, нг/л
1-я (здоровые)	3,99±0,38
2-я (ХСН и ИБС)	6,49±0,36*
3-я (ХСН, ИБС и СД)	8,26±0,61*#

*Примечание.* p<0,05; \*достоверно в сравнении с показателем у здоровых лиц; #достоверно в сравнении с показателем больных 2-й группы. Здесь и в табл. 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелия у больных ХСН, развившейся вследствие ИБС на фоне СД 2-го типа, значительно более выражена, чем у больных ХСН, ИБС без нарушений углеводного обмена.

Изучение содержания мозгового натрийуретического пептида показало, что его уровень у больных ХСН существенно превышал диагностические значения (100 пг/мл), рекомендованные компанией-производителем. Кроме того, обращает на себя внимание, что у больных 3-й группы (пациенты с ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа) уровень мозгового натрийуретического пептида был значимо выше, чем в группе здоровых лиц и лиц, страдающих ХСН при отсутствии СД 2-го типа (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что напряжение на стенку желудочков у больных ХСН, развившейся вследствие ИБС на фоне СД 2-го типа, существенно выше, чем у больных ХСН, ИБС без СД 2-го типа, что является признаком более тяжёлого течения ХСН.



Таблиця 2. Концентрація мозгового натрійуретического пептида (МНУП) у обстежених пацієнтів

Група	Уровень МНУП, пг/мл
1-я (здоровые)	76,9±14,3
2-я (ХСН и ИБС)	414,2±76,9
3-я (ХСН, ИБС и СД)	729,4±101,1

Изучение активности РААС показало, что уровень ренина плазмы и ангиотензина II у больных ХСН, развившейся вследствие ИБС на фоне СД 2-го типа, достоверно пре-

было. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Таким образом, развитие ХСН у больных ИБС и СД 2-го типа сопровождается достаточно выраженными изменениями уровня нейрогормонов. Развитие эндотелиальной дисфункции, участвующей в формировании нарушений сократимости миокарда, сопровождается значимым увеличением уровня эндотелина-1, значимое напряжение стенки желудочков сопровождается увеличением уровня мозгового натрийуретического пептида – важнейшего диагнос-

Таблиця 3. Состояние РААС у обстежених хворих

Показатель	Группы		
	1-я (здоровые)	2-я (ХСН и ИБС)	3-я (ХСН, ИБС и СД)
Ренин, нг/мг/ч <sup>-1</sup>	4,11±0,42	6,91±0,53; p<0,05	7,84±0,94; p, p <sub>1</sub> <0,05
Альдостерон, пг/мл	319,4±30,6	284,2±38,9; p>0,05	289,7±41,4; p, p <sub>1</sub> >0,05
Ангиотензин II, пг/мл	15,20±1,56	21,80±1,32; p<0,05	29,7±1,2; p, p <sub>1</sub> <0,05

Примечание. p – достоверно в сравнении с показателями здоровых лиц; p<sub>1</sub> – достоверно в сравнении с показателями больных 2-й группы.

вышал показатели у больных ХСН, ИБС без СД 2-го типа и у здоровых лиц. В то же время достоверных различий в уровнях альдостерона среди обстежених виявлено не

тического маркера ХСН. Свидетельством избыточной активности РААС является увеличение уровня ангиотензина II, активности ренина плазмы.

#### Список литературы

1. Воронков Л. Г. Хронічна серцева недостатність // Настанова з кардіології / за ред. В. М. Коваленко / Л. Г. Воронков. – К. : Моріон, 2009. – С. 1232–1296.
2. Атрощенко Е. С. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа: проблемы и решения / Е. С. Атрощенко // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 6. – С. 300–303.
3. Aronson D. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms / D. Aronson, E. J. Rayfield // Cardiovascular Diabetology. – 2002. – Т. 1. – Р. 1.
4. Ashrafian H. L. Metabolic mechanisms in heart failure // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 434–452.
5. Cohn J. N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J. N. Cohn, Y. Tognoni // New England J. Medicine. – 2001. – Vol. 345. – P. 1667–1682.
6. Tlather M. D. Long – term ACE – inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction a systematic overview of data from individual patients / M. D. Tlather, S. Yusuf, L. Kober // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1575–1581.
7. Атрощенко Е. С. Дисфункция эндотелия у больных коронарной болезнью сердца: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Рецепт. – 2008. – № 2. – С. 123–126.
8. Мойбенко Ф. Ф. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Ф. Ф. Мойбенко, В. Е. Досенко, А. Н. Пархоменко. – К. : Наук. думка, 2008. – 520 с.
9. Nesto R. W. Diabetes and heart disease / R. W. Nesto // Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, 8th ed., 2008. – P. 1547–1561.

#### В.Г. Нагорна

#### КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ І БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Обстежені хворі на ХСН, ІХС і ЦД 2-го типу, хворі на ХСН, ІХС без ЦД 2-го типу та практично здорові особи. Показано, що розвиток ХСН у хворих з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу супроводжується більш значущим підвищенням показників рівня ендотеліну-1, мозкового натрійуретичного пептиду, ангиотензину II та ренину.

---

**Ключові слова:** *хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, ендотелін-1, мозковий натрійуретичний пептид, ангіотензин II, ренін.*

*V.G. Nagornaya*

**CLINICOINSTRUMENTAL AND BIOCHEMICAL MARKERS OF CHRONIC HEART FAILURE  
PATHOGENETIC MECHANISMS ON PEOPLE WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE II  
DIABETES MELLITUS**

It was obtained of patients with chronic heart failure, ischemic heart disease and type II diabetes mellitus, patients with chronic heart failure, ischemic heart disease but without type II diabetes mellitus and healthy people. It has been noted that chronic heart failure progress on people with ischemic heart disease and concomitant type II diabetes mellitus is accompanied with more important augmentation of endothelin-1, brain natriuretic peptide, angiotensin II and rennin levels.

**Key words:** *chronic heart failure, ischemic heart disease, type II diabetes mellitus, endothelin-1, brain natriuretic peptide, angiotensin II.*

*Поступила 12.04.11*

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.9-056.7]-037-085

*Л.М. Цьома*

*ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

### **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНІВ АДИПОНЕКТИНУ КРОВІ З ОСОБЛИВОСТЯМИ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ ТА БЕЗ ПОРУШЕННЯ**

Обстежено 118 хворих на гіпертонічну хворобу віком від 28 до 69 років, серед яких 58 мали порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і 60 – без ПТГ. Встановлені чіткі прояви дефіциту адипонектину у хворих на гіпертонічну хворобу як без ПТГ, так і з ПТГ. Дефіцит адипонектину асоціювався в цілому з вираженістю метаболічних порушень і ступенем серцево-судинного ризику. З урахуванням даних про позитивні антидіабетогенні, антиатерогенні та антигіпертензивні ефекти адипонектину зроблено висновок, що дефіцит цього адипокіну може відігравати важливу патогенетичну роль в розвитку та прогресуванні як гіпертонічної хвороби, так і метаболічного синдрому та ПТГ.

*Ключові слова:* гіпертонічна хвороба, порушення толерантності до глюкози, адипонектин, абдомінальне ожиріння, метаболічний синдром.

Гіпертонічна хвороба (ГХ), незважаючи на суттєве удосконалення методів її лікування, залишається одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань в багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні [1]. Особливо велику загрозу працездатності і життю хворих на ГХ становить її раннє поєднання з метаболічними порушеннями, зокрема з метаболічним синдромом [2–5].

Одним з прогностично несприятливих компонентів метаболічного синдрому є порушення метаболізму глюкози, яке на початкових етапах проявляється інсулінорезистентністю (ІР), гіперглікемією натще або порушенням толерантності до глюкози (ПТГ). За даними ряду міжнародних досліджень (DECODE, UKPDS), саме гіперглікемія, особливо постпрандіальна, та ПТГ відіграють важливу роль в розвитку серцево-судинних захворювань та в передчасній смертності [6].

Впродовж останніх років велика увага приділяється вивченню ролі в патогенезі ГХ різних компонентів метаболічного синдрому і біологічно активних речовин, які продукуються в жировій тканині, – адипокінів [2, 3, 7, 8]. В літературі зустрічаються дані про зміни в продукції ряду адипокінів (леп-

тин, резистин, фактор некрозу пухлин- $\alpha$  – ФНП- $\alpha$  та ін.) при абдомінальному ожирінні (АО), цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу, ІР, дисліпопротеїнемії (ДЛП) та при артеріальній гіпертензії (АГ) і ГХ [7]. Одним з ключових адипокінів є адипонектин. Цей фактор, на відміну від багатьох інших факторів жирової тканини, має ряд позитивних метаболічних ефектів. Відомі наступні позитивні метаболічні ефекти адипонектину: покращення чутливості тканин до інсуліну, гіполіпідемічний, протизапальний та антиатерогенний ефекти [2, 4, 5]. Такі позитивні ефекти адипонектину можуть свідчити про важливу захисну роль цього фактора у відношенні розвитку ЦД 2-го типу, АО та атеросклерозу. Наведений висновок знаходить підтвердження в ряді досліджень, в яких показаний прискорений розвиток ЦД 2-го типу і атеросклерозу в експерименті у тварин і людей при проспективному спостереженні [6]. Крім того, в ряді клінічних досліджень показано, що адипонектин має також суттєву вазодилатуючу дію і при АГ може проявляти антигіпертензивний ефект. Так, гіпоадипонектинемія може призводити до розвитку АГ [2, 3, 9]. Отже, вивчення змін рівня адипонектину в сироватці крові має важливе значення

© Л.М. Цьома, 2011

для розкриття механізмів розвитку метаболічного синдрому і ГХ.

Метою даного дослідження було вивчення рівнів адипонектину в сироватці крові при різних варіантах перебігу ГХ у хворих з ПТГ та без ПТГ.

**Матеріал і методи.** Обстежено 118 хворих на ГХ (69 чоловіків і 49 жінок) віком від 28 до 69 років. Серед обстежених хворих у 29 осіб (24,6 %) діагностована ГХ 1-го ступеня, у 89 (75,4 %) – ГХ 2-го ступеня (згідно з Рекомендаціями Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, 2008) [10]. Всі хворі на ГХ були розподілені на дві групи: хворі з ПТГ (1-ша група) та хворі без такого (2-га група). Перша група включала 58 осіб віком від 36 до 64 років (33 чоловіки і 25 жінок). ГХ 1-го ступеня було виявлено у 13 пацієнтів, ГХ 2-го ступеня – у 45. Довготривалість захворювання на ГХ становила від 1,8 до 15 років. У 32 (55 %) виявлено абдомінальне ожиріння (АО), окружність талії (ОТ) у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см. У всіх цих хворих також був діагностований метаболічний синдром. Клінічне обстеження дозволило виявити у 14 осіб (24 %) ІХС у вигляді стенокардії напруги I–II ФК та у 29 (50 %) хворих серцеву недостатність (СН) I–III ФК (за критеріями NYHA). Обстежені хворі були стратифіковані за ступенем серцево-судинного ризику згідно з рекомендаціями Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [10]. В результаті стратифікації помірний ризик виявлений у 13 (22,4 %) хворих, високий ризик – у 31 (53,4 %), дуже високий ризик – у 14 (24,2 %) хворих.

Порівняльна група хворих включала 60 осіб (36 чоловіків і 24 жінки) віком від 28 до 69 років. ГХ 1-го ступеня діагностовано у 16 (27 %) хворих, ГХ 2-го ступеня – у 44 (63 %). Тривалість гіпертензивного анамнезу хворих складала 1,5–12 років. АО діагностовано у 26 (43 %) пацієнтів. У 20 (33 %) хворих (12 чоловіків і 8 жінок) виявлений метаболічний синдром. ДЛП виявлена у 47 (78 %) хворих. У 17 (28 %) пацієнтів виявлена ІХС (стенокардія напруги I–II ФК) та у 26 (43 %) хворих – СН I–II ФК.

Вобстеження не включали хворих на ЦД, симптоматичну АГ, з ураженнями нирок та важкими ураженнями печінки, з гострими та хронічними запальними процесами, гострим коронарним синдромом, зі стенокардією та СН високих градацій. Контрольну групу склали 12 практично здорових осіб.

Усім хворим проводилось загальне клінічне обстеження. Ехокардіографічне дослідження серця проводили на апараті LOGIQ 5 за загальноприйнятною методикою. Додатково визначали рівень глюкози крові натще й через 2 години після перорального навантаження 75 г глюкози, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c); показники ліпідного спектра крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) вимірювали біохімічними методами з застосуванням спектрофотометрії. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою  $ЛПНЩ = ЗХС - (ЛПВЩ + ТГ / 2,2)$ . Рівень інсуліну в сироватці крові визначали радіоімунним методом з використанням набору IMMUNOTECH (Чехія).

Рівень адипонектину в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору DHT ELISA KIT виробництва компанії DRG (США).

Отримані цифрові дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента та критерію Манна–Уїтні.

**Результати та їх обговорення.** Виявлено достовірне зниження рівня адипонектину в крові у хворих жінок на ГХ без ПТГ та у хворих жінок і чоловіків з ПТГ в порівнянні з показниками адипонектину у практично здорових осіб (табл. 1). У практично здорових осіб контрольної групи і у хворих на ГХ без ПТГ виявлялись достовірні статеві відмінності адипонектинемії: у жінок достовірно вищі, ніж у чоловіків. У той же час у хворих на ГХ з ПТГ така закономірність зникла і рівні адипонектину в крові у хворих жінок і чоловіків статистично достовірно не відрізнялись. Співставлення хворих на ГХ з ПТГ та без ПТГ за рівнями адипонек-

Таблиця 1. Рівні адипонектину крові у хворих на ГХ з ПТГ та без ПТГ ( $M \pm m$ )

Група хворих	Жінки (n)	Чоловіки (n)
Контрольна	20,32±5,00 (6)	11,13±2,02* (6)
ГХ без ПТГ	13,85±4,36 <sup>#</sup> (24)	9,72±3,17* (36)
ГХ з ПТГ	9,75±2,76 <sup>#^</sup> (25)	8,35±2,92 <sup>#</sup> (33)

*Примітка.*  $p < 0,05$ ; достовірність різниці показників: \* між чоловіками і жінками; # між хворими на ГХ (з ПТГ і без ПТГ) і особами контрольної групи; ^ між хворими на ГХ без ПТГ та хворими на ГХ з ПТГ.

Тут і в табл. 2.

тинемії виявило достовірне зниження цього фактора у хворих жінок 1-ї групи в порівнянні з такими хворими 2-ї групи.

При аналізі рівнів адипонектину в крові в залежності від ступеня ГХ у хворих на ГХ з ПТГ та без ПТГ виявлені суттєві особливості в змінах цього фактора. Так, у хворих на ГХ без ПТГ при 1-му ступені захворювання рівні адипонектину в крові достовірно не відрізнялись від таких у практично здорових осіб контрольної групи. При захворюванні 2-го ступеня виявлялось достовірне зниження рівня адипонектину в крові у жінок в порівнянні з практично здоровими жінками. У чоловіків, хворих на ГХ 2-го ступеня без ПТГ, рівні адипонектину в крові достовірно не відрізнялись від таких у контрольній групі. Треба відмітити, що при ГХ як 1-го, так і 2-го ступеня у хворих без ПТГ зберігалась гендерна відмінність в рівнях адипонектину в крові – достовірно вищі рівні адипонектину в крові у жінок в порівнянні з чоловіками (табл.2).

*Таблиця 2. Рівні адипонектину крові у хворих на ГХ 1-го та 2-го ступеня з ПТГ та без ПТГ (M±m)*

Група хворих	Жінки (n)	Чоловіки (n)
Контрольна	20,32±5,00 (6)	11,13±2,02* (6)
ГХ без ПТГ		
1-го ст.	17,12±3,80 (6)	10,51±2,90* (10)
2-го ст.	12,75±4,17 <sup>#</sup> (18)	9,41±3,10* (26)
ГХ з ПТГ		
1-го ст.	10,10±1,14 <sup>#^</sup> (8)	9,99±3,06 (6)
2-го ст.	9,21±3,59 <sup>#^</sup> (17)	7,98±2,57 <sup>#</sup> (28)

У хворих на ГХ з ПТГ виявлялись більш виражені зміни в рівнях адипонектину в крові, ніж у хворих на ГХ без ПТГ. Вже при 1-му ступені ГХ у хворих жінок з ПТГ спостерігалось достовірне зниження рівнів адипонектину в крові в порівнянні з практично здоровими жінками. При 2-му ступені ГХ і у жінок і у чоловіків з ПТГ рівні адипонектину в крові були достовірно нижчими за такі у практично здорових чоловіків і жінок контрольної групи. При цьому рівні адипонектину в крові у хворих на ГХ як з ПТГ, так і без ПТГ достовірно не відрізнялись при 1-му і 2-му ступенях ГХ.

Порівняння хворих на ГХ з ПТГ і без ПТГ при різних ступенях хвороби за рівнями адипонектину в крові показали наступне.

У жінок, хворих на ГХ з ПТГ і при 1-му, і при 2-му ступені ГХ, рівні адипонектину в крові були достовірно нижчі, ніж у відповідних підгрупах жінок, хворих на ГХ без ПТГ. Описане зникнення гендерних відмінностей в рівнях адипонектину в крові між чоловіками та жінками, хворими на ГХ, при її поєднанні з ПТГ підтверджується і при 1-му, і при 2-му ступені захворювання.

У хворих на ГХ без ПТГ при наявності метаболічного синдрому виявлено достовірне зниження рівнів адипонектину в крові і у чоловіків і у жінок в порівнянні як з практично здоровими особами, так і з хворими на ГХ без метаболічного синдрому (табл. 3). Рівні адипонектину в крові у хворих на ГХ без ПТГ і без метаболічного синдрому були достовірно нижчі за такі в групі контролю у жінок і не відрізнялись від показників у чоловіків контрольної групи. Гендерні відмінності рівнів адипонектину в крові у хворих на ГХ без ПТГ (у жінок більший рівень, ніж у чоловіків) залишались при відсутності метаболічного синдрому і не виявлялись при поєднанні з метаболічним синдромом.

*Таблиця 3. Рівні адипонектину крові у хворих на ГХ з ПТГ та без ПТГ з МС та без МС (M±m)*

Група хворих	Жінки (n)	Чоловіки (n)
Контрольна	20,32±5,00 (6)	11,13±2,02* (6)
ГХ без ПТГ		
з МС	10,11±2,78 ^ (8)	7,63±2,47 ^ (12)
без МС	15,71±3,8 <sup>#</sup> (16)	10,59±3,03* (24)
ГХ з ПТГ		
з МС	9,71±2,79 <sup>#</sup> (16)	7,84±2,47 <sup>#</sup> (16)
без МС	10,95±3,01 <sup>#@</sup> (9)	8,94±3,34 (17)

*Примітка.* p<0,05; достовірність різниці показників \* між чоловіками і жінками; # між хворими на ГХ (з ПТГ і без ПТГ) і особами контрольної групи; ^ між групами хворих на ГХ (з ПТГ і без ПТГ) з МС та без МС; @ між групами хворих на ГХ з ПТГ та без ПТГ.

В групі хворих на ГХ, асоційованій з ПТГ, при наявності метаболічного синдрому рівні адипонектинемії і у чоловіків і у жінок були достовірно нижчими за такі у

практично здорових осіб, але не відрізнялись від показників адипонектинемії у хворих без метаболічного синдрому. Хворі чоловіки на ГХ з ПТГ без метаболічного синдрому, як і хворі на ГХ без ПТГ і без метаболічного синдрому, достовірно не відрізнялись за рівнями адипонектину в крові від практично здорових осіб, а хворі жінки цієї групи мали достовірно нижчі показники адипонектинемії, ніж практично здорові жінки. Гендерні відмінності в рівнях адипонектину в крові у хворих на ГХ з ПТГ ні при наявності метаболічного синдрому, ні при його відсутності не виявлялись.

Порівняння рівнів адипонектину в крові у хворих на ГХ з ПТГ і без ПТГ при наявності метаболічного синдрому і його відсутності дозволило виявити лише достовірно більш низький рівень цього фактора в крові в підгрупі жінок, хворих на ГХ з ПТГ та без метаболічного синдрому, ніж у жінок, хворих на ГХ без ПТГ і без метаболічного синдрому.

Аналіз змін рівнів адипонектину в крові у обстежених хворих на ГХ з ПТГ і без ПТГ в залежності від наявності чи відсутності ІХС показав (табл. 4), що у хворих на ГХ без ПТГ, у яких була виявлена ІХС у вигляді стабільної стенокардії I–II ФК і у яких ІХС не виявлялась, рівні адипонектину в крові достовірно не відрізнялись від таких у контрольній групі. При цьому вказані під-

*Таблиця 4. Зміни рівнів адипонектину в крові у хворих на ГХ з ПТГ та без ПТГ в залежності від наявності або відсутності ІХС ( $M \pm m$ )*

Група хворих	Жінки (n)	Чоловіки (n)
Контрольна	20,32±5,00 (6)	11,13±2,02* (6)
ГХ без ПТГ		
з ІХС	14,64±3,03 (9)	11,72±1,39 (8)
без ІХС	13,43±4,98 (15)	9,30±3,32* (28)
ГХ з ПТГ		
з ІХС	7,74±1,80 <sup>#^@</sup> (6)	6,68±1,75 <sup>#^@</sup> (8)
без ІХС	10,91±2,65 <sup>#</sup> (19)	9,09±3,23 (25)

*Примітка.*  $p < 0,05$ ; достовірність різниці показників \* між чоловіками і жінками; # між хворими на ГХ (з ПТГ і без ПТГ) і особами контрольної групи; ^ між групами хворих на ГХ з ІХС та СН і хворими на ГХ без ІХС та СН; @ між хворими на ГХ з ПТГ та без ПТГ.

групи хворих і з ІХС і без ІХС за рівнями адипонектину в крові достовірно не відрізнялись. В підгрупі хворих на ГХ без ПТГ та без ІХС, як і у практично здорових осіб, і в цілому по групі хворих на ГХ без ПТГ рівні адипонектину в крові були достовірно вищі у жінок, ніж у чоловіків. В підгрупі хворих на ГХ без ПТГ, але з ІХС рівні адипонектину в крові у чоловіків і у жінок достовірно не відрізнялись.

У хворих на ГХ з ПТГ без ІХС рівень адипонектину в крові у чоловіків не відрізнявся від такого у практично здорових чоловіків, а у жінок був достовірно нижчий, ніж у практично здорових жінок. При цьому гендерних відмінностей в рівнях адипонектину в крові в цій підгрупі хворих не виявлялось.

На відміну від указаних змін в підгрупі хворих на ГХ з ПТГ і наявністю ІХС (стабільної стенокардії I–II ФК) рівні адипонектину в крові як у чоловіків, так і у жінок були достовірно нижчі за такі у практично здорових осіб і також достовірно нижчі, ніж у хворих на ГХ з ПТГ без ІХС. Однак в підгрупі хворих на ГХ з ПТГ та ІХС рівні адипонектину в крові у чоловіків і жінок достовірно не відрізнялись.

Порівняння рівнів адипонектину в крові між хворими на ГХ з ПТГ і без ПТГ після їх додаткового розподілу на вказані підгрупи з ІХС і без ІХС показало наступне.

При наявності ІХС у хворих на ГХ з ПТГ рівні адипонектину в крові (і у чоловіків і у жінок) були достовірно нижчі, ніж у відповідній підгрупі хворих на ГХ без ПТГ, у яких також виявлялась ІХС. Підгрупи хворих на ГХ з ПТГ і без ПТГ, у яких ІХС не виявлялась, достовірно не відрізнялись за рівнями адипонектину в крові (табл. 4).

Як було показано, обстежені хворі були розподілені на підгрупи з різним ступенем серцево-судинного ризику в залежності від важкості ГХ, наявності факторів ризику, метаболічного синдрому, стенокардії та ступеня серцевої недостатності. Результати аналізу змін рівнів адипонектину в цих підгрупах хворих наведені в табл. 5.

Отримані дані свідчать про відсутність достовірної різниці в рівнях адипонектину в крові між групами хворих на ГХ без ПТГ з різним ступенем ризику. В той же час в групі хворих на ГХ з ПТГ дуже високого ризику (і у чоловіків і у жінок) рівні адипонектину в крові були достовірно вищі за такі як в контролі, так і у хворих помірного ризику. Крім того, у жінок, хворих на ГХ з ПТГ дуже високого ризику, рівні адипонек-

Таблиця 5. Рівні адипонектину у хворих на ГХ з ПТГ та без ПТГ з різними ступенями серцево-судинного ризику ( $M \pm m$ )

Ступінь ризику	Хворі на ГХ без ПТГ		Хворі на ГХ з ПТГ	
	чоловіки (n)	жінки (n)	чоловіки (n)	жінки (n)
Помірний	10,54±3,54* (10)	15,92±4,46 (8)	10,33±2,35 (7)	10,55±0,91 <sup>^</sup> (6)
Високий	8,38±2,78 (18)	10,43±3,56 <sup>#</sup> (7)	8,24±2,8 <sup>#</sup> (18)	10,30±3,08 <sup>#</sup> (13)
Дуже високий	11,72±1,39 (8)	14,64±3,03 (9)	6,68±1,75 <sup>#^@</sup> (8)	7,74±1,80 <sup>#^@&amp;</sup> (6)

Примітка.  $p < 0,05$ ; достовірність різниці показників \* між чоловіками і жінками; <sup>#</sup> між хворими та особами контрольної групи; <sup>^</sup> між хворими високого та помірною ризику; <sup>@</sup> між хворими дуже високого та високого ризику; <sup>&</sup> між хворими з ПТГ і без ПТГ.

тину в крові були також достовірно вищі, ніж у жінок, хворих на ГХ з ПТГ високого ризику.

Порівняння хворих на ГХ з ПТГ і без ПТГ з різним ступенем ризику дозволило встановити достовірно нижчі рівні адипонектину в крові у хворих з ПТГ дуже високого ризику, ніж у хворих без ПТГ того ж ступеня ризику.

Результати проведеного дослідження свідчать про значні зміни в рівнях адипонектину в крові у хворих на ГХ як з ПТГ, так і без ПТГ. Так, у жінок, хворих на ГХ з ПТГ і без ПТГ, виявлялось достовірне зниження рівнів адипонектину в крові в цілому по групі і при ГХ 2-го ступеня. Поєднання ГХ з метаболічним синдромом супроводжувалось достовірним зниженням рівнів адипонектину в крові в порівнянні з практично здоровими у хворих як з ПТГ, так і без ПТГ. Однак у хворих на ГХ в поєднанні з ПТГ, на відміну від хворих без ПТГ, встановлений ряд суттєвих особливостей в змінах рівнів адипонектину в крові. Так, привертають увагу наступні дані: більш виражене зниження рівнів адипонектину в крові у жінок, хворих на ГХ з ПТГ, у порівнянні з жінками, хворими на ГХ без ПТГ, та особами контрольної групи; зниження рівня адипонек-

тину в крові у чоловіків, хворих на ГХ з ПТГ, і відсутність такого у чоловіків, хворих на ГХ без ПТГ, у порівнянні з контролем; зникнення у хворих на ГХ з ПТГ гендерної різниці в рівнях адипонектину в крові, які виявлялись у практично здорових осіб і хворих на ГХ без ПТГ, – більш високі рівні цього фактора у жінок. Крім того, більш виражене зниження рівнів адипонектину в крові встановлено також і у хворих на ГХ з ПТГ дуже високого ризику і в разі наявності ІХС у порівнянні з аналогічними підгрупами хворих на ГХ без ПТГ.

#### Висновки

Встановлені чіткі прояви дефіциту адипонектину у хворих на ГХ як без ПТГ, так і з ПТГ. Дефіцит адипонектину у обстежених хворих асоціювався в цілому з вираженістю метаболічних порушень і ступенем серцево-судинного ризику. З урахуванням даних про низку позитивних антидіабетогенних, антиатерогенних та антигіпертензивних ефектів адипонектину виявлений в роботі дефіцит цього адипокіну може відігравати важливу патогенетичну роль в розвитку та прогресуванні як гіпертонічної хвороби, так і метаболічного синдрому, і порушенні толерантності до глюкози.

#### Список літератури

1. Настанова з артеріальної гіпертензії / за ред. В. М. Коваленка, Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сіренка / К. : МОРІОН, 2010. – 492 с.
2. Братусь В. В. Метаболический синдром: природа и механизмы развития / В. В. Братусь, В. О. Шумаков, Т. В. Талева // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 646–670.
3. Бутрова С. А. Современные возможности и перспективы терапии метаболического синдрома / С. А. Бутрова // Трудный пациент. – 2007. – № 6–7: htm. medvestnik.ru.
4. Демидова Т. Ю. Роль жировой ткани в развитии метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ожирением. / Т. Ю. Демидова, А. В. Селиванова, А. С. Аметов // Терап. архив. – 2006. – № 11. – С. 64.
5. Adiponectin and cardiovascular disease response to therapeutic interventions / S. H. Han, M. J. Quon, J. A. Kim [et al.] // Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 531–538.
6. Guzder R. N. Prognostic value of the framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes: results from a United Kingdom-study / R. N. Guzder, W. Gatling, R. L. Mehta [et al.] // Diabet Med. – 2005. – Vol. 22. – P. 554–562.

7. Katsuki Y. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with Insulin Resistance in Japanese Metabolically Obese, Normal Weight Subjects with Normal Glucose Tolerance / Y. Katsuki, H. Sumida, H. Urakawa // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 2341–2344.

8. Relationship between adiponectin and glycemic control. Blood lipides, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes / M. B. Schulze, E. B. Rimm, N. Ritai [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1680–1687.

9. Каушанська О. В. Стан системи гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу з різною толерантністю до глюкози / О. В. Каушанська // *Буковинськ. мед. вісник*. – 2002. – Т. 6, № 2/3. – С. 52–55.

10. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна [та ін.] // *Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії*. – Вид. 4-те, випр. і доп. – К. : ПП ВМБ, 2008. – 80 с.

*Л.М. Цьома*

**ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ АДИПОНЕКТИНА КРОВИ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И БЕЗ НАРУШЕНИЯ**

Обследованы 118 больных гипертонической болезнью (ГБ) в возрасте от 28 до 69 лет, из них 58 имели нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и 60 – без НТГ. Установлены чёткие проявления дефицита адипонектина у больных ГБ как с НТГ, так и без НТГ. Дефицит адипонектина ассоциировался в целом с выраженностью метаболических нарушений и степенью сердечно-сосудистого риска. С учётом данных положительных антидиабетических, антиатерогенных, антигипертензивных эффектов адипонектина сделан вывод, что выявленный дефицит этого адипокина может играть важную патогенетическую роль в развитии и прогрессировании как гипертонической болезни, так и метаболического синдрома и нарушения толерантности к глюкозе.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, нарушение толерантности к глюкозе, адипонектин, абдоминальное ожирение, метаболический синдром.

*L.N. Tsioma*

**RELATIONSHIP OF BLOOD ADIPONECTIN LEVELS WITH PECULIARITIES IN THE COURSE OF HYPERTENSIVE DISEASE IN PATIENTS WITH AND WITHOUT DISTURBANCES IN GLUCOSE TOLERANCE**

The examination involved 118 patients with hypertensive disease (HD) aged 28–69, 58 cases being with and 60 without glucose tolerance disturbance (GTD). Clear manifestations of adiponectin deficiency were revealed in HD patients with and without GTD. On the whole, adiponectin deficiency in the examined patients was associated with intensity of metabolic disturbances and degree of cardiovascular risk. With regard of positive antidiabetogenic, antiatherogenic and antihypertensive effects of adiponectin, the deficiency of this adipokine, found in the work, can play an important pathogenetic role in the development and progress of both HD and metabolic syndrome as well as GTD.

**Key words:** hypertensive disease, glucose tolerance disturbance, adiponectin, abdominal obesity, metabolic syndrome.

*Поступила 17.05.11*



УДК 616.248+616.12-008.331.11-092

*П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, В.Ю. Делєвська*

*Харківський національний медичний університет*

## **ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Вивчення сполучення бронхіальної астми та артеріальної гіпертензії може сприяти розкриттю механізмів їх формування і розробці патогенетично обґрунтованої терапії. Ключову роль у розвитку цих хвороб відіграють гіпоксія, оксидативний стрес і запалення, тому в їх лікуванні виправдано призначення антигіпертензивних препаратів, які не тільки знижують артеріальний тиск, але й володіють антиоксидантним ефектом, зменшують ступінь запалення, агрегацію тромбоцитів, легеневу гіпертензію, не мають прокашльового ефекту, негативного впливу на тонус дрібних бронхів і не взаємодіють з бронхолітиками. Можливо, на роль таких препаратів можуть претендувати блокатори АТ1-рецепторів і донатори NO.

**Ключові слова:** *ендотеліальна дисфункція, бронхіальна астма, оксид азоту, артеріальна гіпертензія.*

На сьогоднішній день однією з найскладніших проблем, з якою зустрічаються лікарі, є сукупність хвороб. При цьому нозологічна синтропія залишається дуже важливою для наукової та практичної медицини, оскільки вивчення проявів сполученої патології різних систем організму може сприяти розкриттю загальних механізмів формування хвороб і розробці патогенетично обґрунтованої терапії. Це особливо актуально стосовно широко розповсюджених і соціально значущих захворювань і станів, до яких відносяться бронхіальна астма (БА) і гіпертонічна хвороба (ГХ) [1–3].

За даними ВООЗ, БА – друга по поширеності після хронічної обструктивної хвороби легень патологія дихальної системи у людини. Поширеність її в різних країнах світу коливається від 1 до 18 % [4, 5]. Відмінною рисою сьогоденного дня є зростання кількості хворих на БА у середньому віці. Якщо раніше перші прояви хвороби найчастіше виникали у віці до 20 років, то в останні роки відмічається значний відсоток цього захворювання у віці після 40 років [6–8].

Спеціальних епідеміологічних досліджень в Україні не проводили вже більше 25 років, але орієнтовно поширеність БА становить близько 5–6 %. Високою є зустрічальність БА, сполученої з захворюваннями серцево-судинної системи, зокрема, артері-

альною гіпертензією (АГ, 30,0–85,8 %) [9, 10]. Але дотепер залишаються невідомими механізми, що визначають зміну серцево-судинної системи у хворих на БА [11].

Серед клінічно значущих аспектів серцево-судинної патології при БА виділяють патогенетичні взаємозв'язки (формування пульмональної гіпертензії), синдром взаємного обтяження, особливості клінічної течії (атипічний перебіг ішемічної хвороби серця без стенокардії, тобто коронарна хвороба залишається «у тіні»).

Механізми кардіотоксичності при БА охоплюють генетичну схильність, хронічне запалення й вплив медіаторів алергії, хронічну гіпоксію, фармакологічні аспекти (кардіотоксичність  $\beta_2$ -агоністів і глюкокортикостероїдів (ГКС), метаболічні порушення гомеостазу (гіпокаліємію, гіпокальціємію, гіперліпідемію, гіперглікемію, оксидативний стрес, інтоксикацію).

Передбачається, що гіпоксія у хворих на БА може підвищувати артеріальний тиск (АТ) через негативні впливи на функцію ендотелію. Відомо, що гіпоксія є однією з найголовніших причин активації процесів вільнорадикального й перекисного окиснення й розвитку оксидативного стресу, що, передусім, є сполучною ланкою між БА й АГ поряд з дисфункцією ендотелію. У механізмі розвитку дисфункції ендотелію при АГ з

© П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, В.Ю. Делєвська, 2011

БА лежать гемодинамічний і оксидативний стреси, що ушкоджують ендотеліоцити й руйнують систему оксиду азоту [3, 12].

В основі оксидативного стресу лежить надлишкова продукція активних форм кисню (АФК) і недостатність антиоксидантного захисту через порушення балансу оксиданти – антиоксиданти. Неконтрольована генерація АФК і їхніх похідних викликає ушкодження білків, нуклеїнових кислот, ферментів, біомембран і викликає безліч процесів, що сприяють розвитку запальних змін у легенях. Продукти окиснення ушкоджують фіброласти, знижують активність сурфактанту, стимулюють утворення тромбоксану, підвищують проникність епітелію, погіршують рухливість вії, порушують реплікацію ендотеліальних клітин і ангиогенез легеневої тканини та індукують апоптоз [8].

Активізація вільнорадикальних процесів при АГ та БА веде до порушення синтезу простагландинів, окиснення катехоламінів, сприяє порушенню регуляції АТ, зменшенню синтезу ендогенного NO і інактивізації NO ліпідними радикалами. В результаті знижується ендотелійзалежна вазодилатація, зменшується ефективність багатьох класів гіпотензивних препаратів, тому що вони реалізують свою фармакологічну активність через систему ендогенного NO [1, 5].

Одним з основних біохімічних маркерів дисфункції ендотелію є дефіцит NO. На сьогодні відомо, що молекула NO має широкий спектр біорегуляторної дії й викликає такі фундаментальні процеси в організмі, як вазодилатація, міжклітинна комунікація, нейротрансмісія. Оксид азоту виконує функцію неспецифічного захисту організму проти бактерій, вірусів, ракових клітин або сприяє високоактивним вільним радикалам в потенціюванні розвитку ряду патологічних процесів [2, 11]. В організмі NO утворюється з амінокислоти L-аргініну під дією стереоспецифічних ферментів NO-синтез [7, 13, 14].

Конститутивна здатність епітеліоцитів бронхів і альвеол секретувати NO була підтверджена численними дослідженнями [7, 13, 15–17].

Доведено, що NO бере участь у забезпеченні синхронного руху війок у верхніх дихальних шляхах [7]. Крім того, високий рівень NO у порожнині носа, вірогідно, забезпечує протимікробний захист. Підвищення рівня NO у видихуваному повітрі залежить від наявності запальних змін у бронхах, які впливають на активність NO-синтезу. На

сьогодні NO визнаний достовірним маркером запалення при БА. Є роботи, де показано, що у людей, які страждають на БА, також підвищений вміст NO у видихуваному повітрі [18–20].

Епітеліальні клітини бронхів, вірогідно, є основними джерелами підвищеного вмісту NO при астмі. Додаткові докази цього з'явилися після дослідження біоптатів дихальних шляхів у хворих на БА, що виявили збільшення активності індукцйбельної NO-синтази під впливом цитокінів, а також ендотоксинів і ліпополісахаридів [7, 21].

На сьогодні відомо більше ста цитокінів, які традиційно розділяють на кілька груп [1, 5, 22, 23]. Експерименти з культуральними легеневиими макрофагами й гладкими клітинами показали, що індукцйбельна NO-синтаза утворюється у відповідь на  $\gamma$ -інтерферон, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) й ліпополісахариди [2, 6, 24].

Деякі автори [17] вважають, що кожний крок трансендотеліальної міграції нейтрофілів регулюється стимулюючими концентраціями ФНП- $\alpha$ . В результаті відбувається, з одного боку, їхня мобілізація й посилення захисних властивостей, з іншого – ушкодження самих клітин і навколишніх тканин [16, 25].

У ряді робіт показано, що у вогнищі запалення може накопичуватися продукт часткового відновлення кисню – супероксид, що інактивує вазоактивну дію NO [9]. NO і супероксидний аніон піддаються швидкій взаємодії з утворенням пероксинітриту, що ушкоджує клітини [26].

Пероксинітрит – це сильнодіючий оксидант, здатний ушкоджувати альвеолярний епітелій і легеневиий сурфактант [26, 27]. Він викликає руйнування білків і ліпідів мембран, ушкоджує ендотелій, збільшує агрегацію тромбоцитів, бере участь у процесах ендотоксемії. Його підвищене утворення відмічено при синдромі гострого ушкодження легенів [19].

Вважається, що в основі ушкодження легенів лежить вплив NO і пероксинітриту на еластазу й інтерлейкін-8.

В ряді робіт показано, що, традиційно розглянутий як медіатор NO-токсичності, пероксинітрит може мати фізіологічну регуляторну дію й викликати судинну релаксацію через NO-опосередковане збільшення циклічного гуанозинмонофосфату в судинному ендотелії [6, 19, 26].

Є підстави припустити, що ендогенний NO може зменшувати ексудацію плазми в

просвіт бронхів [28]. Отже, збільшення вмісту NO у хворих на БА може перешкоджати ексудації рідини в просвіт дихальних шляхів, що знижує утворення харкотиння та утруднює її відхаркування. Препарат Ті-вортін (як донатор NO) широко використовується при лікуванні синдрому дихальних розладів у хворих на БА, а також на інші захворювання, що супроводжуються легеневою АГ. Терапевтична дія NO заснована на розширенні легених судин, зменшенні легеневого судинного опору, збільшенні легеневого кровотоку, за рахунок чого поліпшуються газообмін, оксигенація легень [4].

Збільшення вмісту NO у видихуваному повітрі корелює з легеним запаленням і прохідністю дихальних шляхів, тому визначення NO рекомендується для оцінки інтенсивності запалення. Разом з тим високі концентрації NO можуть збільшувати накопичення проміжних токсичних радикалів, які підтримують запальний процес у дихальних шляхах.

Поки немає переконливих даних, що свідчать про ефективність тівортину при БА, але встановлений його позитивний вплив на функцію зовнішнього подиху при синдромі дихальних розладів і легеневої гіпертензії.

Крім запуску прозапальних цитокінів при БА, виявлено підвищення концентрації матриксної металопротеїнази-1 і -9 (ММП-1 і ММП-9, колагеназа і желатиназа В) у бронхоальвеолярному змиві й харкотинні [22, 29]. Активність ММП-9 у значній мірі визначає дія трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ). Роль ТФР- $\beta_1$  та ендотеліального фактора росту при БА активно вивчається [26]. ТФР- $\beta_1$  необхідний для нормального відновлення тканини при ушкодженні, однак при його надлишку розвивається фіброз [30], особливо в умовах підвищення ММП-9. ТФР- $\beta_1$  здатний залежно від концентрації гнітити або підсилювати проліферацію мезенхімальних клітин, збільшує синтез білків екстрацелюлярного матриксу (фібронектину, колагенів I, III), а також протеогліканів і знижує – протеїназ. ТФР- $\beta_1$  сприяє перетворенню фібробластів у міофібробласти за рахунок фактора росту сполучної тканини, збільшує утворення секреторного імуноглобуліну [12, 31]. Крім того, дія ТФР- $\beta_1$  відбувається в умовах впливу на нього системи Smad. У дослідженнях при ХОЗЛ були виявлені порушення в системі Smad, особливо інгібуючого протеїну – Smad-7, що може бути відповідальним за локальне посилення ефектів ТФР- $\beta_1$ , навіть якщо його

концентрація знижена в порівнянні з такою у здорових осіб [7].

Останнім часом увага дослідників зосереджена на з'ясуванні ролі регуляторних Т-клітин у розвитку різних імунопатологічних процесів. Накопичуються дані щодо регуляції ними інфекційних, аутоімунних і алергічних захворювань, БА та алерген-специфічної імунотерапії. Природні регуляторні Т-клітини (nTreg) розглядаються як основні імунорегуляторні клітини, здатні до супресії опосередкованих Th1- і Th2-лімфоцитами варіантів імунної відповіді. Найбільш повно обґрунтована наявність регуляторних функцій у субпопуляції CD4 Т-клітин, що експресують  $\alpha$ -ланцюг рецептора інтерлейкіну-2 (CD25) [6]. Теоретично природні регуляторні Т-клітини можуть впливати на розвиток алергічних захворювань і БА на різних стадіях, таких як алергічна сенсibiliзація, гіперчутливість дихальних шляхів, персистенція проявів захворювання, прогресування алергічного запалення, ремоделювання дихальних шляхів. Однак недостатньо відомо про роль nTreg-клітин при алергії та БА, а відомості про стан Т-регуляторної ланки імунної системи при різних рівнях контролю над БА в доступній літературі відсутні.

Як при гіпоксії, так і при БА спостерігається збільшення вироблення катехоламінів, що призводить до включення в патогенез ниркової ланки формування гіпертонії, до підвищення активності юктагломерулярного апарату, гіперпродукції реніну й ангіотензину II, і нирковий механізм формування АГ при БА швидко стає домінуючим. Є незначна кількість робіт як експериментального, так і клінічного характеру, в яких повідомляється про істотну роль компонентів ренін-ангіотензинової системи в патогенезі серцево-судинних змін у хворих на БА.

Наявність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у тканині легень було продемонстровано в ряді досліджень. Слід зазначити, що, за деякими даними, у хворих на БА рівень АПФ у дихальних шляхах значно нижче, ніж у здорових осіб. У тому випадку, якщо хворий астмою одержує лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами, це призводить до збільшення концентрації АПФ у дихальних шляхах [9]. Нарешті, інгібітори АПФ збільшують продукцію NO в дихальних шляхах [27].

Під дією АПФ, що утворюється в легенях, ангіотензин I перетворюється в октапептид – ангіотензин II. Ангіотензин II є го-

ловним антагоністом NO, сприяє перетворенню NO в пероксинітрат. При значних порушеннях функції й структури ендотелію відбувається різка активізація ренін-ангіотензинової системи, що робить її ушкоджуючим агентом [10]. Цей напрямок дії ренін-ангіотензинової системи збільшується внаслідок тісного зв'язку ангіотензину II із симпатoadреналовою системою – створюється порочне коло: чим вище активність однієї системи, тим вище, відповідно, і іншої.

У великих дозах ангіотензин II сприяє виникненню оксидативного стресу, тому що він, по-перше, гнітить інактивацію нор-адреналіну легеньми, по-друге, збільшує активність НАД- і НАДФ-залежної оксидази й перетворює оксид азоту в супероксид азоту – один з основних окислювачів ліпопротеїнів низької щільності, по-третє, зменшує синтез NO, руйнуючи брадикінін – сильний стимулятор утворення NO, по-четверте, стимулює окиснення ліпопротеїнів низької щільності макрофагами. Крім того, він стимулює секрецію альдостерону, а в більших концентраціях збільшує секрецію антидіуретичного гормону (підвищення реабсорбції натрію й води, гіперволемія) і викликає симпатичну активацію. Всі ці ефекти сприяють розвитку гіпертензії [12, 32].

Нещодавні дослідження дисфункції ендотелію при АГ дозволяють припустити, що кардіоваскулярні ефекти блокаторів ангіотензинових рецепторів також можуть бути пов'язані з модуляцією ендотелію й впливом на продукцію NO. Отримані експериментальні дані й результати окремих клінічних досліджень досить суперечливі [11, 25, 33]. Можливо, на тлі блокади АТ1-рецепторів збільшується ендотелійзалежний синтез і вивільнення NO, що сприяє вазодилатації, зменшенню агрегації тромбоцитів і зниженню проліферації клітин.

Виникає принципове питання: чи захищає сучасна фармакотерапія від ефектів гіперпродукції прозапальних цитокінів, оксидативного стресу й дисфункції ендотелію при БА у сполученні з ГХ в достатній мірі? На жаль, виявляється, що, частково усуваючи їхню дію через антизапальні й бронхорозширюючі ефекти, вона додає нові, посилюючі кардіотоксичні механізми.

Препаратами першого вибору при БА вважаються  $\beta_2$ -агоністи як короткої, так і пролонгованої дії. Їхня кардіотоксичність продемонстрована в ряді прикладів: синтез АТФ мітохондріями кардіоміоцитів знижується в результаті дії фенотеролу й тербута-

ліну (на 50 %), при цьому збільшується пероксидація фосфоліпідів [9]. У високих дозах вони активно стимулюють  $\beta_1$ -адренорецептори серця, обумовлюючи тахікардію, що набуває гемодинамічно невідповідний, патологічний характер. Одночасно передозування  $\beta_2$ -агоністів, поряд з підвищеним викидом катехоламінів при приступі БА, збільшує гіпоксію міокарда внаслідок значного збільшення споживання кисню міокардом.  $\beta_2$ -індукована легенева вазодилатація, у тому числі й у відділах легень з низьким співвідношенням вентиляція/перфузія, погіршує даний показник і призводить до наростання гіпоксемії. Разом з тим аналогічна стимуляція  $\beta_2$ -агоністами рецепторів у кісткових м'язах збільшує споживання ними кисню, викликає збільшення гіпоксемії й утому дихальної мускулатури [13, 30, 34–36].

Черговим негативним фактором застоювання  $\beta_2$ -агоністів є гіпокаліємія у зв'язку з їхнім прямим впливом на міокард і кісткову мускулатуру. Потенціювати гіпокаліємію й аритмогенез може також комплексне лікування діуретиками, теофілінами та системними глюкокортикостероїдами [37]. Глюкокортикостероїди є найбільш ефективними протизапальними препаратами в терапії БА і відповідно до національних і міжнародних документів віднесені до препаратів першої лінії при всіх формах персистоючої БА [38]. Але, незважаючи на те, що глюкокортикостероїди є високоефективними препаратами, ризик розвитку побічних ефектів і важких ускладнень дуже високий.

Зокрема, виявлений посилюючий вплив на рівні електролітів крові й тканин з боку глюкокортикостероїдів внаслідок затримки натрію, а також виведення калію й кальцію з організму, що збільшує АГ. Крім цього, глюкокортикостероїди знижують синтез NO за рахунок гноблення NO-синтази. Тому при тривалому застосуванні бажано максимально можливе зниження їхньої дози [4].

Досить небезпечними для серця є теофіліни, їх низький терапевтичний індекс допускає навіть при незначному передозуванні можливість розвитку аритмій, тремору й коронарної недостатності за механізмом дії «злоскісного коронаролітика», особливо у віці старше 60 років.

Таким чином, ключову роль у розвитку й прогресуванні як бронхіальної астми, так і артеріальної гіпертензії грають гіпоксія, оксидативний стрес і запалення. Стандарти терапії, що застосовуються, не враховують

її впливи на функцію ендотелію, оксидативний стрес, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему і наявність взаємообтяжуючих можливих побічних реакцій з боку серцево-судинної системи у разі коморбідності, хоча реальна ситуація вимагає уваги до цієї проблеми в кожного другого-третього пацієнта з поразкою органів дихання. Не викликає сумніву, що в лікуванні артеріальної гіпертензії при бронхіальній астмі виправдано призначення антигіпертензивних препаратів, які повинні не тільки ефективно знижувати артеріальний тиск, але й справляти антиоксидантний ефект, можливо, побічно зменшувати ступінь си-

стемної запальної реакції. Крім того, використовуваний гіпотензивний препарат повинен зменшувати легенеvu гіпертензію, знижувати агрегацію тромбоцитів, він не повинен мати прокашльовий ефект і негативно впливати на тонус дрібних і середніх бронхів і, отже, бронхіальну прохідність, а також взаємодіяти із бронхолітичними препаратами. Таким чином, цілеспрямоване виявлення коморбідності й пошук препаратів, що впливають на загальні етапи патогенезу, дозволили б вчасно рекомендувати фармакологічний захист міокарда для продовження якісного життя даної категорії хворих.

### Список літератури

1. Тюренков И. Н. Вещества с эндотелиопротективными свойствами – новое направление в создании сердечно-сосудистых средств / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков // Материалы 8 съезда кардиологов Южного Федерального округа «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями – новые подходы и перспективы». – Ростов-на-Дону, 2009. – С. 198–199.
2. Морфофункциональные параметры сердца, состояние почек и качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / М. Е. Стаценко, Д. А. Иванова, О. Е. Спорова, С. В. Беленкова // Рос. кардиол. журн. – 2008. – № 5 (73). – С. 9–13.
3. Воронков А. В. Изучение «L-аргининового парадокса» для оценки эндотелиальной функции в норме и патологии / А. В. Воронков, А. И. Робертус, И. Н. Тюренков // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 3 (27). – С. 54–58.
4. Гамазина М. В. Клиническая эффективность реабилитационных программ у больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 / М. В. Гамазина. – М., 2009. – 25 с.
5. Клестер Е. Б. Хроническая обструктивная болезнь легких в ассоциации с сопутствующими болезнями системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой системы. Особенности клиники, течения, оптимизация комплексного лечения : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.43 / Е. Б. Клестер. – М., 2010. – 64 с.
6. Калмыкова А. В. Вариабельность синусового ритма сердца при бронхиальной астме / А. В. Калмыкова, Т. Ф. Миронова, В. А. Мионов // Клиническая медицина. – 2007. – № 6. – С. 28–31.
7. Barnes P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 3546–3556.
8. Polymorphisms in the transforming growth factor-beta-1 gene and the risk of asthma: A meta-analysis / Y. Zhang, J. Zhang, J. Huang [et al.] // Respiriology. – 2010. – Vol. 15 (5). – P. 643–650.
9. Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и её взаимосвязь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы / И. Д. Дугарова, Э. Х. Анаев, Т. П. Оспельникова, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 57–61.
10. Angiogenesis: a potentially critical part of remodelling in chronic airway diseases / E. H. Walters, D. Reid, A. Soltani, C. Ward // Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 118. – P. 128–137.
11. Иванова Д. А. Показатели кардиогемодинамики и тканевого обмена кислорода у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких / Д. А. Иванова, О. Е. Спорова // Матер. 67-й открытой научн.-практ. конф. молодых ученых и студентов с международным участием. – Волгоград, 2009. – С. 134–135.
12. Суворов А. В. Нарушения ритма сердца и проводимости у больных с хроническим легочным сердцем / А. В. Суворов, И. В. Конюхова, М. А. Суворов // Клиническая геронтология. – 2007. – № 7. – С. 9–12.
13. Пономарева Е. В. Эффективность комплексного применения препарата группы ипратропия бромид (атровента) и низкоинтенсивной лазерной терапии в лечении больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 / Е. В. Пономарева. – М., 2010. – 62 с.
14. Angiogenesis and lymphangiogenesis in bronchial asthma / A. Detoraki, F. Granata, S. Staibano [et al.] // Allergy. – 2010 Aug. – № 65 (8). – P. 946–958.
15. Основные методические приемы изучения эндотелиальной функции в эксперименте / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. И. Робертус [и др.] // Четвертая Всероссийская конф.

«Клиническая гемостезиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). – М., 2009. – С. 188–189.

16. Expression and activation of TGF-beta isoforms in acute allergen-induced remodelling in asthma / A. Torrego, M. Hew, T. Oates, M. Sukkar // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 307–313.

17. *Tuder R. M.* Vascular endothelial growth factor of the lung: friend or foe / R. M. Tuder, J. H. Yun // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 255–260.

18. Vascular remodelling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis / S. Siddiqui, A. Sutcliffe, A. Shikotra [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 813–819.

19. Induction of angiogenesis by airway smooth muscle from patients with asthma / D. E. Simcock, V. Kanabar, G. W. Clarke [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 460–468.

20. *Szeffler S. J.* Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomized controlled trial / S. J. Szeffler, H. Mitchell // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 1065–1072.

21. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS) / L. R. Harrold, M. K. Patterson, S. E. Andrade [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2007. – Vol. 16. – P. 620–626.

22. *Домбровська Ю. В.* Дисфункція ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу, ускладнені хронічною серцевою недостатністю: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Ю. В. Домбровська. – Вінниця, 2007. – 24 с.

23. Inflammatory markers in exhaled breath condensate in patients with asthma. Materials of the III International scientific conference «Traditional medicine: a current situation and perspectives of development» / I. Dugarova, E. Anaev, T. Ospel'nikova [et al.]. – Ulan-Ude, 2008. – P. 145.

24. Transforming growth factor-beta1 suppresses airway hyperresponsiveness in allergic airway disease / J. F. Alcorn, L. M. Rinaldi, E. F. Jaffe [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 974–982.

25. Th1- and Th2-dependent endothelial progenitor cell recruitment and angiogenic switch in asthma / K. Asosingh, S. Swaidani, M. Aronica, S. C. Erzurum // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 6482–6494.

26. *Петрова М. А.* Особенности течения и лечения бронхиальной астмы при сочетании с некоторыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы / М. А. Петрова, Л. И. Гулева, О. В. Лаврова // *Бронхиальная астма*. – СПб. : Норд. мед. изд-во, 2006. – 308 с.

27. *Явелов И. О.* Безопасности длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов. Взгляд кардиолога / И. О. Явелов // *Пульмонология*. – 2007. – № 1. – С. 112–116.

28. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Ч. 1. ХОБЛ и нарушение сердечно-сосудистой системы / А. Г. Чучалин // *Пульмонология*. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

29. Vascular endothelial growth factor overexpression in induced sputum of children with bronchial asthma / E. Hossny, H. El-Awady, S. Bakr, A. Labib // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 89–96.

30. *Iran J.* Effect of TGF $\beta$ 1 and TIMP2 on disease activity in asthma and COPD / J. Iran // *Allergy Asthma Immunol.* – 2010. – Vol. 9 (2). – P. 79–86.

31. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study / H. W. Kelly, M. L. Van Natta, R. A. Covar [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122. – P. 53–61.

32. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling / R. Leigh, W. Oyelusi, S. Wiehler [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 1238–1245.

33. Asthma. Quick asthma facts and the faces of asthma. Geneva: World Health Organization; 2010. <http://www.who.int/respiratory/asthma/en>

34. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis / J. A. Nagy, L. Benjamin, H. Zeng [et al.] // *Angiogenesis*. – 2008. – Vol. 11. – P. 109–119.

35. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes / B. A. Olenchock, G. G. Fonarow, W. Pan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – P. 295–300.

36. *Стаценко М. Е.* Сравнительное изучение применения  $\beta$ -адреноблокаторов у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / М. Е. Стаценко, Д. А. Иванова, О. Е. Спорова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* : матер. Рос. нац. конгресса кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы». – 2009. – Т. 8 (6). – С. 344–345.

37. Inflammatorische Zytokine im Atemkondensat und Serum bei Asthma bronchiale / E. Anaev, A. Chuchalin, I. Dugarova, T. Ospel'nikova // *Pneumologie*. – 2009. – Vol. 63. – Suppl. S. 32.

38. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis / R. Jaeschke, P. M. O'Byrne, F. Mejza [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 1009–1016.

*П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, В.Ю. Делевская*  
**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ  
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Изучение сочетанности бронхиальной астмы и артериальной гипертензии может способствовать раскрытию механизмов их формирования и разработке патогенетически обоснованной терапии. Ключевую роль в развитии этих заболеваний играют гипоксия, оксидативный стресс и воспаление. Поэтому в их лечении оправдано назначение антигипертензивных препаратов, которые не только снижают артериальное давление, но и обладают антиоксидантным эффектом, уменьшают степень воспаления, агрегацию тромбоцитов, лёгочную гипертензию, не имеют прокашлевого эффекта, отрицательного влияния на тонус мелких бронхов и не взаимодействуют с бронхолитиками. Возможно, на роль таких препаратов могут претендовать блокаторы АТ1-рецепторов и донаторы NO.

*Ключевые слова:* эндотелиальная дисфункция, бронхиальная астма, оксид азота, артериальная гипертензия.

*P.G. Kravchun, V.D. Babadzan, V.Yu. Delevska*  
**PATHOGENETIC PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH ARTERIAL  
HYPERTENSION**

The study of bronchial asthma and hypertension combination can lead to the discovering of the mechanisms their formation and development of pathogenetically based therapy. Hypoxia, oxidative stress and inflammation play the main role in the development of these diseases. Therefore their treatment should be based on the appointment of antihypertensive drugs, which not only reduce blood pressure, but also have an antioxidant effect, reduce inflammation, platelet aggregation, pulmonary hypertension, do not have neither tussive effect nor negative impact on the tonus of small bronchial tubes and do not interact with bronchodilators. Perhaps AT1-receptor blockers and NO-donators may pretend on the role of such medicine.

*Key words:* endothelial disfunction, bronchial asthma, NO, arterial hypertension.

*Поступила 19.05.11*

УДК 616.12-008.331.1-06:616.61-036.1]-07

*Я.Ю. Самбург, М.М. Кочуєва, О.М. Годлевська, О.А. Чучеліна*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

## **РОЛЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ І МЕТАБОЛІЗМУ КОЛАГЕНУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК**

Досліджено динаміку рівнів фосфору і кальцію сироватки крові та оксипроліну в сечі у 110 хворих на хронічну хворобу нирок I–IV стадії в залежності від наявності у них артеріальної гіпертензії. Відмічено, що порушення фосфорно-кальцієвого обміну супроводжує перебіг хронічної хвороби нирок і характеризується достовірним збільшенням рівней фосфору і паратиреоїдного гормону в крові і вільного оксипроліну в сечі при тенденції до зниження рівня кальцію в крові. Також встановлено, що при наявності артеріальної гіпертензії провідну роль в патогенезі хронічної хвороби нирок відіграють підвищення вмісту фосфору і паратиреоїдного гормону в крові і збільшення вільного оксипроліну в сечі хворих.

**Ключові слова:** *хронічна хвороба нирок, артеріальна гіпертензія, фосфорно-кальцієвий обмін, паратиреоїдний гормон.*

Артеріальна гіпертензія (АГ) розглядається як один з найважливіших факторів ризику прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). Серцево-судинні ускладнення є найчастішими причинами смерті даної категорії хворих. Серед інших важливих чинників прогресування ХХН слід зазначити гіперфосфатемію, порушення ліпідного обміну та ураження імунної системи [1, 2]. У хворих на ХХН частіше, ніж в загальній популяції, спостерігається порушення фосфорно-кальцієвого обміну, що значно погіршує стан хворого і сприяє розвитку серцевої недостатності. Відомо, що прогресування ХХН може сприяти появі АГ і маскувати симптоми основного захворювання [3–5]. Існує певний кореляційний зв'язок між стадією ХХН та наявністю і рівнем АГ [3], тому так важливо обрати адекватні методи терапевтичної корекції, які максимально уповільнять прогресування ХХН і зможуть віддалити час появи хронічної ниркової недостатності. До сьогодні залишається недостатньо висвітленим питання ролі АГ у формуванні порушень фосфорно-кальцієвого обміну, метаболізму колагену в прогресуванні ХХН [4].

Метою дослідження була оцінка ролі АГ у формуванні змін показників фосфорно-кальцієвого обміну і метаболізму колагену при ХХН різної етіології у додіалізних хворих.

**Матеріал і методи.** Обстежено 110 хворих на ХХН: гломерулонефрит (48 %), пієлонефрит (37 %), діабетичну нефропатію (15 %). Критеріями виключення із дослідження були хворі старше 60 років, жінки в менопаузі, пацієнти із супутньою соматичною патологією. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб, порівнянних за статтю і віком із групою спостереження. В залежності від наявності АГ хворі були розподілені на дві групи: 1-ша – 70 пацієнтів з АГ, 2-га – 40 пацієнтів з ХХН без наявності АГ. Рівень порушень толерантності до глюкози (ПТГ) визначали твердофазним імуноферментним методом з використанням наборів DSL-10-8000 ACTIVE I-PTH Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (США). Фосфор сироватки крові визначали біохімічним фотометричним методом, загальний кальцій сироватки крові – біохімічним фотометричним крезолфталеїновим методом наборами «Human» (ФРН). Загальну, вільну та зв'язану фракції оксипроліну в сечі визначали методом П.Н. Шараєва в модифікації Л.А. Утевської [5]. Отримані дані статистично обробили. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Показники фосфорно-кальцієвого обміну і метаболізму колагену при ХХН на фоні АГ наведені в табл. 1.

© Я.Ю Самбург, М.М. Кочуєва, О.М. Годлевська, О.А. Чучеліна, 2011



Таблиця 1. Показники фосфорно-кальцієвого обміну і рівень оксипроліну у хворих на хронічну хворобу нирок залежно від наявності АГ ( $M \pm m$ )

Показник	Хворі		Контроль
	с АГ (n=70)	без АГ (n=40)	
Р, ммоль/л	1,55±0,07; p<0,05	1,25±0,06; p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	1,33±0,05
Са, ммоль/л	2,19±0,05; p<0,05	2,390±0,065; p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	2,31±0,10
ПТГ, пг/мл	222,02±55,87; p<0,01	60,55±12,18; p>0,05; p <sub>1</sub> <0,01	33,48±12,34
Оксипролін, мг/добу			
загальний	37,08±3,59; p<0,05	28,99±3,09; p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	26,80±2,50
зв'язаний	30,37±3,04; p>0,05	33,97±4,41; p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	22,65±2,80
вільний	5,75±0,60; p<0,001	3,92±0,59; p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05	2,30±0,30

Примітки: 1. ПТГ – порушення толерантності до глюкози.

2. p – по відношенню до контролю; p<sub>1</sub> – між групами хворих.

У хворих на ХХН без АГ спостерігається збільшення фракцій оксипроліну: вільної – на 49,3 % (p<0,05), зв'язаної – на 70,4 % (p<0,05) відносно групи контролю. Виявлено зниження концентрації фосфору в сироватці крові на 6,1 % (p>0,05) і кальцію на 3,5 % (p>0,05). Рівень ПТГ був збільшений на 79,4 % (p>0,05).

У хворих на ХХН з АГ у порівнянні з групою контролю виявлено збільшення рівня фосфору на 16,5 % (p<0,05), ПТГ на 534,2 % (p<0,01), вільної фракції оксипроліну на 150,0 % (p<0,001), загального оксипроліну на 38,4 % (p<0,05). Рівень кальцію знизився на 5,2 % (p>0,05), а зв'язана фракція оксипроліну підвищилася на 33,9 % (p>0,05).

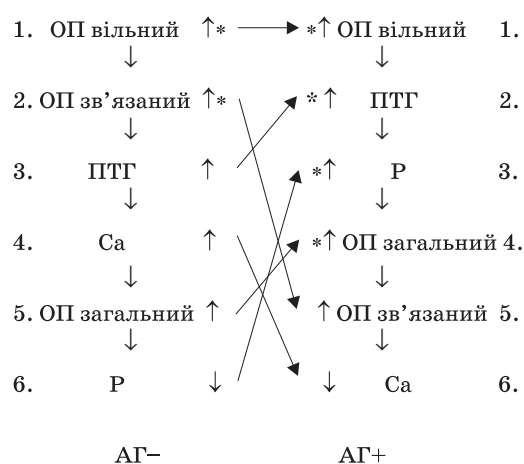
При порівнянні показників між досліджуваними групами відмічено достовірне збільшення вмісту фосфору на 24 % (p<0,05), ПТГ на 263,4 % (p<0,05), вільної фракції оксипроліну на 46,7 % (p<0,05) та зниження рівня кальцію на 9,4 % (p<0,05) в групі з АГ.

При оцінці ступеня відхилення фосфорно-кальцієвого обміну від нормативу у хворих з АГ відмічені значні порушення, що перевищують поріг значущості (t=2,72; p<0,01), а у хворих без АГ вони знаходяться в гомеостатичних межах (t = 1,33; p>0,05).

При розгляді рангових структур ступеня відхилення значень показників від нормативу (t-критерій) встановлено, що у хворих без АГ перший ранг зайняло підвищення вільного оксипроліну, а другий ранг – підвищення рівня зв'язаного оксипроліну (рисунок). У хворих на ХХН у поєднанні з АГ перші ранги зайняли підвищення вільної фракції оксипроліну, ПТГ і фосфору. Відмінність рангових місць вказує на те, що

у хворих без АГ визначається збалансоване підвищення зв'язаної фракції оксипроліну до його вільної фракції (8,71), що відрізняється від нормативу (9,87). У хворих з АГ відмічений дисбаланс указаних фракцій (5,24) у бік вільної фракції оксипроліну, що вказує на деструктивні процеси в сполучній тканині. У хворих без АГ спостерігалася гіпофосфатемія, яка зайняла останній ранг, у той час як у хворих з АГ встановлена гіперфосфатемія, роль якої в порушенні фосфорно-кальцієвого обміну стає ведучою (третій ранг). Подібна закономірність встановлена і для обміну кальцію. Названі факти вказують на те, що у хворих без АГ відмічається повна компенсація метаболізму фосфору та кальцію, а у хворих з АГ – їх декомпенсація.

Також був проведений аналіз розподілу хворих згідно з тяжкістю ХХН (табл. 2).



Відхилення від норми показників фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на хронічну хворобу нирок з АГ і без АГ.

↓ – зменшення, ↑ – збільшення, \* p<0,05.

Таблиця 2. Розподіл хворих згідно стадії хронічної хвороби нирок

Стадія захворювання	Хворі без АГ -		Хворі з АГ		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
I	24	60	20	28,57	<0,001
II	12	30	24	34,28	>0,05
III–V	4	10	26	37,15	<0,001
Всього	40	100	70	100	

Аналіз показав, що серед хворих з ХХН I ст. домінують пацієнти без АГ (60 %), що в 2,1 раза вище відсотка хворих з АГ. При ХХН II ст. більше відсоток хворих з АГ, при ХХН III–IV ст. також достовірно частіше (в 3,8 раза) виявлялася АГ.

Аналіз порушень показників фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ХХН з АГ виявив наступні зміни: гіперфосфатемію, гіпокальціємію і гіперпаратиреоїдемію з достовірним збільшенням концентрації в сечі вільної фракції оксипроліну, що свідчить на користь декомпенсації фосфорно-кальцієвого обміну та про перевагу процесів розпаду колагену над його синтезом [6–8].

В групі хворих на ХХН без АГ відмічено зростання вільної і зв'язаної фракцій оксипроліну та зниження вмісту фосфору на фоні гіперкальціємії при зростанні ПТГ і загального оксипроліну. Вказані зміни відзеркалюють процеси гіперкомпенсації фосфорно-кальцієвого обміну внаслідок ремоделювання кісткової тканини, яке сприяє підтримці на гомеостатичному рівні вмісту кальцію і фосфору [9, 10].

#### Список літератури

1. *Возианов А. Ф.* Всемирный день почки – 2008 в Украине / А. Ф. Возианов, А. И. Дядык, Л. А. Пыриг // *Здоров'я України.* – 2008. – № 6. – С. 50–51.
2. Cardiovascular disease in chronic kidney failure: the role of VDR activators / J. R. Wu-Wong, J. Tian, M. Nakane [et al.] // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 206–213.
3. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / L. H. Lindholm, H. Ibsen, B. Dahlöf [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1004–1010.
4. *Kestenbaum B.* Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease / B. Kestenbaum, V. Belozeroff // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 37, № 8. – P. 607–622.
5. *Шараев П. Н.* Определение свободного и связанного оксипролина в моче / П. Н. Шараев, Е. А. Ботникова, В. М. Иванов // *Лаб. дело.* – 1990. – № 12. – С. 23–25.
6. K/DOQI : National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46, № 4, Suppl. 1. – P. S1–S121.
7. *Young E. W.* Mineral metabolism and mortality in patients with chronic kidney disease / E. W. Young // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 14. – P. 13–21.
8. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology : Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1527–1560.
9. *Поворознюк В. В.* Реальна остеодистрофія / В. В. Поворознюк, Л. П. Мартинюк // *Здоров'я України.* – 2008. – № 18. – С. 24–26.

Отже, проведене дослідження показало, що АГ значною мірою потенціє порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ХХН.

#### Висновки

1. Ступінь порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на хронічну хворобу нирок прямо корелює з важкістю АГ, при цьому найбільшою мірою підвищується вміст фосфору, порушення толерантності до глюкози та вільний оксипролін в сечі при зниженні концентрації кальцію.

2. Процеси деструкції колагену за вмістом у сечі фракцій оксипроліну найбільш виражені у хворих на хронічну хворобу нирок з АГ.

3. Комплексна оцінка ступеня відхилення показників фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на хронічну хворобу нирок залежно від наявності у них АГ виявило формування різних типів компенсаторних механізмів: у хворих без АГ – гіперкомпенсацію фосфорно-кальцієвого обміну, а при АГ – його декомпенсацію.

10. Reichel H. Low-dose alfacalcidol controls secondary hyperparathyroidism in predialysis chronic kidney disease / H. Reichel // Nephron Clin. Pract. – 2010. – Vol. 114. – P. 268–276. – (Epub. 2010, Jan. 20).

*Я.Ю. Самбург, М.Н. Кочуева О.М. Годлевская, О.А. Чучелина*

**РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Исследована динамика уровней фосфора и кальция сыворотки крови и оксипролина в моче у 110 больных с хронической болезнью почек I–IV стадии в зависимости от наличия у них артериальной гипертензии. Отмечено, что нарушение фосфорно-кальциевого обмена сопровождается течением хронической болезни почек и характеризуется достоверным увеличением уровней фосфора и паратиреоидного гормона в крови и свободного оксипролина в моче при тенденции к снижению уровня кальция в крови. Также установлено, что при наличии артериальной гипертензии ведущую роль в патогенезе хронической болезни почек играют повышение содержания фосфора и паратиреоидного гормона в крови и увеличение свободного оксипролина в моче больных.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, фосфорно-кальциевый обмен, паратиреоидный гормон.

*Ya.Yu. Samburg, M.M. Kochueva, O.M. Godlevska, O.A. Chuchelina*

**ROLE OF HYPERTENSION IN THE FORMATION OF VIOLATIONS PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM AND COLLAGEN METABOLISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

We investigated the dynamics of the levels of phosphorus and calcium in blood serum and hydroxyproline in the urine of 110 patients with chronic kidney disease stage I–IV, depending on whether they have hypertension. It was noted that a violation of phosphorus-calcium metabolism during accompanies chronic kidney disease and is characterized by a significant increase in levels of phosphorus and parathyroid hormone in the blood and free hydroxyproline in urine downward trend in the level of calcium in the blood, also found that the presence of hypertension leading role in patogenesis of chronic disease of kidneys played by increasing phosphorus and parathyroid hormone in the blood and increase the free hydroxyproline in the urine of patients.

**Key words:** chronic disease of kidneys, arterial hypertension, phosphorus- calcium metabolic, parathyroid hormone.

*Поступила 07.06.11*

УДК 616.61:616.379-008.64-092:616.155.34:546.172.6-03

*Т.Д. Щербань*

*ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

## **АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗ І АГРЕГАЦІЯ НЕЙТРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ**

Досліджували особливості функціонального стану нейтрофілів хворих на діабетичну нефропатію (ДН). Показано, що агрегаційні властивості нейтрофілів у хворих на ДН підвищуються. Розвиток ДН супроводжувався порушенням функціонування системи NO-синтаз (NOS) у нейтрофілах – зниженням активності конститутивних NOS і підвищенням активності індукцибельної NOS. Використання комплексної терапії із застосуванням тівортину приводило до зниження агрегаційних властивостей нейтрофілів і активації системи NOS за рахунок зростання активності конститутивних NOS.

*Ключові слова:* діабетична нефропатія, нейтрофіли, агрегація, тівортин.

Основні фактори прогресування діабетичної нефропатії (ДН) – гіперглікемія, дисліпідемія, протеїнурія й порушення антиоксидантного захисту, впливають на морфофункціональний стан нирок і судин як безпосередньо, так і через лейкоцити крові, зокрема нейтрофіли [1, 2]. Нейтрофільна інфільтрація має принципове значення і на початкових стадіях ураження нирок, і на стадіях розвитку й прогресування склерозу. Нейтрофіли реалізують свої численні ефекти, вивільняючи комплекс різних агентів, які в певних умовах можуть приймати участь у захисних реакціях і в той же час ушкоджувати тканину нирки й порушувати її нормальну діяльність [3, 4]. Одним з таких агентів є оксид азоту (NO). У свою чергу, NO бере активну участь у регуляції процесів інфільтрації, активації й диференціації самих нейтрофілів у гломерулах [5, 6].

Роль і нейтрофілів, і NO при ДН досить суперечлива. Нейтрофіли, виконуючи захисні функції, можуть бути джерелом токсичних продуктів, таких як радикали кисню й лізосомальні ферменти, й медіаторів запалення, зокрема NO [5, 7]. Надлишок продукції NO може пошкоджувати клітини нирок, а блокада або недостатність синтезу NO призводить до посилення запальних процесів і прогресування захворювання [8–10]. Посилення синтезу NO в нейтрофільних клітинах у нормі має позитивне значення, оскільки в цьому випадку він діє як один з

основних ефекторів клітинного імунітету. NO синтезується з L-аргініну при участі NO-синтази (NOS), ферменту, що має три основні ізоформи: дві конститутивні (cNOS) – нейрональну (nNOS) і ендотеліальну (eNOS) – і одну індукцибельну (iNOS). Саме з iNOS пов'язують цитотоксичну й патолофізіологічну дію NO [5, 6].

Функціональний стан нейтрофілів і продукція ними NO у хворих на ДН вивчені недостатньо. Крім того, актуальним є пошук препаратів, здатних регулювати як NO-залежні механізми активації нейтрофілів, так і синтез NO цими клітинами. Одним з таких препаратів є Тівортин (L-аргініну гідрохлорид), сполука, що має виражені антиоксидантні властивості.

Метою роботи стало вивчення агрегаційних властивостей нейтрофілів і активності нейтрофільних NO-синтаз у хворих на ДН у динаміці лікування з використанням антиоксидантного препарату Тівортин.

**Матеріал і методи.** Було обстежено 60 хворих на ДН (48 хворих без порушення азотовидільної функції нирок і 12 хворих із протеїнурією), середній вік пацієнтів – (49 ± 7) років. Контрольну групу склали 14 практично здорових осіб відповідного віку. Функцію нирок оцінювали з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, яку обчислювали за формулою Кокрофта. Всі хворі отримували базову гіпотензивну терапію з використанням інгібітора АПФ (периндоприл у дозі 4 мг один раз на добу) в

© Т.Д. Щербань, 2011

комбінації з антагоністом кальцієвих каналів (амлодипін у дозі від 5 до 10 мг на добу), також лікування проводилось антагоністом рецепторів до ангіотензину II лосартаном у дозі від 25 до 50 мг на добу.

Разом з базовою терапією протягом двох тижнів хворі приймали внутрішньовенно крапельно тівортін («Юрія-Фарм», Україна), що містить 4,2 г L-аргініну гідрохлориду, з подальшим переходом на амбулаторний пероральний прийом протягом 6 тижнів тівортину аспартату по 5 мл (1,0 г препарату) 3 рази на добу.

Нейтрофіли виділяли з периферичної крові хворих і здорових осіб методом двоступінчастого центрифугування [11]. У дослідженні використовували суспензію нейтрофілів, що містила не менше 90 % живих клітин. Життєздатність клітин визначали шляхом забарвлення 0,1% -вим розчином трипанового синього. Нейтрофіли ( $1 \cdot 10^6$  клітин/мл) інкубували в середовищі 199 («Пан-Еко», Росія) з 10% -вим вмістом телячої ембріональної сироватки («Пан-Еко», Росія). Агрегацію нейтрофілів визначали за зміною світлової трансмісії з використанням індуктора агрегації пептиду FMLP (formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine), Sigma (США) [11]. Активність NOS у нейтрофілах досліджували за кількістю нітрит-аніону, який визначали в колориметричній реакції методом Гріна з використанням реактиву Грісса. Для визначення активності iNOS замість  $\text{CaCl}_2$  в інкубаційну суміш додавали EDTA. Активність eNOS розраховували як різницю між активностями загальної NOS і iNOS [9].

Отримані дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Зміна адгезивних характеристик є, очевидно, найбільш чутливою реакцією нейтрофілів як на вплив патогенних факторів, так і на застосування ліків. Переміщення нейтрофілів з периферичної крові в тканину нирки обумовлено їх захисною функцією, але разом з тим є важливим чинником розвитку ураження нирок [1, 4]. На жаль, більшість досліджень, що підтверджують активну участь нейтрофілів у патогенезі ураження нирок, виконано на експериментальних моделях нефритів, динаміка й механізми розвитку яких значно відрізняються від розвитку нефропатії у хворих на цукровий діабет (ЦД) [12]. У даному дослідженні адгезивну здатність нейтрофілів оцінювали, визначаючи агрегацію клітин у відповідь на стандартний активатор FMLP (рис. 1). У по-

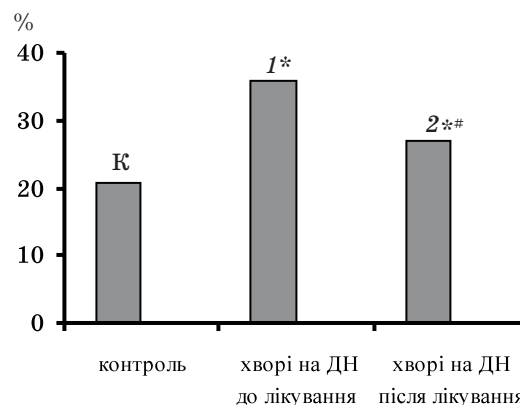


Рис. 1. Рівень агрегації нейтрофілів у хворих на діабетичну нефропатію до лікування (1) і після лікування (2), К – контроль.  $p < 0,05$ ; \*вірогідно у порівнянні з контролем; # у порівнянні з групою хворих до лікування

рівнянні з контролем у хворих на ДН відмічається достовірне підвищення кількості агрегованих нейтрофілів.

Не викликає сумніву той факт, що ключову роль у запуску й підтримці властивих ДН патологічних проявів грає підвищений рівень глюкози крові. Неферментативне глікозування білків, аутоокиснення глюкози, що призводить до підвищення рівня агресивних вільних радикалів, безпосередня глікозотоксичність запускають каскад реакцій з боку імунної, фібринолітичної та інших систем [1, 13]. При ДН патогенетичні функції нейтрофілів можуть також стимулюватися протеїнурією й уремією [1, 14]. Аналіз літературних даних показує, що зростання агрегаційних властивостей нейтрофілів у хворих на ДН відбувається внаслідок зміни функціонування рецепторного апарату цих клітин. Виявлені порушення, очевидно, є наслідком змін метаболізму нейтрофілів і структурно-функціональних перебудов їх мембран [7].

Посилення агрегаційної здатності нейтрофілів у хворих на ДН може бути пов'язано з розвитком оксидантного стресу й активацією системи цитокінів і адгезивних молекул. Останні викликають посилення взаємодії клітин різного типу, що сприяє їх локальному накопиченню, розвитку стази й тромбозу в судинах і може призводити до поліорганичних порушень. При обстеженні хворих на ЦД і зіставленні клінічної картини з даними лабораторних досліджень встановлено підвищення рівня молекул адгезії нейтрофілів до появи перших ознак нефропатії [14, 15]. Показано, що адгезія нейтрофілів активується при утворенні супероксидів і може пригнічуватися NO [4, 7]. Це

обумовлює використання тівортину для корекції агрегаційних властивостей нейтрофілів. Як показали результати нашого дослідження, лікування хворих на ДН із застосуванням тівортину привело до незначного, але достовірного зниження агрегаційної здатності нейтрофілів (рис. 1).

Як відомо, активність NOS і рівень NO можуть істотно зростати в гостру стадію захворювання [5, 8]. Дані про значення цих агентів в умовах хронічної патології найчастіше неоднорідні й досить суперечливі. Аналіз результатів нашого дослідження, виконаного на нейтрофілах хворих на ДН, виявив істотне зниження активності NOS у цих клітинах порівняно з контрольною групою (рис. 2). Зокрема, загальна активність NOS склала ( $35,7 \pm 3,7$ ) пмоль/мг білка у хв у хворих на ДН і ( $85,6 \pm 9,1$ ) пмоль/мг білка у хв у контрольній групі. Можна припустити, що хронізація патологічного процесу в нирках призводить до виснаження системи NOS.

пмоль/мг білка/хв

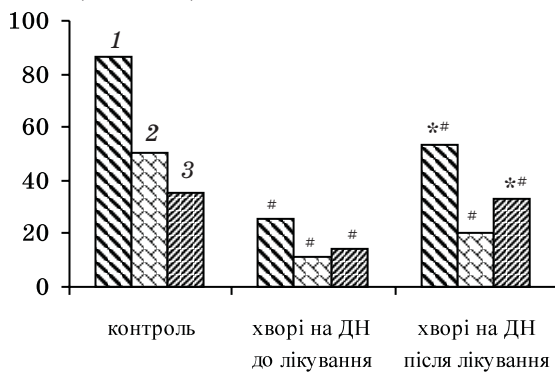


Рис. 2. Активність NO-синтаз в нейтрофілах хворих на ДН:

1 – загальна NOS; 2 – iNOS; 3 – cNOS (достовірність та сама, що і на рис. 1)

Слід зазначити, що, як правило, при патологічних станах активність різних ізоформ NOS змінюється не односпрямовано, а самі зміни не завжди приводять до однозначних наслідків. Так, nNOS і eNOS залучені в процеси ниркової гемодинаміки, а їх дисфункція може викликати інтрагломерулярну гіпертонію [5, 8]. У той же час iNOS синтезується лише після стимуляції медіаторами запалення і є потужним модулятором його прогресування. Показано, що висока тубулоінтерстиційна експресія iNOS у хворих з патологією нирок прямо співвідноситься зі ступенем лімфогістіоцитарної інфільтрації стромы й ураження каналців, а також з рівнем продукції цитокінів у цих тканинах [5]. При цьому активність eNOS

при гломерулонефритах зворотно корелювала зі ступенем ушкодження клубочків. Слід зазначити, що активність eNOS у клубочках нирок хворих з нефритами зменшується, а інгібітор iNOS L-NG-аргінинметилефір знижує вміст NO в тканинах нирки й сечі, але не пригнічує активність cNOS, а іноді навіть її підсилює [5].

Як показали результати даного дослідження, використання комплексної терапії на тлі недостовірного зменшення активності iNOS приводило до підвищення активності як загальної NOS, так і cNOS. Отже, визначене нами підвищення активності загальної NOS під впливом терапії з використанням тівортину може відбуватися в основному завдяки зростаючій активності cNOS (рис. 2), інакше кажучи, має місце перерозподіл активностей у системі NOS зі зрушенням у бік cNOS.

Очевидно, ефект тівортину в першу чергу обумовлюється його антиоксидантними властивостями, оскільки серед численних факторів, які порушують функціонування системи NOS, принципове значення має запалення й оксидантний стрес, що виникає внаслідок нього.

Таким чином, у хворих на ДН змінюються агрегаційні властивості нейтрофілів і порушується функціонування системи NOS, що певною мірою обумовлює пошкоджувальну дію цих клітин. Як відомо, гломерулярні ураження, обумовлені акумуляцією нейтрофілів у клубочку, розвиваються переважно в результаті їх дегрануляції й вивільнення протеолітичних ферментів і вільних кисневих радикалів, що приводить до інактивації NO. Крім того, наведені дані вказують на доцільність використання в комплексному лікуванні хворих на ДН препаратів, що містять аргінін, зокрема тівортін.

## Висновки

1. У хворих на діабетичну нефропатію змінюється функціональний стан нейтрофілів, зокрема підвищуються їх агрегаційні властивості.

2. Розвиток діабетичної нефропатії супроводжується порушенням функціонування системи NOS у нейтрофілах – зниженням активності cNOS і підвищенням активності iNOS.

3. Використання комплексної терапії із застосуванням тівортину приводило до зниження агрегаційних властивостей нейтрофілів і активації системи NOS внаслідок зростання активності cNOS.

**Список літератури**

1. *Giunti S.* Mechanisms of diabetic nephropathy / S. Giunti, D. Barit, M. E. Cooper // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 519.
2. *Goldberg R. B.* Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications / R. B. Goldberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94 (9). – P. 3171–3182.
3. *Fardon N. J. M.* Abnormalities in primary granule exocytosis in neutrophils from type I diabetic patients with nephropathy / N. J. M. Fardon, R. Wilkinson, H. Th. Trevor // Clin. Science. – 2002. – Vol. 102. – P. 69–75.
4. *Sampson M. J.* Monocyte and neutrophil adhesion molecule expression during acute hyperglycemia and after antioxidant treatment in type 2 diabetes and control patients / M. J. Sampson, I. R. Davies, J. C. Brown // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 1, № 22 (7). – P. 1187–1193.
5. *Shelton J. L.* Inducible NO synthase (iNOS) in human neutrophils but not pulmonary microvascular endothelial cells (PMVEC) mediates septic protein leak in vitro / J. L. Shelton, L. Wang, G. Cepinskas // Microvasc. Res. – 2007. – Vol. 74, № 1. – P. 23–31.
6. *Patel J. D.* iNOS-mediated generation of reactive oxygen and nitrogen species by biomaterial-adherent neutrophils / J. D. Patel, T. Krupka, J. M. Anderson // J. Biomed. Mater. Res A. – 2007. – Vol. 80, № 2. – P. 381–390.
7. *Jablonski J.* The influence of human neutrophils on N-nitrosodimethylamine (NDMA) synthesis / J. Jablonski, E. Jablonska, J. Iwanowska // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 2006. – Vol. 28, № 1. – P. 93–102.
8. Inhibitory effect of *Panax notoginseng* on nitric oxide synthase, cyclo-oxygenase-2 and neutrophil functions / U. H. Jin, S. G. Park, S. J. Suh [et al.] // Phytother. Res. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 142–148.
9. *Selter M.* Wide spread tissue distribution and changes in activity of Ca<sup>2+</sup>-dependent NO-synthase / R. G. Knowles, S. Moncada // FEBS Lett. – 1991. – Vol. 291, № 1. – P. 145–149.
10. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
11. *Дуглас С. Д.* Исследование фагоцитоза в клинической практике; пер. с англ. / С. Д. Дуглас, П. Г. Куи. – М.: Медицина, 1983. – 112 с.
12. *Шулутко Б. И.* Нефропатии как сосудистая патология / Б. И. Шулутко // Нефрология. – 2003. – № 7 (4). – С. 21–28.
13. *Курумова К. О.* Факторы фиброза, эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек / К. О. Курумова // Междунар. эндокринолог. журн. – 2010. – № 8 (32). – С. 82–90.
14. *Sokur A.* Adhesion molecules in type 2 diabetes / A. Sokur // Przegł Lek. – 2005. – № 62 (4). – P. 234–237.
15. *Mastej K.* Neutrophil surface expression of adhesion molecule CD11b in patients with type 2 diabetes / K. Mastej, R. Adamiec // Przegł Lek. – 2009. – № 66 (5). – P. 228–232.

**Т.Д. Щербань****АКТИВНОСТЬ NO-СИНТАЗ И АГРЕГАЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ**

Исследовали особенности функционального состояния нейтрофилов больных диабетической нефропатией (ДН). Показано, что агрегационные свойства нейтрофилов у больных ДН повышаются. Развитие ДН сопровождается нарушением функционирования системы NO-синтаз (NOS) в нейтрофилах – снижением активности конститутивных NOS и повышением активности индуцибельной NOS. Использование комплексной терапии с применением тивортин приводило к снижению агрегационных свойств нейтрофилов и активации системы NOS за счёт возрастания активности конститутивных NOS.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, нейтрофилы, агрегация, тивортин.

**T.D. Scherban****ACTIVITY OF NITRIC OXIDE SYNTHASE AND AGGREGATION OF NEUTROPHILS AT PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

Particularities of functional state of neutrophils in patients with diabetic nephropathy (DN) were examined. Have been defined the activity of nitric oxide synthase (NOS) in neutrophils and their aggregation. The development DN was accompanied with the breach of the system NOS in neutrophils – a reduction of constitutive NOS activity and increasing of inducible NOS activity. Complex treatment with using tivortin brought about reduction aggregation properties of neutrophils and activation NOS system to account increasing constitutive NOS activity.

**Key words:** diabetic nephropathy, neutrophils, nitric oxide synthase, aggregation, tivortin.

Поступила 26.05.11

## ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.379-008.64:616.61-005[-07-053.6

*Г.С. Сенаторова, К.Г. Муратова\*, Т.В. Лутай\***Харківський національний медичний університет**\*Харківська обласна дитяча клінічна лікарня***ДОСЛІДЖЕННЯ РЕНАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ,  
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ**

Проведено зіставлення доплерографічних показників ренальної гемодинаміки у дітей з різною тривалістю цукрового діабету 1-го типу. Запропоновані доплерографічні критерії діагностики діабетичної нефропатії.

**Ключові слова:** діти, цукровий діабет, діабетична нефропатія.

Діабетична нефропатія (ДН) – одне з найбільш загрозливих судинних ускладнень цукрового діабету, яке призводить до ранньої інвалідизації хворих і є однією з провідних причин розвитку хронічної ниркової недостатності.

Дитячими ендокринологами і нефрологами постійно проводиться пошук оптимальних діагностичних критеріїв початкових проявів діабетичного ураження нирок. Останнім часом розроблені й залучені до клінічної практики високоінформативні методи діагностики цього ускладнення: визначення швидкості клубочкової фільтрації, функціонального ниркового резерву, добової мікроальбумінурії [1]. Але у зв'язку зі значною поширеністю ДН саме раннє виявлення її є вкрай актуальним, і діагностичного алгоритму вже недостатньо.

Науковцями доведений стійкий взаємозв'язок між тривалістю цукрового діабету (ЦД) і розвитком ДН. Ризик розвитку і прогресування ДН залежить від віку дебюта ЦД. Значно частіше і швидше ДН розвивається у пацієнтів з початком ЦД у пубертатному віці і становить 44–45 %, знижується при дебюті ЦД після 20 років до 30–35 % і не перевищує декількох відсотків при дебюті захворювання у дорослих [2].

За останні 50 років смертність від патології нирок серед хворих на ЦД збільшилась більш ніж у 2 рази. За даними [3], кінцева

стадія ДН – діабетичний нефросклероз – розвивається у 30–50 % хворих на ЦД 1-го типу. Поява мікроальбумінурії у хворого на ЦД 1-го типу свідчить, що вірогідність розвитку у нього ДН у найближчі 10 років складає майже 80 %. За даними дослідження NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 37 % пацієнтів із ЦД і 26 % із АГ мають хронічну хворобу нирок. Первинна профілактика уражень нирок при ЦД полягає в активному виявленні маркерів, що свідчать про розвиток хронічної хвороби нирок [4].

Метою роботи було удосконалення діагностики і профілактики ураження нирок у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, на підставі вивчення показників ниркової гемодинаміки методом доплерографії [5]. Гемодинаміку в паренхімі нирок оцінювали за допомогою доплерівського картування і енергетичного доплера. Методом імпульсної доплерометрії на рівні магістральної ниркової артерії, сегментарних, міждолевих, аркуатних артерій проведена кількісна оцінка ниркового кровотоку з систолічної (максимальної), середньої, діастолічної і мінімальної швидкості кровотоку, показників периферичної судинної резистентності: пульсаційного індексу (PI), індексу резистентності (RI) [6, 7].

**Матеріал і методи.** Було обстежено 50 дітей (31 дівчинка і 19 хлопчиків), хворих на



ЦД 1-го типу. В залежності від давності перебігу захворювання хворі розподілені на три групи: 1-ша – з ЦД тривалістю 1–2 роки, 2-га – 2–5 років, 3-тя – більше 5 років від дебюту захворювання. Усім обстежуваним встановлено діагноз: ЦД 1-го типу у важкій формі, глікемічний контроль з високим ризиком, лише один пацієнт з субоптимальним глікемічним контролем.

**Результати та їх обговорення.** Пацієнтам 1-ї групи проведена доплерографія судин нирок. Отримані дані наведені в табл. 1.

Мінімальні діастолічні та середні швидкості кровотоку не мали відмінностей від нормативних значень. Безсудинна зона дорівнювала 5 мм з обох сторін, що розцінювалося як помірна підкапсульна ішемія [8].

Таблиця 1. Допплерографія судин нирок дітей з ЦД 1-го типу 1-ї групи (n=10)

Показник	Mean	Me	Min	Max	Lq (нижній квартиль)	Uq (верхній квартиль)	Нормативний показник
V <sub>max</sub> R1	0,80±0,13	0,85	0,60	1,00	0,68	0,87	0,759±0,019
V <sub>max</sub> R2	0,42±0,09	0,43	0,30	0,60	0,34	0,47	0,4140±0,0125
V <sub>max</sub> R3	0,24±0,08	0,21	0,16	0,36	0,17	0,33	0,2720±0,0084
V <sub>max</sub> L1	0,83±0,17	0,87	0,60	1,04	0,68	0,97	0,759±0,019
V <sub>max</sub> L2	0,38±0,08	0,39	0,25	0,54	0,32	0,42	0,4140±0,0125
V <sub>max</sub> L3	0,24±0,08	0,23	0,16	0,39	0,16	0,32	0,2720±0,0084
V <sub>min</sub> R1	0,27±0,07	0,26	0,13	0,37	0,22	0,35	0,2580±0,0075
V <sub>min</sub> R2	0,14±0,04	0,13	0,10	0,25	0,11	0,17	0,1550±0,0056
V <sub>min</sub> R3	0,09±0,04	0,08	0,04	0,17	0,05	0,12	0,1080±0,00378
V <sub>min</sub> L1	0,22±0,06	0,20	0,16	0,33	0,17	0,31	0,2580±0,0075
V <sub>min</sub> L2	0,17±0,08	0,16	0,08	0,39	0,13	0,20	0,1550±0,0056
V <sub>min</sub> L3	0,08±0,04	0,07	0,04	0,15	0,05	0,13	0,1080±0,00378
V <sub>mean</sub> R1	0,44±0,08	0,44	0,32	0,58	0,37	0,50	–
V <sub>mean</sub> R2	0,24±0,05	0,23	0,18	0,33	0,20	0,31	–
V <sub>mean</sub> R3	0,14±0,05	0,13	0,09	0,26	0,10	0,19	–
V <sub>mean</sub> L1	0,42±0,08	0,42	0,31	0,52	0,36	0,51	–
V <sub>mean</sub> L2	0,21±0,06	0,22	0,07	0,31	0,21	0,25	–
V <sub>mean</sub> L3	0,15±0,05	0,14	0,09	0,21	0,10	0,21	–
PIR1	1,21±0,30	1,07	0,96	1,88	1,03	1,47	1,203±0,021
PIR2	1,08±0,22	1,07	0,69	1,44	0,98	1,23	1,074±0,024
PIR3	1,04±0,28	1,07	0,65	1,39	0,74	1,37	0,9670±0,0038
PIL1	1,40±0,26	1,37	1,07	1,85	1,19	1,65	1,203±0,021
PIL2	1,08±0,17	1,07	0,75	1,32	0,95	1,23	1,074±0,024
PIL3	1,05±0,26	1,08	0,68	1,62	0,89	1,13	0,9670±0,0038
IRR1	0,69±0,12	0,66	0,57	1,00	0,63	0,71	0,6600±0,0096
IRR2	0,65±0,08	0,65	0,47	0,75	0,63	0,71	0,6280±0,0057
IRR3	0,61±0,08	0,61	0,47	0,75	0,54	0,69	0,5920±0,0064
IRL1	0,70±0,07	0,67	0,60	0,84	0,66	0,77	0,6600±0,0096
IRL2	0,64±0,08	0,63	0,53	0,81	0,57	0,69	0,6280±0,0057
IRL3	0,63±0,08	0,65	0,53	0,79	0,57	0,69	0,5920±0,0064
DpAR	6,90±1,67	6,70	5,00	10,00	5,70	7,20	–
DpAL	6,80±1,56	7,00	4,00	8,70	6,00	8,20	–
hR	5,00±1,74	5,00	3,00	7,90	3,70	6,70	–
hL	4,90±1,08	5,10	3,00	6,70	4,20	5,80	–

*Примітка.* R1 – магістральна ниркова артерія справа, L1 – зліва, R2 – сегментарні артерії справа, L2 – зліва, R3 – аркуатні артерії справа, L3 – зліва, DpAR – діаметр ниркової артерії справа, DpAL – зліва, hR – зона підкапсульної ішемії справа, hL – зліва.

Тут і в табл. 2 та 3.

Таблиця 2. Допплерографія судин нирок дітей з ЦД 1-го типу 2-ї групи (n=15)

Показник	Mean	Me	Min	Max	Lq (нижній квартіль)	Uq (верхній квартіль)	Нормативний показник
V <sub>max</sub> R1	0,85±0,14	0,84	0,57	1,07	0,73	1,01	0,7590±0,019
V <sub>max</sub> R2	0,47±0,11	0,44	0,31	0,73	0,41	0,50	0,4140±0,0125
V <sub>max</sub> R3	0,29±0,07	0,27	0,18	0,49	0,24	0,31	0,2720±0,0084
V <sub>max</sub> L1	0,79±0,16	0,82	0,50	1,14	0,66	0,87	0,759±0,019
V <sub>max</sub> L2	0,45±0,07	0,47	0,32	0,56	0,41	0,52	0,4140±0,0125
V <sub>max</sub> L3	0,28±0,08	0,26	0,16	0,46	0,23	0,33	0,2720±0,0084
V <sub>min</sub> R1	0,32±0,09	0,34	0,18	0,51	0,23	0,38	0,2580±0,0075
V <sub>min</sub> R2	0,17±0,07	0,19	0,05	0,32	0,10	0,22	0,1550±0,0056
V <sub>min</sub> R3	0,12±0,05	0,13	0,05	0,25	0,09	0,17	0,10800±0,00378
V <sub>min</sub> L1	0,25±0,04	0,25	0,16	0,32	0,23	0,29	0,2580±0,0075
V <sub>min</sub> L2	0,15±0,05	0,17	0,03	0,22	0,12	0,21	0,1550±0,0056
V <sub>min</sub> L3	0,18±0,20	0,15	0,05	0,9	0,10	0,18	0,10800±0,00378
V <sub>mean</sub> R1	0,46±0,11	0,48	0,22	0,64	0,37	0,55	–
V <sub>mean</sub> R2	0,27±0,07	0,25	0,15	0,44	0,23	0,31	–
V <sub>mean</sub> R3	0,19±0,05	0,18	0,11	0,33	0,16	0,21	–
V <sub>mean</sub> L1	0,41±0,07	0,42	0,26	0,53	0,38	0,50	–
V <sub>mean</sub> L2	0,25±0,04	0,26	0,18	0,34	0,21	0,29	–
V <sub>mean</sub> L3	0,22±0,1	0,19	0,11	0,90	0,15	0,22	–
PIR1	1,11±0,24	1,08	0,77	1,53	0,91	1,23	1,203±0,021
PIR2	1,08±0,36	0,97	0,56	1,61	0,76	1,51	1,074±0,024
PIR3	0,86±0,25	0,83	0,50	1,30	0,67	1,09	0,9670±0,0038
PIL1	1,31±0,35	1,17	0,84	1,99	1,06	1,68	1,203±0,021
PIL2	1,11±0,34	0,99	0,65	2,03	0,93	1,37	1,074±0,024
PIL3	0,99±0,32	0,88	0,72	1,87	0,79	0,99	0,9670±0,0038
IRR1	0,61±0,09	0,61	0,45	0,77	0,54	0,69	0,6600±0,0096
IRR2	0,59±0,12	0,59	0,41	0,79	0,50	0,73	0,6280±0,0057
IRR3	0,55±0,12	0,55	0,37	0,78	0,47	0,65	0,5920±0,0064
IRL1	0,64±0,11	0,66	0,45	0,83	0,56	0,70	0,6600±0,0096
IRL2	0,63±0,12	0,58	0,46	0,88	0,55	0,78	0,6280±0,0057
IRL3	0,59±0,12	0,57	0,49	1,00	0,52	0,61	0,5920±0,0064
DpAR	6,10±1,19	6,30	4,30	8,70	5,30	6,80	–
DpAL	6,40±1,43	6,40	4,30	10,00	5,70	7,50	–
hR	4,70±2,20	4,00	2,00	10,20	3,60	6,80	–
hL	5,20±2,70	4,30	2,00	12,00	3,60	5,60	–

У дітей 2-ї групи спостерігалось підвищення кінцево-діастолічної швидкості кровотоку на рівні магістральної ниркової артерії справа до 0,32 см/с, що може розглядатися як порушення венозного відтоку з нирки та зниження пульсаційного індексу на рівні аркуатних артерій справа до 0,86, що свідчить про дисфункцію ендотелію судини.

Дані доплерометрії судин нирок у дітей 3-ї групи наведені в табл. 3.

У дітей 3-ї групи спостерігалось підвищення пульсаційного індексу до 1,01±0,18 на рівні аркуатних артерій справа та зліва до 1,04±0,27 як компенсаторна реакція на підвищення судинної резистентності. Також у хворих цієї групи відмічалось підвищення індексу периферичного судинного опору на рівні сегментарних артерій зліва до 0,64±0,09 та на рівні аркуатних артерій

справа до 0,64±0,05 і зліва до 0,65±0,10, що може розглядатися як вазоконстрикція.

Проведено непараметричний кореляційний аналіз за допомогою критерію Манна-Уїтні між доплерівськими показниками кровотоку в судинах нирок між групами.

Виявлено достовірну різницю в таких показниках кровотоку між 1-ю та 2-ю групою обстежуваних (p≤0,5), як максимальна швидкість кровоплину в сегментарних артеріях лівої нирки V<sub>max</sub> L2 в 1-й групі 0,38±0,08 і 2-й 0,45±0,07 (p=0,0489), мінімальна швидкість в аркуатних артеріях зліва V<sub>min</sub> L3 в 1-й групі 0,08±0,04 і в 2-й групі 0,18±0,2 (p=0,0989), середня швидкість кровотоку в аркуатних артеріях правої нирки V<sub>mean</sub> R3 в 1-й групі 0,14±0,05 і в 2-й групі 0,19±0,05 (p=0,004). Така гемодинамічна картина характеризує явище гіперперфузії в паренхімі нирки.

Таблиця 3. Допплерографія судин нирок у дітей з ЦД 1-го типу 3-ї групи (n=18)

Показник	Mean	Me	Min	Max	Lq (нижній квартіль)	Uq (верхній квартіль)	Нормативний показник
V <sub>max</sub> R1	0,78±0,15	0,75	0,54	1,06	0,68	0,87	0,759±0,019
V <sub>max</sub> R2	0,42±0,08	0,43	0,30	0,55	0,34	0,50	0,4140±0,0125
V <sub>max</sub> R3	0,26±0,08	0,24	0,15	0,46	0,20	0,31	0,2720±0,0084
V <sub>max</sub> L1	0,77±0,12	0,77	0,55	1,04	0,72	0,81	0,759±0,019
V <sub>max</sub> L2	0,42±0,09	0,40	0,24	0,69	0,36	0,48	0,4140±0,0125
V <sub>max</sub> L3	0,25±0,07	0,25	0,15	0,43	0,19	0,29	0,2720±0,0084
V <sub>min</sub> R1	0,27±0,07	0,28	0,12	0,44	0,24	0,30	0,2580±0,0075
V <sub>min</sub> R2	0,16±0,04	0,16	0,07	0,25	0,12	0,18	0,1550±0,0056
V <sub>min</sub> R3	0,09±0,03	0,09	0,04	0,17	0,06	0,12	0,10800±0,00378
V <sub>min</sub> L1	0,24±0,07	0,23	0,13	0,40	0,21	0,28	0,2580±0,0075
V <sub>min</sub> L2	0,14±0,04	0,15	0,03	0,25	0,13	0,17	0,1550±0,0056
V <sub>min</sub> L3	0,08±0,03	0,08	0,04	0,17	0,06	0,09	0,10800±0,00378
V <sub>mean</sub> R1	0,45±0,02	0,46	0,28	0,62	0,38	0,50	–
V <sub>mean</sub> R2	0,28±0,05	0,26	0,16	0,37	0,21	0,29	–
V <sub>mean</sub> R3	0,16±0,05	0,15	0,08	0,28	0,14	0,21	–
V <sub>mean</sub> L1	0,43±0,07	0,42	0,28	0,63	0,39	0,45	–
V <sub>mean</sub> L2	0,26±0,05	0,26	0,15	0,42	0,23	0,29	–
V <sub>mean</sub> L3	0,16±0,04	0,16	0,10	0,27	0,13	0,18	–
PIR1	1,13±0,23	1,13	0,66	1,53	0,96	1,27	1,203±0,021
PIR2	1,02±0,17	1,03	0,76	1,38	0,87	1,11	1,074±0,024
PIR3	1,01±0,18	1,01	0,54	1,28	0,97	1,10	0,9670±0,0038
PIL1	1,25±0,22	1,17	0,91	1,58	1,07	1,48	1,2030±0,021
PIL2	1,08±0,21	1,07	0,74	1,54	0,94	1,20	1,074±0,024
PIL3	1,04±0,27	1,04	0,63	1,86	0,86	1,15	0,9670±0,0038
IRR1	0,65±0,08	0,65	0,45	0,83	0,59	0,71	0,6600±0,0096
IRR2	0,61±0,06	0,62	0,51	0,75	0,57	0,66	0,6280±0,0057
IRR3	0,64±0,05	0,64	0,50	0,75	0,62	0,68	0,5920±0,0064
IRL1	0,65±0,09	0,65	0,44	0,79	0,61	0,76	0,6600±0,0096
IRL2	0,64±0,09	0,64	0,51	0,90	0,60	0,68	0,6280±0,0057
IRL3	0,65±0,10	0,65	0,45	0,87	0,59	0,74	0,5920±0,0064
DpAR	6,60±1,22	6,60	4,60	9,00	6,10	7,60	–
DpAL	6,60±1,25	6,60	4,60	9,00	6,10	7,60	–
hR	5,30±2,89	5,40	1,00	10,90	3,60	6,90	–
hL	5,10±2,50	5,00	1,00	10,30	3,70	5,50	–

Виявлено достовірну різницю в таких показниках кровотоку в судинах нирок пацієнтів 2-ї і 3-ї груп, як мінімальна швидкість в аркуатних артеріях справа і зліва V<sub>min</sub> R3 в 2-й групі 0,13±0,05 і в 3-й 0,09±0,03 (p=0,037), V<sub>min</sub> L3 в 2-й групі 0,18±0,2 і в 3-й 0,08±0,03 (p=0,002), між індексами периферичного судинного опору на рівні аркуатних артерій справа і зліва і IRR3 у дітей 2-ї групи 0,55±0,12 і 3-ї 0,64±0,05 (p=0,01), IRL3 у дітей 2-ї групи 0,59±0,12 і 3-ї 0,65±0,1 (p=0,01). Отже, при перебігу ЦД більше 5 років спостерігається зменшення кровотоку в аркуатних артеріях і збільшення периферичного судинного опору на рівні дрібних судин нирки, що призводить до збільшення безсудинної зони в корковому шарі.

### Висновки

1. Допплерографія нирок є необхідним діагностичним алгоритмом у обстеженні та виявленні патологічних змін ренальної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет з першого року захворювання.

2. При більш тривалому перебігу цукрового діабету спостерігається зменшення кровотоку в артеріях 3-го порядку, що обумовлює збільшення зони підкапсульної ішемії в паренхімі нирки.

3. У дітей з тривалістю цукрового діабету 1-го типу більше 5 років відмічається достовірне підвищення індексу периферичного судинного опору на рівні дрібних артерій, що є еквівалентом вазоспазму, при тривалому явищі якого в сукупності зі зменшенням кровотоку формується нефросклероз.

**Список літератури**

1. *Макеева Н.І.* Ультразвукові зміни нирок при діабетичній нефропатії у дітей / Н. І. Макеева, Г. С. Сенаторова // Современная педиатрия. – 2009. – № 4/26. – С. 175–177.
2. *Шуцкая Ж.В.* Диабетическая нефропатия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения / Ж. В. Шуцкая // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 100–104.
3. *Будрейко Е.А.* Поражение почек при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков / Е. А. Будрейко // Здоровье Украины. – № 8/1. – С. 53–54.
4. *Дедов И.И.* Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакович. – М. : Универсум Паблшинг, 2000. – 240 с.
5. *Пермитина М.В.* Возможности ультразвукового метода исследования в выявлении диабетического поражения почек у детей и подростков / М. В. Пермитина, Ю. В. Белоусов // Рос. ультразвук. журн. «Эхография». – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 159–164.
6. *Сивоус Г.И.* Ультразвуковое исследование почечного кровотока у детей и подростков с диабетической нефропатией / Г. И. Сивоус, А. В. Труфанова, М. И. Пыков // Сахарный диабет. – 2003. – № 4. – С. 8–15.
7. *Детская ультразвуковая диагностика; под ред. М. И. Пыкова, К. В. Ватолина.* – М. : Изд. Дом Видар, 2001. – С. 170–220.
8. *Арутюнян В. М.* Диабетический гломерулосклероз / В. М. Арутюнян, Е. С. Микаелян, А. С. Багдасарян. – Ереван: Гитутюн НАМ РА, 2000. – 184 с.

*А.С. Сенаторова, Е.Г. Муратова, Т.В. Лутай*

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА**

Проведено сопоставление доплерографических показателей ренальной гемодинамики у детей с разной продолжительностью сахарного диабета 1-го типа. Предложены доплерографические критерии диагностики диабетической нефропатии.

**Ключевые слова:** *дети, сахарный диабет, диабетическая нефропатия.*

*A.S. Senatorova, K.G. Muratova, T.V. Lutaj*

**INVESTIGATION OF RENAL HAEMODYNAMICS IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1**

In the article the comparison of Doppler blood flow in the vessels of the kidneys in children with different duration of the diabetes mellitus type 1. Proposed the dopplerographic criteria for diagnosis of diabetic nephropathy.

**Key words:** *children, diabetes mellitus type1, diabetic nephropathy.*

*Поступила 24.03.11*

УДК 616-053.6-056.52-071.3

*Т.В. Чайченко**Харьковский национальный медицинский университет***ОСОБЕННОСТИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОГО СТАТУСА ПОДРОСТКОВ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА**

Проведена оценка антропометрических параметров 450 подростков Харьковского региона. Установлено, что увеличение жиротложения при наборе массы тела в популяции подростков происходит равномерно как в области туловища, так и в области конечностей. Для определения типа жирораспределения валидным показателем, не зависящим от индекса массы тела, является отношение окружности талии к росту, значение которого согласно международным и собственным данным более 0,45 свидетельствует об абдоминальном типе отложения жира. Доказано, что измерение суммарной кожной складки является простым для определения параметром, при значении которого менее 4 см и более 7 см следует говорить о достоверном снижении мышечного компонента массы тела подростка.

**Ключевые слова:** антропометрические параметры, композиция тела, абдоминальное жирораспределение, подростки.

Анализ антропометрических параметров является важным атрибутом оценки состояния здоровья детей любого возраста. Рекомендации относительно основных показателей разработаны как для конкретных регионов, так и для детской популяции в целом. Более того, в связи со значимостью влияния генетического фактора разрабатываются стандарты, в которых учитываются этноспецифические особенности структуры тела. Основными нормативными документами при проведении индивидуальных измерений являются рекомендации ВОЗ. Однако следует отметить, что эти рекомендации касаются лишь основных параметров, таких как рост и масса тела. Для детальной же оценки трофологического статуса ребёнка измерения роста, массы тела, расчёт индекса массы тела (ИМТ) являются обязательными, но не достаточными. Для определения характера жиротложения и детальной оценки пропорций тела необходимы дополнительное измерение его окружностей, расчёт соотношений, анализ толщины суммарной кожной складки. При определённых клинических ситуациях, таких как диагностирование высоких или низких значений ИМТ, характеристика компонентов жировой и мышечной массы приобретает существенную значимость.

Цель данного исследования – повышение качества выявления нарушений трофо-

логического статуса у подростков Харьковского региона

**Объект и методы.** Обследовано 450 подростков в возрасте от 10 до 18 лет, учащихся средних школ города Харькова. Среди обследованных 48 % мальчиков и 52 % девочек.

Измеряли рост, массу тела, окружности груди (ОГр), талии (ОТ), бёдер (ОБ), плеча в средней трети (ОП), бедра в средней трети (ОБед), голени в средней трети (ОГол). Оценивали кожную складку (КС) калипером в стандартных позициях: под лопаткой (КСЛ), над бицепсом (КСБ), над трицепсом (КСТ), в илеакальной области (КСИ) с последующим расчётом величины суммарной кожной складки (СКС). Характер структуры тела определяли согласно [1, 2], оценивали процент содержания жира в организме, тощую массу тела (ТМТ), жировую массу тела (ЖМТ). При характеристике мышечного компонента рассчитывали окружность мышц плеча (ОМП) согласно [3].

Обследованные подростки были разделены на группы относительно перцентильного (перц.) значения ИМТ с учётом стандартных отклонений (СО) от нормальных значений для данного пола и возраста согласно рекомендациям ВОЗ: показатель ИМТ < 25 перц. (-1-2 СО); ИМТ = 25-85 перц. ( $\pm 1$  СО), ИМТ = 85-97 перц. (+ 1-2 СО), ИМТ > 97 перц. (+ 2-3 СО), ИМТ > 97 перц. (+ >3 СО).

© Т.В. Чайченко, 2011

Полученные цифровые данные статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты антропометрического обследования и рассчитанных соотношений представлены в таблице.

оценивали отношение окружности плеча к росту, окружности бедра к росту, окружности голени к росту. Причём показатель роста был выбран в связи с его стабильностью. Выявлено прогрессивное увеличение окружностей груди, талии, бёдер в связи с увеличением показателя ИМТ, что свидетель-

*Антропометрические показатели и расчётные параметры у подростков г. Харькова ( $M \pm t$ )*

Параметр	< 25 перц. - 1-2 СО (n=35)	25-85 перц. ± 1 СО (n=69)	85-97 перц. ± 1-2 СО (n=153)	> 97 перц. + 2-3 СО (n=135)	> 97 перц. + > 3 СО (n=58)
Возраст, лет	13,69±0,21	13,66±0,10	13,72±0,62	14,07±0,25	14,85±0,46
% мальчиков	45,00±8,40	55,00±5,98	44,00±4,01	45,00±4,29	52,00±6,56
Масса, кг	37,50±0,97	50,18±0,88*	70,19±4,87*	90,37±2,41*	105,90±3,86*
Рост, м	1,53±0,01	1,64±0,01*	1,64±0,04	1,70±0,02	1,65±0,026
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	15,75±0,20	18,55±0,23*	25,32±0,85*	30,67±0,39*	38,52±0,09*
ОГр, см	66,77±0,67	75,71±0,76*	91,07±2,59*	102,90±1,47*	105,10±1,93
ОТ, см	58,61±0,42	65,79±0,60*	87,73±2,72*	102,50±1,57*	111,20±2,81*
ОБ, см	76,76±0,93	83,31±0,76*	95,73±2,62*	106,50±1,35*	112,10±3,47*
ОТ/ОБ, см	0,76±0,01	0,79±0,01	0,91±0,02	0,97±0,02	1,01±0,03
ОТ/рост	0,380±0,003	0,40±0,03*	0,42±0,03*	0,530±0,027*	0,69±0,01*
ОП/рост	9,53±0,75	14,02±0,09*	17,80±0,28*	19,36±0,41	22,21±0,45*
ОБ/рост	25,22±0,29	27,23±0,15*	31,51±0,77*	36,35±0,92*	39,48±0,71*
ОГ/рост	18,81±0,20	18,82±0,10	22,82±0,55*	25,04±0,42	29,23±0,69*
СКС	36,07±1,96	44,60±1,99	70,50±2,36	82,20±1,04	92,90±1,91
% жира	23,27±0,70	26,08±0,56	31,91±0,42	10,91±0,39	14,55±0,79
ЖМТ, кг	8,88±0,38	13,13±0,39	18,64±0,46	9,62±0,47	14,48±1,36
ТМТ, кг	28,61±0,07	37,05±0,67	39,60±0,70	78,73±2,98	80,01±5,83
иЖМТ, кг/м <sup>2</sup>	3,69±0,13	4,87±0,14	6,68±0,17	3,280±0,157	5,90±0,40
иТМТ, кг/м <sup>2</sup>	12,06±0,16	13,67±0,15	14,12±0,16	27,470±0,357	32,43±0,695
ОМП, см	12,28±1,11	19,12±0,41	18,87±0,32	33,055±0,817	35,656±0,747
ОМП/ИМТ	0,770±0,008	1,03±0,02	0,91±0,01	1,071±0,022	0,912±0,017
ОМП/иТМТ	1,005±0,090	1,39±0,02	1,34±0,02	1,204±0,025	1,082±0,020

\*Разница с предыдущей группой достоверна,  $p < 0,05$ .

Из приведенных данных следует, что группы сбалансированы по полу и возрасту, а ИМТ достоверно увеличивается от группы к группе.

У детей со снижением ИМТ были снижены как показатели массы тела, так и роста. При этом у подростков с нормальной, избыточной массой тела и ожирением показатели роста достоверно не отличались.

Для определения композиции тела и характера жирораспределения использовали стандартные критерии и дополнительно

стует в пользу увеличенного жирораспределения в области туловища.

В связи с накоплением массы увеличивались также окружности конечностей (за исключением окружности голени при дефиците массы в сравнении с нормальной массой тела). Таким образом, можно было бы говорить о равномерном жирораспределении у всех обследованных подростков. Однако выявление абдоминального жирораспределения является существенным в связи с его доказанной ассоциированностью

с кардиоваскулярным риском у взрослого населения. При этом нормативы для взрослого населения несколько раз пересматривались, и на сегодняшний день согласно IDF-критериям для метаболического синдрома относительно окружности талии они составляют: > 104 см для мужчин и > 80 для женщин европеоидной расы [4], по соотношению ОТ/ОБ: > 0,95 для мужчин и > 0,8 для женщин [5]. Что касается детского населения, то универсальные нормативы до сих пор не разработаны, но для использования в клинической практике ВОЗ рекомендованы перцентильные значения для окружности талии [6]. Кроме того, предложено оценивать соотношения ОТ/ОБ, а также соотношение ОТ/рост [7, 8].

В ходе исследования установлено, что у подростков со сниженной, нормальной и избыточной массой тела одинаково информативными являются показатели ОТ, соотношения ОТ/ОБ и ОТ/рост, однако собственной степени «абдоминальности» при дальнейшем наборе массы (при сравнении групп + 2–3 СО и + > 3СО по ИМТ) более чётко отображается соотношением ОТ/рост, поскольку значительная достоверная разница между группами выявлена именно по данному показателю.

Вполне закономерно, что у подростков со сниженной массой тела снижаются процент содержания жира в организме и, соответственно, жировая масса тела. Для оценки реального соотношения мышечного и жирового компонента рассчитали соотношение ОМП к ИМТ и ИТМТ во всех группах. При этом интересным представляется факт достоверного снижения мышечной массы

как при снижении ИМТ, так и при его повышении, что проявляется не только в виде уменьшения окружности мышц плеча, но и соотношения окружности мышц плеча к ИМТ и ИТМТ.

Следует отметить, что величина суммарной кожной складки является показателем валидной оценки содержания жира в организме и может быть использована в качестве прогностического критерия, так как при значении показателя менее 4 см и более 7 см достоверно связана со снижением мышечного компонента массы тела подростков.

#### Выводы

1. Результаты измерения параметров, соответствующие ИМТ  $\pm$  1 СО, могут являться нормативом при оценке антропометрического статуса подростков Харьковского региона.

2. Увеличение жировоголожения при наборе массы тела в популяции подростков происходит равномерно как в области туловища, так и в области конечностей.

3. Для определения типа жирораспределения валидным показателем, не зависящим от ИМТ, является отношение ОТ/рост, значение которого согласно международным и собственным данным более 0,45 свидетельствует об абдоминальном типе отложения жира.

4. Как повышение, так и снижение ИМТ ассоциируется со снижением объёма мышечной массы у подростков.

5. Измерение суммарной кожной складки является простым для определения параметром, при значении которого менее 4 см и более 7 см следует думать о снижении мышечного компонента массы тела подростка.

#### Список литературы

1. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years / V. G. A. Durnin, J. Womersley // Br. J. Nutrition. – 1974. – Vol. 32. – P. 77–97.
2. Reilly J. J. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study / J. J. Reilly, J. Wilson, V. G. A. Durnin // Archives of Disease in Childhood. – 1995. – Vol. 73. – P. 305–310.
3. Луфт В. М. Трофологический статус: критерии оценки и диагностики нарушений питания / В. М. Луфт, А. В. Луфт. – СПб., 2010. – 74 с.
4. Alberti K. G. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Diabet Med. – 2006. – Vol. 23 (5). – P. 469–480.
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic, World Health Organization Technical Report Series. No. 894 / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2000.
6. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents / J. R. Fernandez, D. T. Redden, A. Pietrobelli, D. B. Allison // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 145 (4). – P. 439–444.

7. Waist-to-height ratio is correlated with height in US children and adolescents aged 2–18 years / D. J. Tybor, A. H. Lichtenstein, G. E. Dallal, Aviva Must // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2008. – Vol. 3 (3). – P. 148–151.

8. *Barclay L.* Waist-to-height ratio may predict cardiometabolic risk in normal-weight children *CME / L. Barclay, D. Lie // BMC Pediatr.* – 2010. – Vol. 10. – P. 73.

***Т.В. Чайченко***

**ОСОБЛИВОСТІ АНТРОПОМЕТРИЧНОГО СТАТУСУ ПІДЛІТКІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА**

Проведено оцінку антропометричних параметрів 450 підлітків Харківського регіону. Встановлено, що збільшення жировідкладення при наборі маси тіла в популяції підлітків відбувається рівномірно як в ділянці тулуба, так і кінцівок. Для визначення типу жиророзподілу валідним показником, не залежним від індексу маси тіла, є відношення обводу талії до росту, значення якого згідно з міжнародними та власними даними більше 0,45 свідчить про абдомінальний тип відкладення жиру. Доведено, що вимірювання сумарної шкірної складки є простим для визначення параметром, при значенні якого менше 4 см і більше 7 см слід говорити про достовірне зниження м'язового компонента маси тіла підлітка.

***Ключові слова:*** антропометричні параметри, композиція тіла, абдомінальний жиророзподіл, підлітки.

***T.V. Chaichenko***

**ANTHROPOMETRIC FEATURES OF ADOLESCENTS ACCORDING TO THE BODY MASS INDEX**

450 Kharkiv region adolescents' anthropometric parameters were analyzed. It was established fat distribution increasing both trunk and extremities in a population of adolescents during increasing BMI. Waist to height ratio more than 0.45 indicates abdominal fat predisposition in accordance with international and own data. Proved that the measurement of total skinfold is simple to define a parameter, a value which is less than 4 cm and more than 7 cm indicates decreasing of the muscle component of body in adolescents.

***Key words:*** anthropometric parameters, body composition, abdominal fat predisposition, adolescents.

*Поступила 31.05.11*



УДК 616.361./367-036.12-02:616.36-002.6-053.2-076-073.432.19-036

*З.В. Єлоєва*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

## **ВІРОГІДНІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А У ДІТЕЙ**

Проведено комплексне вивчення жовчі бактеріологічними, цитологічними, біофізичними та імунологічними методами у дітей з циклічним і ациклічним перебігом вірусного гепатиту А. Виявлена патогенетична роль холестазу у формуванні холецистохолангітів і холелітіазу в наслідках вірусного гепатиту А у дітей. Знаходження в жовчі факторів холестазу, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, протизапальної та літолітичної терапії.

**Ключові слова:** *наслідки вірусного гепатиту А, холестаза, літогенез.*

Найбільш вірогідним способом виявлення групи ризику щодо розвитку хронічної біліарної патології серед хворих на вірусний гепатит А (ВГА) є аналіз перебігу гострої фази захворювання. При циклічному перебігу ВГА спостерігається одужання без ускладнень, при зтяжненому або ациклічному – розвиток або посилення захворювань гепатобіліарної зони [1]. Другий варіант перебігу часто супроводжується значним холестазом [2].

Перспективним шляхом ранньої діагностики захворювання уявляється комплексне дослідження жовчі бактеріологічними, біофізичними, біохімічними, цитологічними та імунологічними методами.

Питання профілактики й корекції біліарних порушень у наслідках ВГА у дітей майже не розроблені, що пов'язано з труднощами ранньої діагностики. Відсутність чітких критеріїв прогнозування хронічної біліарної патології в наслідках ВГА стала підставою для проведення даної роботи.

Мета роботи – розробка критеріїв прогнозування біліарної патології в наслідках ВГА у дітей.

**Матеріал і методи.** Ехографічно верифіковані стан паренхіми печінки, жовчного міхура та жовчних протоків, а також кінетико-тонічний стан біліарної системи. Були використані бактеріологічні, цитологічні, біофізичні та імунологічні методи. Комплексне дослідження жовчі проводилось у 150 дітей віком 5–14 років з різними варіантами перебігу гострого вірусного гепатиту: 105 – з циклічним перебігом і 45 – з аци-

клічним. Контрольну групу склали 17 здорових дітей.

Статистична обробка проведена за допомогою параметричних і непараметричних методів у відповідності з типами розподілу величин (метод Фішера–Стьюдента, критерій інверсій і Вілкоксона–Манна–Уїтні, критерій Уайта). У всіх випадках математико-статистичної обробки результатів дослідження відзначалась вірогідність випадковості відмінностей. Якісні показники жовчі у дітей оцінювали в умовних одиницях.

**Результати та їх обговорення.** Рівень загального холестерину (зХС) був вище, ніж у контрольній групі, тільки у дітей з ациклічним, зтяжним перебігом ВГА; у дітей з циклічним перебігом – практично не відрізнявся від норми ( $p > 0,05$ ). Сумарні жовчні кислоти ( $cЖК_{B,C}$ , де В – міхурова порція, С – печінкова) при ациклічному перебігу нижче норми з більшим ступенем вірогідності у порівнянні з циклічним перебігом. Рівень фосфоліпідів ( $ФЛ_{B,C}$ ) при циклічному перебігу хвороби нижче за контрольні значення, що може свідчити про порушення синтетичної функції печінки; при ациклічному перебігу ця тенденція зберігається, але абсолютні значення  $ФЛ_{B,C}$  ще нижче, що пояснюється наявністю незначної резорбції фосфоліпідів запаленою стінкою жовчного міхура або жовчних протоків, тому що фосфоліпіди є частково розчинним у воді сполученням. Величина загального білірубину вірогідно менша за контрольні значення при обох варіантах перебігу. Щодо загальної молярної концентрації ( $ЗМК_{B,C}$ ), то

© З.В. Єлоєва, 2011

її значення вище від контрольних тільки при ациклічному зі значним холестазом перебігу ВГА, коли збільшення концентрації біохімічних компонентів жовчі переважає над її зменшенням внаслідок гепатоцитарної недостатності. При циклічному перебігу захворювання рівень IgA практично не відрізняється від контрольних значень, а при ациклічному, з переважанням холестазу, рівень IgA збільшений головним чином за рахунок секреторної фракції, що може бути місцевою імунною відповіддю на явища застою жовчі з наступним запаленням стінок жовчного міхура і жовчних протоків [3–5]. При ациклічному перебігу ВГА страждає також фагоцитарна ланка імунітету: зменшується активність і знижується інтенсивність фагоцитозу, обмежується фагоцитарний резерв, що свідчить про пригнічення неспецифічної резистентності.

При ациклічному перебігу захворювання відмічені: значний гетерогенний вміст жовчного міхура, щільний опад біля його стінок, пластівці жовчі й осередки кристалізації, розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків; кінетико-тонічний стан біліарної системи відзначався переважанням гіпокінезій у сполученні з гіпертонусом хоча б одного зі сфінктерів; форма жовчного міхура варіювала від правильної з незначними динамічними перегинами до різких поперечних або складних перегинів переважно у вихідному відділі. При циклічному перебігу хвороби зустрічався гомогенний вміст (рясний або незначний) у порожнині жовчного міхура, нещільний опад; гіпер- і гіпокінезії жовчного міхура мали місце однаково часто та супроводжувалися іноді дистоніями сфінктерів; переважала правильна форма жовчного міхура, іноді з динамічними перегинами і зрідка з поперечними

перегинами в ділянці тіла і дна. При затяжному перебігу ВГА фазовий склад жовчі ФСЖ<sub>В,С</sub> свідчить про неповну гетерогенність з переважанням кристалічних форм; механізм кристалізації ліпідів (МКЛ<sub>В,С</sub>) – аномальний. При мікроскопії у звичайному світлі спостерігаються осадові елементи в багатьох полях зору та велика кількість слизу. При фазово-контрастній мікроскопії виявляється велика кількість запальних елементів – дійсних лейкоцитів, переважно нейтрофілів, клітин епітелію (циліндричного дуоденального, міхурового та «сірничкового» протокового). При холестазі вірогідно частіше відзначається зростання патогенної флори (нативний чи з середовища накопичення) або масивне зростання умовно-патогенної флори. У сполученні з мікроскопічними даними це може бути пов'язано з гіпохолією, тому що агресивні жовчні кислоти бактерицидні та здатні руйнувати клітинні елементи [6, 7]. Що стосується коагуляційної реакції, то при ациклічному перебігу ВГА відзначалась позитивна проба. При циклічному перебігу хвороби ФСЖ<sub>В,С</sub> відрізнявся повною гетерогенністю з великою кількістю рідкокристалічних форм. МКЛ<sub>В,С</sub> переважно дендритний, близький до нормального. При мікроскопії у звичайному світлі зустрічалися лише поодинокі осадові елементи та небагато слизу. Фазово-контрастна мікроскопія не виявляла патологічної картини. При бактеріологічному дослідженні відзначалась лише незначна активація умовно-патогенної флори. Реакція коагуляції мала сумнівні результати.

Отже, ряд показників лабораторних і інструментальних методів дослідження можна використовувати як критерії прогнозування віддалених біліарних ускладнень ВГА у дітей (таблиця).

*Лабораторно-інструментальні критерії прогнозування порушень жовчоутворення і жовчовиділення при вірусному гепатиті А і його наслідків у дітей*

Критерії	Значення
Ехоскопічні, ум. од.:	
рясний гетерогенний вміст порожнини жовчного міхура і щільний пристінковий осад	>4,29±0,17
розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків	>4,29±0,17
погіршення скорочувальної функції жовчного міхура	>5,86±0,27
деформації жовчного міхура переважно у вихідному відділі та шийно-протокової зоні	>2,0
Біохімічні:	
дискразія (Д), ум. од.	
Д <sub>в</sub>	>6,84±0,71
Д <sub>с</sub>	>2,5±0,4
СЖК <sub>в</sub> , мм/л	<16,25±2,06
СЖК <sub>с</sub> , мм/л	<8,27±0,79
ФЛ <sub>в</sub> , ум. од.	<10,76±1,09
ФЛ <sub>с</sub> , ум. од.	<6,84±0,41
підвищення активності ЛФ у сироватці крові, Од	>18

Продовження таблиці

Критерії	Значення
Біофізичні, ум. од.:	
аномальний механізм кристалізації ліпідів жовчі	$>5,86 \pm 0,55$
позитивна реакція коагуляції жовчі	$>1,53 \pm 0,08$
Цитологічні, ум. од.:	
дискринія;	$>3,62 \pm 0,72$
запальні елементи в жовчі	$>1,11 \pm 0,1$
Бактеріологічні, ум. од.:	
умовно-патогенна флора у жовчі	$>1,20 \pm 0,11$
патогенна флора у жовчі	$>3,40 \pm 0,14$
Імунологічні:	
IgA в жовчі, г/л	$>0,84$
ФЧ, %	$>74$
ФІ, %	$>10$
ІЛ-1 $\beta$ у сироватці крові, нг/л	$>0,65$

Результати проведених досліджень свідчать про патогенетичну роль холестаза в формуванні дискінезій жовчовивідних шляхів, холецистохолангітів і холелітіазу в наслідках вірусного гепатиту А, особливо при ациклічному, затяжному перебігу гострої фази за-

хворювання у дітей підліткового віку, які мають спадкову схильність до гепатобіліарної патології. Виявлення чинників холестаза, запалення та літогенезу може бути показанням для призначення антихолестатичної, протизапальної та літолітичної терапії.

### Список літератури

1. *Майер К. Л.* Гепатит и последствия гепатита / К. Л. Майер. – М. : Гэотар-Медицина, 2004. – 720 с.
2. Опыт дифференциальной диагностики холестатических поражений печени / И. Д. Мансурова, С. О. Олимова, Ф. Х. Мансуров [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 10, № 5. – С. 83.
3. *Крамарев С. А.* Вирусные гепатиты у детей / А. С. Крамарев // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2005. – № 1. – С. 17–20.
4. *Учайкин В. Ф.* Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, Т. В. Чередниченко. – М. : Новая волна, 2003. – 432 с.
5. Сучасний стан проблеми вірусних гепатитів в Україні / А. Л. Гураль, В. Р. Шагінян, Т. А. Сергеева [та ін.] // Сімейна медицина. – 2006. – № 1. – С. 14–16.
6. *Кольман Я.* Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Г. Рем. – М. : Мир, 2000. – 469 с.
7. *Гулякова В. К.* Вирусный гепатит у детей: клинико-эпидемиологические и социальные аспекты / В. К. Гулякова // Рос. педиатр. журн. – 2005. – № 3. – С. 21–25.

### *З.В. Елоева*

#### ВЕРОЯТНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТДАЛЁННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ

Проведено комплексное изучение жёлчи бактериологическими, цитологическими, биофизическими, биохимическими и иммунологическими методами у детей с циклическим и ациклическим течением вирусного гепатита А. Выявлена патогенетическая роль холестаза в формировании холецистохолангитов и холелитиаза в исходе вирусного гепатита А у детей. Обнаружение в жёлчи факторов холестаза, воспаления и литогенеза является показанием для проведения антихолестатической, противовоспалительной и литолитической терапии.

**Ключевые слова:** *исходы вирусного гепатита А, холестаз, литогенез.*

### *Z.V. Yeloyeva*

#### PROBABILITY OF PROGNOSTICATION OF VIRAL HEPATITE A DISTANT OUTCOMES IN CHILDREN

Complex bacteriological, cytological, biophysical, biochemical and immunological bile studies of children who suffer from viral hepatitis A with cyclic and acyclic course have been carried. The pathogenetic role of cholestasis in the formation of cholecystocholangitis and cholelithiasis in the termination of viral hepatitis A in children are shown. The presence of cholestasis, lithogenesis and inflammation factors, revealed in bile, based the necessity of prescription of anticholestatic, anti-inflammatory and litholytic therapy.

**Key words:** *viral hepatitis A outcomes, cholestasis, lithogenesis.*

Поступила 18.11.10

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.921.5-036.22:351.774.7

*Т.А. Чумаченко, Л.А. Клещар\*, А.В. Советникова\*,  
В.И. Макарова, Н.Г. Цукор\**

*Харьковский национальный медицинский университет  
\*Харьковская городская санитарно-эпидемиологическая станция*

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В МЕГАПОЛИСЕ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ ГРИППА

Показана эффективность использования комплекса организационно-методических, профилактических и противоэпидемических мероприятий в сочетании с аналитическими приёмами для снижения заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в крупном мегаполисе в условиях пандемической циркуляции вирусов гриппа.

**Ключевые слова:** оперативный эпидемиологический анализ, организационно-методические мероприятия, мониторинг заболеваемости, эпидемический порог.

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют собой серьёзную проблему здравоохранения, оказывают негативное влияние на здоровье населения, экономику страны, вызывают нежелательные медицинские, психологические, социальные последствия [1]. В Украине ежегодно болеют гриппом и ОРВИ от 9 до 16 млн человек [2, 3]. Максимальные уровни заболеваемости регистрируются в Северном полушарии земного шара, где ежегодно в холодный период времени возникают эпидемии, интенсивность которых в разные годы может быть неодинаковой [3–5]. Учёными разных стран предлагается создание глобальной сети эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ, которая позволила бы своевременно распознать начало очередной эпидемии гриппа или пандемического распространения возбудителя [6–8].

В июне 2009 г. ВОЗ объявила пандемию гриппа, вызванную штаммом вируса А (H1N1). Случаи этого заболевания впервые были зарегистрированы в Мексике [5], инфекция распространилась на другие страны, в том числе страны Европейского региона и Украину. Эпидемический сезон 2009–

2010 гг. в Украине отличался тем, что эпидемия началась не с густонаселённых восточных областей, а с западных, население восточных областей было вовлечено в эпидемический процесс пандемического гриппа с конца октября 2009 г.

С учётом актуальности проблемы целью данной работы была оценка профилактических и противоэпидемических мероприятий в условиях циркуляции пандемического штамма вируса гриппа А (H1N1) в мегаполисе с высокой интенсивностью общения населения.

**Материал и методы.** Работа проведена в г. Харькове – крупном промышленном, научном и образовательном центре Украины, в котором высока доля среди населения организованной молодёжи (студентов), широко развиты транспортные связи, имеются значительное количество развлекательных учреждений (кинотеатры, театры, ночные клубы и т. п.) и других мест повышенного риска распространения инфекций с аэрозольным механизмом передачи.

В работе использованы информационно-статистические материалы Харьковской городской санитарно-эпидемиологической

© Т.А. Чумаченко, Л.А. Клещар, А.В. Советникова и др., 2011

станции, которые включали ежедневные данные компьютерного мониторинга случаев заболеваемости гриппом и ОРВИ за два эпидемических сезона: 2008–2009 и 2009–2010 гг., данные статистических талонов, результаты лабораторных исследований на выявление возбудителя респираторных инфекций и др. Ежедневный анализ проводился по возрастным и социальным группам, организованным коллективам, группировался по неделям года.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты эпидемиологического анализа показали, что в г. Харькове незначительный подъём заболеваемости гриппом и ОРВИ начался, как и в предыдущий сезон, на 37-й – 38-й неделе года и был менее выражен. Эпидемический порог в 3,5–4 раза превышал показатели зарегистрированной заболеваемости (рис. 1). Достоверное превышение показателей заболеваемости населения гриппом и ОРВИ по сравнению с сезоном 2008–2009 гг. наблюдалось начиная с 45-й недели года, интенсивный показатель зарегистрирован на уровне 21,2 на 10 тыс. населения в 2009–2010 гг. и 8,7 – в 2008–2009 гг. Эпидемический порог для этой недели составил 36,79 на 10 тыс. населения.

В эпидемический сезон 2009–2010 гг. максимальный уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ в г. Харькове был зарегистрирован на 52-й неделе года и составил 31,43 на 10 тыс. населения против 8,05 в эпидемический сезон 2008–2009 гг. Но и на 52-й неделе не наблюдалось превышения

эпидемического порога заболеваемости, уровень которого для этой недели составил 42,83 на 10 тыс. населения. Максимальный уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2008–2009 гг. был зарегистрирован на 10-й неделе года и составил 27,54 на 10 тыс. населения.

С учётом того, что дети школьного возраста обычно составляют основную группу риска заболеваемости гриппом и ОРВИ нами проведён сравнительный анализ заболеваемости этими инфекциями в период распространения пандемического штамма вируса гриппа А (H1N1), рис. 2. Установлено, что в этой возрастной и социальной группе было выявлено превышение показателей уровня эпидемического порога на 51-й и 52-й неделях года, заболеваемость гриппом и ОРВИ в это время была зарегистрирована на уровне 154,82 и 156,01 на 10 тыс. школьников соответственно. Эпидемический порог для 51-й и 52-й недель составил 72,11 и 84,62, а заболеваемость в сезон 2008–2009 гг. – 22,1 и 17,6 на 10 тыс. школьников соответственно. Таким образом, в отличие от предыдущего сезона подъём заболеваемости гриппом и ОРВИ в г. Харькове начался и достиг максимальных значений раньше, чем в предыдущий сезон. Превышение показателей эпидемического порога наблюдалось только среди школьников на 51-й и 52-й неделях года.

Анализ результатов вирусологических исследований смывов из носоглотки, бронхов и секционного материала показал, что в городе, наряду с циркуляцией пандемиче-

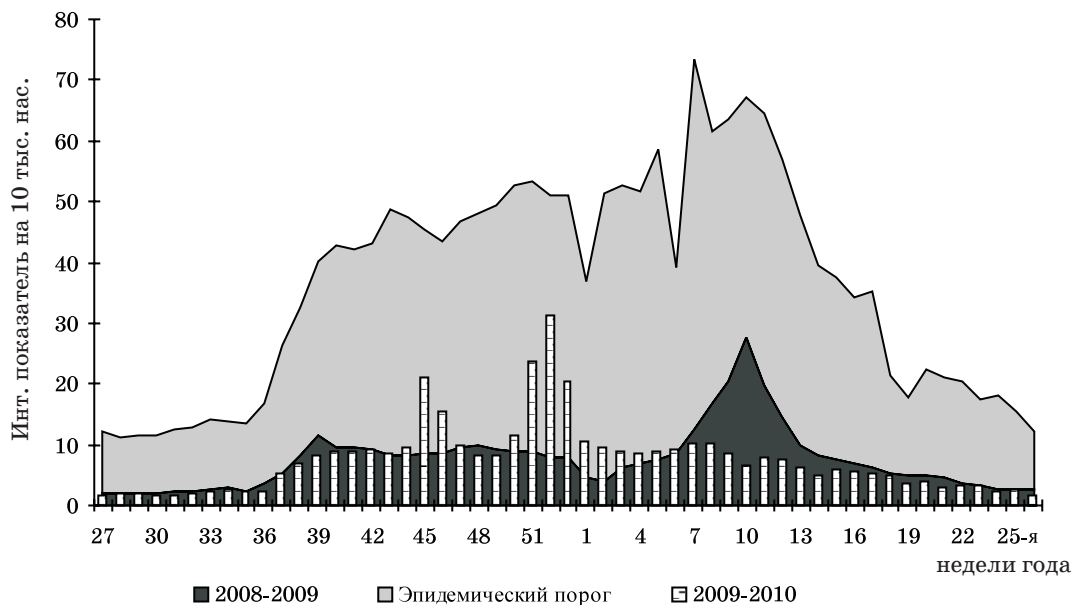


Рис. 1. Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ населения г. Харькова в эпидемические сезоны по неделям года

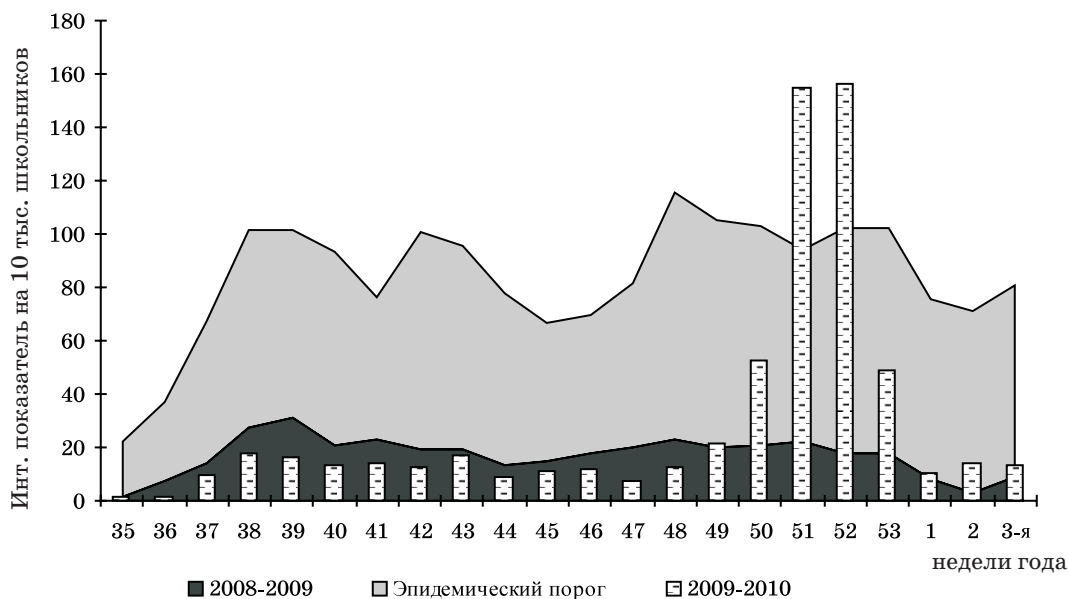


Рис. 2. Динаміка захворюваності грипом і ОРВИ середі школярів г. Харків за епідемічні сезони по тижням року (вересень-січень)

ского штамма вируса гриппа А (H1N1), отмечалась циркуляция сезонных штаммов вирусов гриппа А и В, аденовирусов, риносинцитиального вируса и др.

Следует отметить, что динамика эпидемического процесса гриппа и ОРВИ (рис. 1 и 2) не отражает естественного его течения. На протяжении всего предэпидемического и эпидемического периодов в Харькове проводились организационно-методические, профилактические и противоэпидемические мероприятия, которые оказали положительное влияние на количественные и качественные проявления эпидемического процесса гриппа и ОРВИ.

В предэпидемический период в Харькове был разработан комплексный план мероприятий по профилактике и борьбе с гриппом и ОРВИ, а также план проведения прививок против гриппа на эпидемический сезон 2009–2010 гг. В соответствии с планом к середине декабря 2009 г. было привито против сезонного гриппа более 4 тыс. человек, что привело к снижению заболеваемости гриппом в привитых коллективах. На этапе подготовки к эпидемии и пандемии санитарно-эпидемиологическая служба г. Харькова проводила строгий контроль готовности лечебно-профилактических, детских дошкольных учреждений, школ, предприятий к зимнему периоду. В детских дошкольных учреждениях, интернатах и школах проводилась С-витаминизация третьих блюд.

В октябре 2009 г., когда в Украине наблюдалось осложнение эпидемической

ситуации по гриппу и ОРВИ, в Харькове были введены ограничительные мероприятия: приостановлена работа учебных заведений всех уровней, включая высшие учебные заведения, ограничено проведение массовых мероприятий, приостановлена работа развлекательных учреждений, компьютерных залов и др. В этот период времени эпидемическая ситуация в городе ещё не вызывала беспокойства эпидемиологов. Но, учитывая ситуацию в других регионах страны и мира, значительную миграцию населения, циркуляцию нового штамма вируса гриппа А (H1N1), проводили ограничительные мероприятия, которые носили упреждающий характер.

В Харькове в течение последних лет успешно функционирует информационно-компьютерная система слежения за заболеваемостью гриппом и ОРВИ [9], что позволило проводить ежедневный мониторинг количества заболевших ОРВИ с учётом возрастной и социальной характеристики, а также еженедельный эпидемиологический анализ заболеваемости населения и отдельных его категорий гриппом и ОРВИ в сравнении со среднемноголетними показателями и параметрами эпидемических порогов. Оперативный эпидемиологический анализ позволил своевременно установить начало подъёма заболеваемости гриппом и ОРВИ в Харькове, а также наиболее уязвимые контингенты, подвергающиеся заражению респираторными вирусами. На основании результатов эпидемиологической диа-

гностики в декабре 2009 г. в городе были проведены дополнительные ограничительные мероприятия – приостановлен учебно-воспитательный процесс в школах с высоким уровнем заболеваемости гриппом и ОРВИ, в образовательных учреждениях культуры и спорта.

Особое внимание уделялось повышению профессиональной квалификации медицинских работников по выявлению больных на ранних стадиях заболевания, ознакомлению их с последними достижениями медицинской науки и опытом других стран по борьбе с гриппом и ОРВИ в условиях пандемии.

Эпидемиологическая диагностика также позволила выявить основные группы риска заболеваемости гриппом, вызванным пандемическим штаммом вируса. Оказалось, что наиболее тяжело это заболевание протекает у беременных женщин и взрослого населения молодого активного возраста. Именно среди этих контингентов наблюдалось быстрое развитие пневмоний, в ряде случаев сопровождающихся летальностью. Для обеспечения квалифицированной медицинской помощи и лечения больных гриппом и ОРВИ беременных женщин, а также для увеличения охвата квалифицированной и специализированной медицинской помощью больных с тяжёлыми формами болезни и осложнениями были перепрофилированы несколько соматических стационаров города. Консультативную помощь в этих лечебно-профилактических учреждениях оказывали опытные инфекционисты, работающие на кафедрах инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета и Харьковской медицинской академии последипломного образования.

В течение всего периода эпидемического риска под контролем санитарно-эпидемиологической службы был усилен противоэпидемический режим в Харьковском аэропорту, на авто- и железнодорожных вокзалах, таможенных пунктах, в метрополитене, другом общественном транспорте, на рынках, предприятиях торговли, общественного питания, на производстве. Был создан запас лекарственных препаратов, дезинфекционных средств и средств индивидуальной защиты медицинских работников и населения.

При инфекциях с аэрозольным механизмом передачи санитарно-гигиенические мероприятия играют вспомогательную роль, однако в условиях широкой цирку-

ляции респираторных вирусов ими пренебрегать не следует. Поэтому среди населения проводилась санитарно-просветительная и разъяснительная работа. Через средства массовой информации и подготовленные памятки и буклеты население предупреждали о необходимости соблюдения противоэпидемического режима и разъясняли правила профилактики гриппа и ОРВИ, правила поведения при появлении первых симптомов заболевания.

Для администраций организованных коллективов, учебных, культурных, спортивных и других учреждений были подготовлены письма, приказы и другие документы, касающиеся контроля эпидемической ситуации по гриппу и ОРВИ. Выполнение этих приказов и документов строго контролировалось санитарно-эпидемиологической службой города.

Для оперативного реагирования на возможные осложнения эпидемической ситуации и текущие проблемы в городской санитарно-эпидемиологической станции было организовано ежедневное дежурство специалистов санитарно-эпидемиологической службы на рабочих местах, в том числе в выходные и праздничные дни. С учётом зооантропонозной природы нового штамма вируса гриппа санитарно-эпидемиологическая служба тесно сотрудничала с ветеринарной, разрабатывая совместные документы и мероприятия по борьбе с гриппом.

Таким образом, доступные организационно-методические, профилактические и противоэпидемические мероприятия, проведённые в г. Харькове в период пандемии гриппа А (H1N1), способствовали ограничению эпидемического распространения вируса гриппа, которое наблюдалось на других территориях.

#### **Выводы**

1. Ежедневный мониторинг случаев заболеваний гриппом и ОРВИ и еженедельное сопоставление заболеваемости со среднесезонными показателями и параметрами эпидемических порогов позволяют своевременно установить начало эпидемического подъёма заболеваемости, выявить группы риска и проводить дополнительные противоэпидемические и профилактические мероприятия.

2. Вакцинация населения против гриппа способствует снижению заболеваемости этой инфекцией.

3. В условиях экономического кризиса, отсутствия собственного производства про-

тивогриппозных вакцин и невозможности достичь высокого охвата населения прививками против гриппа для снижения циркуляции вируса следует применять ограничительные, санитарно-гигиенические и дезинфекционные мероприятия.

4. Проведение всестороннего качественного эпидемиологического надзора, который включает комплексное использование аналитических приёмов и всех доступных организационно-методических, профилактических и противоэпидемических меро-

приятий, позволяет контролировать эпидемическую ситуацию по гриппу и ОРВИ.

5. Перспективным является создание лабораторной и научной базы для вирусологического и эпидемиологического контроля циркуляции респираторных вирусов, включая вирус гриппа, в разных регионах Украины.

6. Опыт работы Харьковской санитарно-эпидемиологической службы в сложных условиях пандемической циркуляции вирусов гриппа может быть внедрён на других территориях страны.

#### Список литературы

1. Гендон Ю. З. Пандемия гриппа: предположения и факты / Ю. З. Гендон // Журн. микробиологии. – 2008. – № 5. – С. 109–118.
2. Грип та його профілактика : навч. посібник / за ред. І. В. Дзюблик, В. П. Широбокова. – К., 2005. – 194 с.
3. Міроненко А. П. Особливості епідемічного процесу грипу в Україні та удосконалення епідеміологічного нагляду : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія» / А. П. Міроненко. – К., 2009. – 40 с.
4. Initial surveillance of 2009 influenza A(H1N1) pandemic in the European Economic Area, April – September 2009 / I. Devaux, P. Kreidl, P. Penttinen [et al.] // Eurosurveillance. – 2010. – Vol. 15. – Weekly issue 49. – P. 6–16.
5. Modeling of the influenza A (H1N1) v outbreak in Mexico City, April–May 2009, with control sanitary measures / G. Cruz-Pacheco, L. Duran, L. Esteva [et al.] // Eurosurveillance. Special Edition: Tracking the influenza H1N1 2009 pandemic. – May–October 2009. – P. 82–84.
6. Briand S. Review of influenza surveillance capacity at country level: results of a WHO inventory / S. Briand // Influenza and other respiratory viruses, May 2010. – Vol. 4. – Suppl. 2. – P. 6–7.
7. Zhang W. The global influenza surveillance network / W. Zhang // Influenza and other respiratory viruses, May 2010. – Vol. 4. – Suppl. 2. – P. 7.
8. Vandemaële K. Global surveillance needs in an influenza pandemic / K. Vandemaële // Influenza and other respiratory viruses, May 2010. – Vol. 4. – Suppl. 2. – P. 7–8.
9. Совершенствование системы эпидемиологического надзора за ОРВИ и гриппом в Харькове на основе информационных технологий / Т. А. Чумаченко, Л. А. Клещар, А. В. Советникова [и др.] // Эпидемиология, экология и гигиена : сб. матер. 9-й итоговой регион. научн.-практ. конф. / Харьковская обл. СЭС. – Харьков, 2006. – Ч. 2. – С. 47–50.

*Т.О. Чумаченко, Л.О. Клещар, А.В. Советникова, В.І. Макарова, Н.Г. Цукор*

#### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ І ПРОТИЕПІДЕМІЧНИХ ЗАХОДІВ У МЕГАПОЛІСІ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ ГРИПУ

Показана ефективність застосування комплексу організаційно-методичних, профілактичних та протиепідемічних заходів у поєднанні з аналітичними прийомами для зниження захворюваності на грип та гострими респіраторними вірусними інфекціями у великому мегаполісі в умовах пандемічної циркуляції вірусів грипу.

**Ключові слова:** оперативний епідеміологічний аналіз, організаційно-методичні заходи, моніторинг захворюваності, епідемічний поріг.

*T.A. Chumachenko, L.A. Kleschar, A.V. Sovetnikova, V.I. Makarova, N.G. Tsukor*

#### ESTIMATION OF EFFICIENCY OF THE PROPHYLAXIS AND ANTIEPIDEMIC MEASURES IN THE CITY IN A PANDEMIC INFLUENZA

In the article efficiency of use of analytical methods and organizational-methodical, prophylaxis and antiepidemic measures for decreasing of a morbidity rate by an influenza and acute respiratory virus infections are shown.

**Key words:** operative epidemiological analysis, organizational-methodical measures, morbidity rate monitoring, epidemic threshold.

Поступила 12.09.11



УДК 614:616.91

*І.А. Голованова, В.О. Гапон**ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава*

## ОСНОВИ УПРАВЛІННЯ СИСТЕМОЮ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ І ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ РОБІТНИКІВ ПРОМИСЛОВИХ ПІДПРИЄМСТВ

Методом описового моделювання побудована система профілактики грипу і ГРВІ робітників промислових підприємств, в основу якої покладені модель інформаційно-освітнього забезпечення боротьби проти грипу і ГРВІ та функціонально-структурна модель управління профілактикою. Система первинної профілактики грипу і ГРВІ заснована на диференційованому підході до виявлених груп ризику і проведенні з ними санітарно-просвітницької роботи залежно від резистентності індивідуума і виявлених чинників виникнення вказаних захворювань. Система управління профілактикою грипу і ГРВІ складається з трьох самостійних, але пов'язаних між собою частин або підсистем.

**Ключові слова:** грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, система профілактики, робітники скляно-фарфорової промисловості.

За даними ВООЗ, кожен третій житель планети щорічно хворіє на грип та ГРВІ [1, 2]. Масові ураження людей, ініційовані вірусами грипу й інших ГРВІ, спостерігаються в усіх регіонах планети [3, 4]. Тому вказана проблема для ВООЗ є однією з пріоритетних і тому на початку кожного осінньо-зимового періоду ВООЗ проводить засідання з цієї проблеми [5]. Особлива увага приділяється захворюваності та профілактиці осіб працездатного віку, зайнятих в провідних галузях виробництва [6, 7].

Проведено багато досліджень з проблем виникнення і розповсюдження гострих респіраторних вірусних захворювань, які стосуються переважно етіологічних аспектів їх виникнення та специфічних методів імунопрофілактики [1, 5]. Поза увагою залишаються дослідження щодо організаційних важелів управління профілактикою даної патології.

Метою дослідження було наукове обґрунтування системи профілактики грипу і ГРВІ у робітників скляно-фарфорової промисловості.

**Матеріал і методи** – системний підхід, описове моделювання системи профілактики, інформаційно-освітнього забезпечення боротьби проти грипу та ГРВІ робітників заводів газорозрядних ламп, фарфорового та медичного скла.

**Результати та їх обговорення.** Основою запропонованої нами системи профілактики робітників промислових підприємств стала модель інформаційно-освітнього забезпечення членів колективу, яка складається із постійного та сезонного інформаційно-освітнього забезпечення, здійснюваного медичним працівником медико-санітарної частини виробництва.

1. Постійне інформаційно-освітнє забезпечення здійснюється для наступних осіб:

- які поступають на роботу та зі стажем до 5 років про вплив шкідливих виробничих чинників, важливість первинної вітамінно-профілактики;

- які мають стаж понад 5 років на виробництві про ефекти та особливості попередньої профілактики, важливість дотримання здорового способу життя;

- із робітників зі стажем понад 5 років виділяють імунореактивну групу, якій роз'яснюють необхідність санації вогнищ інфекції. (Імунореактивна група – робітники, які хворіли протягом двох останніх років).

2. Сезонне інформаційно-освітнє забезпечення здійснюється в осінньо-зимовий період для усіх робітників підприємств:

- щодо фармакологічних властивостей засобів профілактики;

- небезпечності перебігу грипу, ГРВІ та їх ускладнень;

© І.А. Голованова, В.О. Гапон, 2011

- щодо шкідливих факторів виробництва як чинника пошкодження імунної системи;
- про важливість застосування індивідуальних засобів захисту на виробництві – ця інформація є основним елементом постійної та сезонної санітарно-просвітницької роботи.

Інформаційно-освітнє забезпечення робітників – перший етап системи профілактики грипу та ГРВІ, здійснюється у вигляді бесід. Увагу робітників акцентують на переваги амізону, оскільки він підвищує резистентність до ГРВІ, одночасно посилюючи імунomodulatory дію інших засобів.

Специфічна профілактика проводиться вакциною Інфлувак. Зареєстрована в Україні в 1999 р. субодична інактивована вакцина Інфлувак виробництва «Солвей Фармацевтикалз» (Нідерланди) розвиває специфічний імунітет до вірусів грипу типів А і В, забезпечує захист від грипу.

Неспецифічна вітамінопрофілактика здійснюється за допомогою вітамінного комплексу Ревіт – препарату, що містить аскорбінову кислоту, ретинолу ацетат, тіаміну хлорид, рибофлавін.

Увагу робітників щодо видів і засобів медикаментозної профілактики акцентують на протипоказаннях того чи іншого способу профілактики грипу і ГРВІ. Застосування амізону протипоказано вагітним у першому триместрі вагітності і особам із підвищеною чутливістю до препаратів йоду, Інфлуваку – особам із підвищеною температурою, алергією на курячий білок, ревіту – особам із гіпервітамінозом А і алергічними реакціями.

Функціонально-структурна модель управління профілактикою грипу і ГРВІ робітників промислового виробництва була покладена в основу системи профілактики в частину суб'єкта управління.

Перший етап управління – організація профілактики. Організатором профілактичних заходів виступають органи місцевої влади і державного самоврядування, які планують і асигнують їх проведення.

Другий етап управління – розподілення задач між виконавцями – медичними навчальними закладами, засобами масової інформації, санітарно-епідеміологічними службами, які реалізують поставлені задачі щодо санітарно-просвітницької роботи про необхідність профілактики грипу і ГРВІ.

Третім етапом управління профілактикою є її виконання. Безпосереднім виконав-

цем задач щодо запобігання виникнення грипу і ГРВІ на підприємствах є працівники медико-санітарної частини, які забезпечують робітників профілактичними засобами, контролюють санітарно-гігієнічний стан приміщень і цехів виробництва, проводять санітарно-просвітницьку роботу, виділяють групи імунореактивних осіб.

Об'єктом системи профілактики є робітник, який на основі рекомендацій медико-санітарної частини виробництва надає поінформовану згоду на той чи інший вид профілактики.

Ресурсним забезпеченням системи визначені специфічна вакцинопрофілактика, неспецифічна хіміо- та вітамінопрофілактика, а також комбіновані її види: специфічна з неспецифічною.

Для контролю дієвості системи профілактики запропоновані скринінгові дослідження щодо вивчення захворюваності грипом і ГРВІ, визначення прогнозу, виявлення осіб з високими факторами ризику.

За отриманими під час скринінгу даними формуються основні концептуальні положення для оновленого інформаційного забезпечення робітників і роботодавців. Тобто система профілактики має замкнуте коло.

#### **Висновки**

1. Система профілактики грипу і ГРВІ робітників промислових підприємств – це системно упорядковане цілісне динамічне утворення, до структури якого входять модель інформаційного забезпечення робітників і функціонально-структурна модель управління.

2. Система управління профілактикою грипу і ГРВІ робітників промислових підприємств складається з трьох самостійних, але пов'язаних між собою підсистем: суб'єкта управління – керуючої підсистеми – медико-санітарної частини виробництва; об'єкта управління – керованої підсистеми – колективу робітників промислових підприємств, та блоку наукового регулювання системи – служби інформаційно-аналітичного забезпечення, яке здійснюють працівники медико-санітарної частини виробництва.

3. Блоком наукового регулювання запропонованої системи профілактики є модель інформаційного забезпечення робітників, яка після кожного чергового вивчення захворюваності оновлюється.

**Список літератури**

1. Грипп: обзор литературы / Н. С. Дудникова, В. В. Дрыгин, Л. О. Щербакова [и др.]. – Владимир : ОНМ – РиАНИ, 2005. – 58 с.
2. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / Н. А. Малышев, Л. В. Колобухина, Л. Н. Меркулова [и др.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 1. – С. 39–42.
3. Андрейчин М. А. Гострі респіраторні хвороби: лекції / М. А. Андрейчин. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1999. – 38 с.
4. Дзюблик І. В. Використання СИТО TEST INFLUENZA A+B у вірусологічній практиці для діагностики грипу / І. В. Дзюблик, С. Г. Вороненко, А. П. Міроненко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 4. – С. 81–83.
5. Слепушкин А. Н. Всемирная программа действий ВОЗ по эпиднадзору и борьбе с гриппом / А. Н. Слепушкин // Бюл. вакцинации. – 2002. – № 4 (22). – С. 12.
6. Пловецька І. А. Епідемічний процес грипу і ГРВІ у працівників різних виробництв / І. А. Пловецька // Експерим. і клін. медицина. – 2007. – № 4. – С. 152–155.
7. Пловецька І. А. Аналіз захворюваності на грип та ГРВІ робітників промислових підприємств / І. А. Пловецька // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. – № 4. – С. 150–153.

*И.А. Голованова, В.А. Гапон*

**ОСНОВЫ УПРАВЛЕНИЯ СИСТЕМОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОРВИ РАБОЧИХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

Методом описательного моделирования построена система профилактики гриппа и ОРВИ рабочих промышленных предприятий, в основу которой положена модель информационно-образовательного обеспечения предупреждения возникновения гриппа и ОРВИ и функционально-структурная модель управления профилактикой. Система первичной профилактики гриппа и ОРВИ основана на дифференцированном подходе к выявленным группам риска и проведении с ними санитарно-просветительской работы в зависимости от резистентности индивидуума и обнаруженных факторов возникновения данных заболеваний. Система управления профилактикой гриппа и ОРВИ состоит из трёх самостоятельных, но связанных между собой частей или подсистем.

*Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, система профилактики, рабочие стекольно-фарфоровой промышленности.*

*I.A. Golovanova, V.O. Gapon*

**GOVERNMENT BASES BY SYSTEM OF PROPHYLAXIS OF FLU AND ACUTE RESPIRATORY VIRUS INFECTION WORKS OF INDUSTRIAL ENTERPRISES**

By the method of descriptive design the built system of prophylaxis of flu that acute respiratory virus infection works of industrial enterprises in basis of which fixed model of the informatively-educational providing of fight against a flu and acute respiratory virus infection that functionally-structural case frame by a prophylaxis. The system of primary prophylaxis of flu and acute respiratory virus infection is based on the differentiated approach to the exposed groups of risk and conducting with them of sanitary-elucidative work depending on firmness of individual and exposed factors of origin of flu and of acute respiratory virus infection. Control system by the prophylaxis of flu and acute respiratory virus infection works consists of three independent.

*Key words: works, flu, acute respiratory virus infections, prophylaxis, of glass and porcelain of production.*

*Поступила 21.03.11*

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.74-002-036.11/.12

*И.А. Григорова, В.И. Сало, Ю.С. Гирька, А.П. Самойлова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИМИОЗИТА

Установлено, что при хроническом полимиозите локально поражаются лишь отдельные группы мышц, мышечные амиотрофии выражены преимущественно в проксимальных отделах шейно-грудного и тазобедренного отделов. При остром полимиозите мышечные атрофии наблюдаются через две недели, а до этого превалирует болевой синдром. В остром периоде полимиозита отмечается клиническая диссоциация – поражение мышц превалирует над поражением нервной системы, в хронической стадии они происходят в равной степени. Морфологическое исследование показало, что при остром течении преобладают воспалительные изменения, при хроническом – склеротические, атрофические. Наряду со скелетными амиотрофиями, часто отмечается мышечный псевдобульбарный синдром. При СПИД-полимиозите отмечается его амиотрофическая форма поражения.

**Ключевые слова:** полимиозит, течение заболевания, воспалительные изменения, склеротические изменения.

Полимиозиты характеризуются разнообразным поражением внутренних органов, суставов, кожи, слизистых оболочек, поперечно-полосатых мышц центральной и периферической нервной системы. Симптомы заболевания могут сочетаться самым неожиданным образом и имитировать клиническую картину ряда коллагеновых, нейроинфекционных и наследственных нервно-мышечных болезней. Поэтому диагностика полимиозитов, особенно в ранней стадии их развития, трудна, и больным приходится пройти длинный путь диагностики, обследования и лечения [1–5], прежде чем будет распознана истинная природа их заболевания.

Особенно большие затруднения возникают при распознавании острых и хронических, вялотекущих вариантов полимиозитов, которые отличаются чрезвычайной полисиндромностью и не сопровождаются ярко очерченной аутоиммунной дисфункцией [2, 3, 6, 7, 8]. Кроме трудностей диагностики объективного характера, связанных с полиморфизмом клинических проявлений полимиозитов, наличием атипичных

и стёртых форм, различных вариантов течения болезни, одной из причин поздней диагностики хронических полимиозитов является недостаточное знакомство врачей с этой формой патологии человека. Описаны немногочисленные случаи наблюдения за разными вариантами полимиозитов.

Целью данной работы явилось изучение клинических особенностей течения острого и хронического полимиозита.

Нами обследованы 42 больных острым и хроническим полимиозитом (11 с острым, 31 с хроническим), которые находились на лечении в клинике. Диагноз заболевания в 36 наблюдениях подтверждён патоморфологическим исследованием с изучением кожно-мышечного биоптата, в одном случае на аутопсии, в остальных – на основании клинических и биохимических данных. Среди больных было 26 женщин и 16 мужчин в возрасте 25–60 лет. Все больные до поступления в клинику в течение 2–8 лет безуспешно лечились по поводу ревматизма, миопатии, гипоталамического синдрома, остеохондроза позвоночника, истерии и

© И.А. Григорова, В.И. Сало, Ю.С. Гирька, А.П. Самойлова, 2011

других болезней. Очевидно, это объясняется также тем, что хронические полимиозиты, в отличие от острых вариантов, относятся к довольно редким заболеваниям. Начальными симптомами заболевания у всех больных были спонтанные мышечные боли, которые локализовались в различных группах мышц. Они раньше возникали в мышцах нижних конечностей, особенно в икроножных, а также в мышцах спины преимущественно межлопаточной группы. Интенсивность болей была различной, периоды их усиления сменялись относительным благополучием, однако во всех наблюдениях прослеживалась тенденция к постепенному усилению алгического синдрома и вовлечению в патологический процесс всё новых мышечных групп. Спонтанные боли значительно нарастали при физической нагрузке. Чрезвычайно болезненной являлась пальпация мышц. При их механическом раздражении наиболее болезненными были мышцы проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, а также мышцы голени.

Двадцать девять случаев, в которых алгический мышечный синдром был главным клиническим проявлением заболевания, отнесены нами к миалгической форме заболевания, являющейся относительно доброкачественным вариантом хронического полимиозита.

В половине наблюдений в остром периоде одновременно с болевым синдромом выявлялась мышечная слабость в конечностях. При хроническом состоянии мышечная слабость появлялась у всех больных. У 36 больных определялось уплотнение мышечной ткани и её тяжистость. Особым симптомом следует считать атрофию мышц. У 14 больных мышечные атрофии выявились одновременно с алгическим синдромом, у 16 – присоединились позднее. Атрофии захватывали преимущественно проксимальную мускулатуру конечностей, медленно нарастали и имели тенденцию к генерализации. У 26 больных развивались ретракции мышц плечевого пояса, которые ограничивали объём движений верхних конечностей. В остром периоде в 7 наблюдениях имели место нарушения глотания и речи вследствие поражения мышц глотки и гортани, которые уменьшились в хронической стадии. Мышечные расстройства формировали псевдомиопатический синдром с характерными для миопатий двигательными нарушениями в виде «утиной» походки,

«лестничного» вставания и др. Иногда отмечалось угнетение сухожильных рефлексов. Описанные особенности нейромышечного синдрома позволили у 18 больных отнести заболевание к псевдомиопатическому варианту полимиозита.

В наших наблюдениях мы не встретились с другими, более редкими проявлениями хронических полимиозитов – псевдомиастенической и псевдомиотонической формами.

Ведущий в клинической картине полимиозитов мышечный синдром почти у всех больных дополнялся полиморфной симптоматикой со стороны висцеральных органов и других систем. Больные жаловались на сердцебиение, нарушение ритма сердца, одышку. У 37 больных объективно определялась стойкая тахикардия, иногда расширение границ сердца, изменение метаболизма миокарда (по данным ЭКГ-исследования), дистальный гипергидроз.

У 32 больных были типичные для полимиозитов изменения со стороны кожи, подкожной клетчатки и слизистых в виде эритемы, уплотнений, локальных отёков (периорбитального, в области голеней), которые, однако, не привлекали к себе должного внимания на ранних стадиях заболевания. У половины больных наблюдался субфебрилитет. Постоянными и стойкими были изменения периферической крови, выражавшиеся в лейкопении, сдвиге формулы влево, моноцитозе или лимфопении. Изменялись некоторые биохимические показатели крови. В частности, отмечались грубая гипергаммаглобулинемия, увеличение содержания С-реактивного протеина, повышение активности трансаминаз, уменьшение количества 17-кетостероидов в моче (у 39 больных).

У 17 больных течение заболевания было волнообразным, с многочисленными периодами относительных ремиссий и выраженных эксацербаций. У четверых больных течение болезни было медленно прогрессирующим, однако и у них определялись периоды обострений в виде усиления миалгий, развития артралгий, отёков, висцеральных нарушений.

В результате гистологического исследования биоптата мышц у 36 больных выявлены грубые интерстициальные и паренхиматозные изменения мышечной ткани. В мышцах наблюдались деструктивные, атрофические и гипертрофические процессы. Отмечались воспалительная клеточная ин-

филтратія и очаговое размножение клеток эндомизия. Саркоплазма мышечных волокон имела бледную окраску, исчерченность её не определялась. У двух больных потеря структурности мышц достигла очагового некроза.

Патоморфологическая картина дезорганизации мышечной ткани обычно делает диагноз полимиозита бесспорным. Однако отмеченные типичные изменения на ранних стадиях хронических полимиозитов, очевидно, могут отсутствовать. В двух наблюдениях, не включённых в данное исследование, клиническая картина которых проявлялась как полимиозит, патолого-морфологическое исследование мышечного биоптата не выявило патогномоничных для этого заболевания изменений.

С помощью электронной микроскопии выявлены типичные изменения мышечных волокон с разрывом сарколеммы, нарушением структуры, порядка расположения миофибрилл, лизисом, иногда тотальным некрозом с инфильтрацией фагоцитами и пролиферацией фосфолипидных мембран в сферомембранозных тельцах, признаки регенерации и возникновение миофибрилл [3, 8–11].

При электромиографическом исследовании (у 42 больных) регистрировалась выраженная спонтанная активность мышечных волокон в виде потенциала фибрилляций, позитивных острых волн, псевдомиотонических разрядов. Также отмечены изменения потенциала движущихся единиц: уменьшение продолжительности, амплитуды, наличие большого количества полифазных потенциалов. Степень выраженности спонтанной активности, которая регистрировалась в исследуемых мышцах в спокойном состоянии на разных этапах полимиозита, разная: в начальной стадии развития патологического процесса в мышцах регистрируются потенциалы фибрилляций, затем появляются позитивные острые волны и небольшое количество сокращённых потенциалов движущихся единиц. Сокращение средней продолжительности потенциала движущихся единиц в начальной стадии заболевания, как правило, не превышает 25–20%. В стадии ярко выраженных клинических проявлений болезни отмечается нарастание спонтанной активности мышечных волокон по мере вовлечения в патологический процесс всё большего их числа. При этом регистрируются выраженные потенциалы фибрилляций, позитивные острые волны, псевдомиотонические разряды

(до 50% случаев). У всех больных была снижена амплитуда потенциалов мышечного действия до 40–50 мкВ. У 10 больных зарегистрированы высокоамплитудные потенциалы типа фасцикуляций покоя, усиливающихся при рефлекторных тонических пробах. В одном наблюдении на электромиограмме регистрировалась миастеническая реакция [2, 10, 12].

Наблюдение клинического случая хронического полимиозита.

Больной Б., находился на стационарном лечении в неврологическом отделении ВМКЦ с 16.09. по 12.12.08 р. с диагнозом: хронический полимиозит, склерозирующе-амиотрофическая форма с выраженным тетрапарезом и бульбарным синдромом мышечного генеза.

Жалобы: на выраженную слабость в ногах и руках, шаткость при ходьбе, общую слабость, похудение мышц верхних и нижних конечностей, затруднение глотания, головную боль, учащённое мочеиспускание, суставные боли, повышение температуры тела.

Анамнез заболевания: в госпиталь доставлен в тяжёлом состоянии из дома, в сопровождении сослуживцев, с жалобами на боли в ногах и руках, ограничение движений в них из-за болей. Диагностирована полинейропатия неясного генеза. Несмотря на проводимое лечение, состояние больного ухудшалось, возникли нарушения глотания, нарастала слабость в конечностях, атрофии в мышцах, что было расценено как проявление токсико-аутоиммунного энцефаломиелополиневрита. По рассказам родственников, болезненные проявления развивались медленно, начиная с осени 2007 г. В июле 2008 г. лечился в районной больнице по поводу дисметаболической энцефаломиелополинейропатии. С 5.07 по 10.07.08. находился на стационарном лечении с диагнозом: токсическая энцефалопатия с нижним парапарезом, выраженным болевым синдромом, мозжечково-атактическим синдромом, астеническим состоянием.

Объективно: правильного телосложения, пониженного питания. Кожа и видимые слизистые бледные, чистые. В лёгких лёгочной звук, дыхание везикулярное. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД 100/70 мм рт. ст. Пульс 100 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезёнка без особенностей. Стул в норме, мочеиспускание учащённое.

Неврологический статус: глазодвигательных нарушений нет. Сохранялось за-

труднение при глотании. Глубокие сухожильные рефлексы с рук равномерно оживлены. Коленные равномерно оживлены, ахилловы отсутствуют. Походка атактическая. Мышечная сила в ногах снижена, особенно в проксимальных отделах, стояние на пятках и носках затруднено. Заметная атрофия мышц шейно-грудного и тазобедренного отделов, икроножных мышц и мышц бёдер.

Дополнительные исследования:

Клинический анализ крови от 8.12.08: Нб 109 г/л, эритроциты  $3,72 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты  $16,27 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 64 %, лимфоциты 26 %, моноциты 6 %, эозинофилы 3 %, СОЭ 26 мм/ч, тромбоциты  $374 \cdot 10^9$ /л.

Клинический анализ мочи от 8.12.08: отн. плотность 1,019, прозрачная, белок 0,33 г/л, сахар не обнаружен, лейкоциты вне поле зрения, эритроциты  $3-4 \cdot 10^{12}$ /л, цилиндры гиалиновые  $1-2 \cdot 10^4$ /сут, слизь +, оксалаты немного.

Коагулограмма 9.11.08: протромбиновый индекс 94 %, кальцификация плазмы 68 с, тромботест VII ст., общий фибриноген 5,1 г/л.

Биохимический анализ крови: сахар 4,6 ммоль/л, общий белок 51 г/л, мочевины крови 2,0 ммоль/л, АСТ 0,16 ммоль/л, АЛТ 0,2 ммоль/л, билирубин общий 13,5 ммоль/л.

Гормоны щитовидной железы: Т3 – 4,1 нмоль/л, Т4 – 177, 3 нмоль/л.

Анализ мочи по Зимницкому 5.12.08: 1-я порция: количество 125 мл, отн. плотность 1,011; 2-я порция: количество 150 мл, отн. плотность 1,010; 3-я порция: количество 235 мл, отн. плотность 1,002; 4-я порция: количество 270 мл, отн. плотность 1,004. Дневной диурез 780 мл; 5-я порция: количество 135 мл, отн. плотность 1,012; 6-я порция: количество 220 мл, отн. плотность 1,010; 7-я порция: количество 110 мл, отн. плотность 1,010; 8-я порция: количество 50 мл, отн. плотность 1,014. Ночной диурез 515 мл. Общий диурез 1295 мл.

ЭКГ от 2.12.08: синусовая тахикардия. Диффузные изменения миокарда.

Люмбальная пункция от 23.09.08: белок 0,33 г/л, цитоз 1 клетка в 1 мкл, глюкоза 2,8 ммоль/л. Люмбальная пункция от 10.10.08: белок 0,26 г/л, цитоз 1 клетка в 1 мкл.

Биопсия кожно-мышечного лоскута от 17.10.08 (левое бедро, четырёхглавая мышца): склероз собственной дермы, умеренные периваскулярные лимфоидно-клеточные

инфильтраты по типу хронического васкулита. Межуточный склероз жировой клетчатки и отдельных поперечно-полосатых мышечных групп.

Электромиография от 10.10.08: выраженная спонтанная активность мышечных волокон в виде потенциалов фибрилляции, позитивных острых волн, псевдомиотонических разрядов. Ещё отмечены изменения потенциалов движущихся единиц: уменьшение длительности, амплитуды, наличие большого количества полифазных потенциалов.

Во органов грудной клетки от 2.12.08: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Диафрагмальные синусы свободны. Сердце, аорта, диафрагма без изменений.

Магнитно-резонансная томография головного мозга – патологии вещества головного мозга не определяется. Желудочковая система не изменена. Субарахноидальные пространства слегка расширены конвексимально.

Проводилось лечение: метипрет, плазмаферез, циклоферон, витамины группы В, нейромидин, сульфаксамфоксин, альбумин, цераксон, лугетам, цефтриаксон, токоферол, милдронат.

Повторные осмотры пациента через 6 и 12 месяцев показали улучшение: уменьшились мышечные атрофии, болевой синдром. В течение 12 месяцев больной принимал 20 мг преднизолона.

Данный случай отражает сложности диагностики полимиозита в хроническом периоде заболевания и проходил под разными диагнозами.

При остром течении тяжёлых форм полимиозита у 11 больных наблюдается катастрофически нарастающее генерализованное поражение поперечно-полосатой мускулатуры, вплоть до полной обездвиженности, у трёх – явления дисфагии и дизартрии. Отмечается общее тяжёлое лихорадочно-токсическое состояние с разнообразными кожными высыпаниями (7 чел.). Полимиозит начинался остро с мышечного синдрома (миастения, миалгии), артралгии, лихорадки, поражения кожи, плотных распространённых отёков. В дальнейшем болезнь приобрела рецидивирующее течение. Поражение скелетных мышц наблюдается у всех больных в виде миалгии при движении и даже в покое, при надавливании и нарастающей мышечной слабости. Мышцы плечевого и тазового пояса уплотняются, увеличиваются в объёме, значительно нару-

шаются активные движения; больные не могли самостоятельно сесть, поднять конечности, голову с подушки, удержать её сидя или стоя. При нарастании процесса больные могли быть полностью обездвижены. Миастеническое состояние не уменьшалось при введении прозерина и его аналогов. Распространение патологического процесса на мимические мышцы ведёт к маскообразности лица, поражение мышц гортани – к дисфагии, дизартрии, дисфонии, а интеркостальных и диафрагмы – к нарушению дыхания, снижению жизненной ёмкости лёгких, гиповентиляции и частым пневмониям. Только в двух случаях страдала глазодвигательная мускулатура с развитием диплопии, страбизма, двустороннего птоза век и т. п. На ранних этапах заболевания мышцы болезненные и нередко отёчные, позже развивались миофиброз, атрофия, контрактуры, реже – кальциноз. У семи больных наблюдался кальциноз в подкожной клетчатке, особенно часто у молодых людей, он легко обнаруживается при рентгенологическом исследовании.

Отмечалось разнообразное поражение кожи (эритематозные, папулёзные, буллёзные высыпания, пурпура, телеангиэктазии, гиперкератоз, гипер- и депигментация и т. п.). В шести случаях высыпания сопровождались зудом. Отмечалось наличие периорбитального отёка с пурпурно-лиловой (гелотропной) эритемой, так называемые дерматополимиозитные очки (у трёх больных).

Полиартралгии при движении и ограничение подвижности суставов вплоть до развития анкилозов большей частью были обусловлены поражением мышц. Наблюдалось поражение миокарда воспалительного или дистрофического характера, что проявлялось стойкой тахикардией и лабильностью пульса, артериальной гипотензией, расширением сердца влево, приглушением тонов, систолическим шумом на верхушке. При диффузном миокардите развивается тяжёлая картина сердечной недостаточности. У шести больных наблюдался синдром Рейно, у пяти – изменения лёгких и бронхов были связаны с банальной инфекцией, к которой больные были предрасположены вследствие гиповентиляции лёгких. Желудочно-кишечный тракт вовлекался в процесс почти у половины больных. Как правило, отмечались анорексия, боли в животе, симптомы гастроэнтероколита, гипотония верхней трети пищевода. Отмечались поражения слизистой оболочки желудка и кишечника

с образованием некрозов, с отёком и геморрагиями, вплоть до тяжёлых желудочно-кишечных кровотечений, перфорации желудка, кишечника; иногда отмечались симптомы, стимулирующие кишечную непроходимость [3, 8, 12, 13].

Причиной смертельного исхода при тяжёлых формах полимиозита- дерматомиозита обычно являются аспирационные пневмонии или лёгочно-сердечная недостаточность в связи с тяжёлым поражением сердца [8, 14, 15].

Наблюдение клинического случая острого полимиозита.

Больная Б., 1984 г. р., находилась в неврологическом отделении областной клинической больницы г. Харькова в 2010 г. При поступлении предъявляла жалобы на выраженную слабость в проксимальных отделах конечностей, онемение конечностей, исхудание мышц, боли в мышцах ног, затруднения при подъёме по лестнице, расчесывании волос, вставании из положения сидя на корточках, небольшое повышение температуры тела, общее недомогание.

Из анамнеза заболевания известно, что у больной в течение последних двух лет периодически наблюдались приступы общей слабости, головокружения, которые проходили самостоятельно. С 11.02.10 слабость постепенно нарастала, наблюдалась субфебрильная температура. 16.02.10 машиной скорой помощи была доставлена в неврологическое отделение. Анамнез жизни без особенностей.

Неврологический статус имеет свои особенности. Сознание ясное. Глазные щели D=S. Экзофтальм. Реакция зрачков на свет живая. Корнеальный рефлекс сохранён. Движения глазных яблок в полном объёме. Конвергенция сохранена. Чувствительность на лице сохранена. Тригеминальные точки безболезненны. Парез лицевого нерва с двух сторон по периферическому типу. Выраженная атрофия жевательных и мимических мышц лица. Недостаточность напряжения нёбных дужек. Язык по средней линии. Глотание затруднено, мягкое нёбо фонировать недостаточно, гнусавый оттенок голоса. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей симметричные, вялые, с нижних отсутствуют; брюшные рефлексы отсутствуют. Патологические рефлексы отсутствуют. Выраженные атрофии мышц в проксимальных отделах конечностей. Болезненность мышц при пальпации. Мышечная сила в проксимальных отделах конечностей – 0 баллов, в дистальных – 1–2 бал-



ла. Сохранены движения в дистальных отделах конечностей. Гипестезия в проксимальных отделах конечностей. Гиперестезия по полиневритическому типу в виде «высокие перчатки» и «гольфы». Эмоционально и вегетативно лабильна.

Лечение: метилпреднизон, метотрексат, АТФ, витамины Е и С, нейрорубин, прозерин, неробол, обменный плазмаферез.

Таким образом, распознавание полимиозитов представляет большие трудности. Это относительно редкое заболевание имеет маски различных форм патологии человека. Как показал анализ наших наблюдений, основной причиной поздней диагностики является недостаточная осведомлённость о полимиозите практических врачей разных специальностей. Это приводит к поздней диагностике и развитию тяжёлых вариантов болезни, когда терапевтические возможности чрезвычайно затруднены. Наиболее эффективным при лечении больных полимиозитами оказался длительный приём (12 мес) иммунодепрессантов, глюкокортикостероидов.

В результате наблюдений мы пришли к выводу, что хроническое течение заболевания – наиболее благоприятная форма, при которой локально поражаются лишь отдельные группы мышц. Поэтому, несмотря на значительное число обострений, общее состояние больных остаётся удовлетворительным, и они длительно сохраняют

трудоспособность. Исключение составляют молодые люди, у которых развиваются распространённые кальцинозы в коже, подкожной клетчатке, мышцах с формированием стойких контрактур и ограничением подвижности.

При хроническом варианте течение болезни протекает легче, чем при остром. При хроническом полимиозите мышечные амиотрофии выражены преимущественно в проксимальных отделах шейно-грудного и тазобедренного отделов и могут быть как симметричными, так и локальными. При лечении хронических форм более эффективны антихолинэстеразные препараты, иммуносупрессоры, длительный приём небольших доз кортикостероидов, плазмаферез.

При остром полимиозите мышечные атрофии наблюдаются через две недели, а до этого превалирует болевой синдром. Морфологическое исследование показало, что при остром течении преобладают воспалительные изменения, при хроническом – склеротические, атрофические. В остром периоде полимиозита при его тяжёлых формах отмечается клиническая диссоциация – поражение мышц превалирует над поражением нервной системы, в хронической стадии – в равной степени. Наряду со скелетными амиотрофиями, часто отмечается мышечный псевдобульбарный синдром. При СПИД-полимиозите, как правило, отмечается его амиотрофическая форма поражения.

#### Список литературы

1. Сигидин Я. А. Диффузные болезни соединительной ткани / Я. А. Сигидин, Н. Г. Гусева, М. М. Иванова. – М. : Медицина, 1994. – С. 417–473.
2. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний / А. Н. Окорочков. – М. : Мед. лит-ра, 2000. – С. 576.
3. Одинак М. М. Клиническая диагностика в неврологии / М. М. Одинак, Д. Е. Дыскин. – СПб., 2007. – 525 с.
4. Никифоров А. С. Частная неврология : руководство для врачей / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 768 с.
5. Биллер Х. Практическая неврология. Диагностика / Х. Биллер. – М. : Мед. лит-ра, 2008. – 487 с.
6. Яхно Н. Н. Болезни нервной системы : руководство для врачей: В 2 т. / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. – М. : Медицина, 2008. – Т. 1. – С. 609–613.
7. Гусев Е. И. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии / Е. И. Гусев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 378 с.
8. Мументалер М. Дифференциальный диагноз в неврологии / М. Мументалер. – М. : Мед-пресс-информ, 2009. – 359 с.
9. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 192–202.
10. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis / E. H. Choy, J. E. Yoogendijk, B. Lecky, J. B. Winer // Cochrane Database Syst Rev. – 2005 Jul. – P. 165–170.
11. Fudman E. I. Dermatomyositis without creatine kinase elevation. A poor prognostic sign / E. I. Fudman, T. I. Schnitzer // Ann. J. Med. – 1986. – Vol. 80. – P. 329–332.

12. *Bach G. L.* Polymyositis / Dermatomyositis: Klinik. A etiopathogenese and moegliche ausloesende Faktoren / G. L. Bach, K – 3. Stock // *Arthritis and Rheuma* – 1992. – Bd 12, № 1. – P. 20–24.
13. *Hirakata M.* Autoantibodies and their clinical significance in idiopathic inflammatory myopathies; polymyositis/dermatomyositis and related conditions // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai kaishi*. – 2007. – P. 200–213.
14. *Шутов А. А.* Неврологический паритет / А. А. Шутов. – Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1992. – 130 с.
15. *La Montagna C.* Absence of elevated creatine rinase in dermatomyositis does not exclude malignancy / C. La Montagna, C. Manzo, E. Calitano // *Scand. J. Pneumatic*. – 1988. – Vol. 17. – P. 73–74.

*І. А. Григорова, В. І. Сало, Ю. С. Гирька, Г. П. Самойлова*

#### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО І ХРОНІЧНОГО ПОЛІМІОЗИТУ

Встановлено, що при хронічному поліміозиті локально вражаються лише окремі групи м'язів, м'язові аміотрофії виражені переважно в проксимальних відділах шийно-грудного і тазостегнового відділів. При гострому поліміозиті м'язова атрофія спостерігається за два тижні, а до цього переважає больовий синдром. У гострому періоді поліміозиту спостерігається клінічна дисоціація – ураження м'язів переважає над ураженням нервової системи, у хронічній стадії вони відбуваються в рівній мірі. Морфологічне дослідження показало, що при гострому перебігу переважають запальні зміни, при хронічному – склеротичні, атрофічні. Поряд зі скелетними аміотрофіями часто спостерігається м'язовий псевдобульбарний синдром. При СНІД-поліміозиті спостерігається його аміотрофічна форма ураження.

**Ключові слова:** поліміозит, перебіг захворювання, запальні зміни, склеротичні зміни.

*І. А. Grigorova, V. I. Salo, Yu. S. Gir'ka, A. P. Samoylova*

#### CLINICAL FEATURES OF FLOW OF SHARP AND CHRONIC POLYMYOSITIS

It is established that at a chronic polymyositis of only separate groups of muscles locally surprised, at a chronic variant a clinical course proceeds easier. At a chronic muscular amyotrophias are expressed mainly in proximal departments cervical – thoracal and coxofemoral departments. At an acute polymyositis muscular atrophies are observed in two weeks, and the painful syndrome before prevails. In the acute period of a polymyositis clinical dissociation – of a lesion of muscles becomes perceptible prevails over a lesion of nervous system, in a chronic stage equally. At morphological research at an acute current – inflammatory changes prevail, and at chronic–sclerotic, atrophic. On a series with sceletal amyotrophias, the muscular pseudobulbar syndrome often becomes perceptible. At AIDS-polymyositis its amyotrophic form of a lesion becomes perceptible.

**Key words:** *polymyositis, flow of treatment, inflammatory changes, sclerotic changes.*

*Поступила 21.04.11*

УДК 616.858-008.6-08

*И.В. Богданова**ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», г. Харьков*

## ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕВОДОПАТЕРАПИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Препараты леводопы с тех или иных позиций актуальны на всех этапах заболевания. Имеются неоднозначные данные об особенностях реагирования на леводопу. В настоящее время наиболее рациональной тактикой признаётся поиск и поддержание равновесия между оптимальным контролем двигательных функций, побочным действием препаратов и риском осложнений в перспективе. Однако это не исключает целесообразности дальнейших биохимических исследований и поиска молекулярно-генетических факторов, определяющих особенности реагирования на терапию при болезни Паркинсона.

*Ключевые слова:* болезнь Паркинсона, леводопатерапия, осложнения терапии.

Болезнь Паркинсона при адекватных терапии и социально-реабилитационных мероприятиях может не определять существенного сокращения продолжительности жизни. Однако качество жизни нарушается на всех этапах заболевания, особенно на поздних, что создаёт выраженную проблему не только медицинского, но и социально-экономического плана [1–7].

Основной проблемой современного этапа изучения болезни Паркинсона остаются особенности леводопатерапии [7–12].

Болезнь Паркинсона характеризуется прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов чёрного вещества и полосатого тела и формирующимся вследствие этого стриарно-дофаминергическим дефицитом, обуславливающим основные клинические проявления заболевания [13, 14].

Патофизиологические механизмы развития болезни Паркинсона оставались неизвестным до 1960 г., когда Н. Ehringer и О. Hornykiewicz [15] впервые обнаружили дефицит дофамина в полосатом теле в мозге пациентов. В 1961 г. W. Birkmayer и О. Hornykiewicz, а также А. Barbeau et al. опубликовали данные о терапевтическом действии предшественника дофамина – леводопы и её эффективности при болезни Паркинсона [16, 17].

Внедрение в клиническую практику леводопы явилось переломным моментом в подходах к лечению болезни Паркинсона. И в настоящее время леводопы продолжает

оставаться самым эффективным средством, поскольку в наибольшей степени способствует достижению основной цели терапии – возмещению дефицита дофамина в центральной нервной системе [8, 11, 13, 14].

Основными направлениями дофаминергической терапии являются повышение синтеза дофамина в головном мозге, прямая стимуляция рецепторов, чувствительных к дофамину, стимуляция процесса высвобождения дофамина из пресинаптического пространства, торможение процесса обратного поглощения дофамина из синаптической щели пресинаптическими структурами, торможение процесса метаболизма дофамина [7, 8, 11].

Препараты леводопы с тех или иных позиций актуальны на всех этапах заболевания: на ранних – в качестве средства для оценки диагностического критерия (леводопы-теста); на развернутых (классических) этапах – в качестве основного (стержневого) лечебного средства; на поздних – особенности реагирования на препараты леводопы определяют ситуацию, полную драматизма и требующую поиска индивидуальных приёмов для поддержания терапии и сохранения приемлемого качества жизни, поскольку на этих этапах пациент без препаратов леводопы обходиться не может (то есть можно говорить о жизненно необходимой терапии), но, с другой стороны, клиническая картина заболевания и «ответственность» на терапию имеют полиморфный и

© И.В. Богданова, 2011

индивидуально специфический характер у каждого больного, что выражено затрудняет стандартизацию терапевтических мероприятий и требует дальнейших клинических наблюдений и научного поиска для оптимизации качества жизни такого значимого популяционного контингента, как больные болезнью Паркинсона.

В течение всего периода болезни леводопа оказывает действие на те симптомы и признаки, которые отвечают на дофаминергическую терапию. Однако отдалённые перспективы заместительной терапии осложняются закономерно возникающими леводопазависимыми осложнениями [18–20]. Остаётся дискуссионным вопрос возраста и времени от манифестации заболевания до начала леводопатерапии.

Аргументировано мнение, что раннее начало леводопатерапии способствует замедлению дегенерации рецепторного аппарата и более благоприятному прогнозу заболевания [21].

Результаты наблюдений М.Р. Нодель [22] показали, что при откладывании назначения препаратов леводопы на 5 и более лет от начала заболевания отмечается более быстрое возникновение флуктуаций от момента начала приёма препаратов, чем у больных с ранним началом терапии.

В пользу раннего назначения леводопатерапии и концепция А.Н. Schapira и J. Obeso о возможном патогенетическом эффекте дофаминергической терапии [23]. В условиях дефицита дофамина сохранные дофаминергические нейроны начинают активно вырабатывать его в большом количестве, что приводит к усилению окислительного стресса и способствует последующей гибели этих клеток. Следовательно, ранняя коррекция дофаминергического дефицита позволяет предотвратить развитие опасных компенсаторных механизмов в дофаминергических нейронах, ускоряющих дегенеративный процесс.

Ряд авторов высказывают точку зрения о том, что неблагоприятное влияние леводопы на течение болезни Паркинсона не доказано, а несвоевременное начало леводопатерапии приводит к снижению терапевтической эффективности, что в перспективе ухудшает качество жизни больных и прогноз заболевания [19, 24].

Однако большинство авторов акцентируют внимание на выборе тактики отсроченного назначения препаратов леводопы [25–27], аргументируя это закономерностью развития леводопазависимых осложнений.

По мнению И.Н. Карабань и соавт., следует считать проблематичной возможность длительного применения препаратов в группе больных моложе 60 лет, а суточная доза леводопы не должна превышать 200–400 мг до тех пор, пока не появятся клинические признаки прогрессирования заболевания [28].

Возникновение таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, дискомфортные ощущения со стороны пищеварительной системы, колебания артериального давления, возможно уже в самом начале терапии и обусловлено фармакокинетикой леводопы, поскольку леводопа декарбоксилируется и метаболизируется с образованием дофамина и далее норадреналина, адреналина под воздействием периферической ДОФА-декарбоксилазы в пищеварительном тракте, мышцах и эндотелии сосудов более чем на 95 % до прохождения через гематоэнцефалический барьер [29]. В составе комбинированных препаратов (с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы) обеспечивается более полное поступление леводопы в ткани мозга, следовательно, уменьшается (но не исчезает) выраженность периферических побочных эффектов. Эти эффекты в той или иной мере наблюдаются почти у 60 % лиц, принимающих препараты леводопы, с постепенной адаптацией к ним.

Более клинически весомыми являются периферические эффекты леводопы на сердечно-сосудистую систему, что проявляется в виде нарушений ритма сердца, приступов стенокардии, тахикардии, явлений ортостатической гипотензии и наблюдается в 10–20 % случаев. На более поздних стадиях заболевания формируются полисимптоматические реакции в виде вегетовисцеральных нарушений, панических атак [18].

Но периферические эффекты леводопы являются менее значимыми по сравнению с её ярким положительным эффектом в отношении контроля и быстрого (на ранних этапах) восстановления двигательных функций.

Основную проблему в вопросах терапии болезни Паркинсона в настоящее время представляют центральные побочные эффекты в виде двигательных и недвигательных флуктуаций (феномена истощения дозы – сокращения продолжительности действия принятой дозы, феномена отсрочки наступления эффекта принятой дозы; феномена «включения-выключения», застывания, разнообразных дискинезий и дистоний), также токсического действия препарата на

нервно-психическую деятельность, что проявляется видоизменением панических атак, колебаниями настроения в течение короткого отрезка времени, возникновением различного рода галлюцинаций, возбуждения, агрессии, бреда. Такие явления возникают у большинства пациентов в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет, в среднем в течение 5–7 лет от начала терапии леводопой. Яркий положительный эффект коррекции двигательных и других проявлений болезни Паркинсона препаратами леводопы (феномен «медового месяца») по мере прогрессирования заболевания сменяется специфическим изменением реакции на стандартные дозы леводопы [9–11, 13, 14, 18–20, 25].

В настоящее время сложилась следующая концепция относительно механизмов возникновения флуктуаций и дискинезий: в процессе прогрессирования заболевания происходит снижение чувствительности к экзогенному дофамину; в начальной стадии болезни на фоне дробного назначения леводопы возможна равномерная стимуляция дофаминчувствительных рецепторов за счёт сохраняющихся буферных свойств дофаминергических нейронов, далее по мере прогрессирования нейродегенерации происходит сокращение числа нигростриарных терминалей и уменьшаются их возможности накапливать и удерживать дофамин. Как результат – нейромедиатор начинает высвобождаться в синаптическую щель по мере поступления леводопы в мозг, а концентрация дофамина в мозге отражает концентрацию леводопы в крови. Пульсирующая нефизиологическая стимуляция рецепторного аппарата сопровождается извращением профиля чувствительности рецепторов. Кроме того, развитию осложнений леводопатерапии способствуют факторы периферической фармакокинетики (снижение биодоступности леводопы в результате нарушения перистальтики пищеварительного тракта, конкуренции с пищевыми аминокислотами при преодолении гастроинтестинального и гематоэнцефалического барьеров и др.) [30, 31].

Но представления о патогенезе поздних осложнений леводопатерапии как результате прогрессирования нейродегенеративного процесса противоречат мнению [32], что риск развития флуктуаций и дискинезий зависит от длительности лечения и суммарной кумулятивной дозы леводопы, принятой пациентом на протяжении заболевания, и

вероятность появления этих феноменов увеличивается в среднем на 10 % ежегодно.

В научной литературе обсуждается вопрос о токсичности леводопы, ускоряющей процесс апоптоза нигростриарных нейронов [33, 34].

Результаты токсичности леводопы, полученные *in vitro*, не нашли подтверждения *in vivo*; в целом выводы экспериментальных работ, выявивших нейропротекторные свойства леводопы, несколько противоречивы, следовательно, нельзя однозначно игнорировать потенциальную нейротоксичность леводопы.

В настоящее время апоптоз, оксидантный стресс, феномен эксайтотоксичности рассматриваются как важные механизмы патогенеза паркинсонизма. Основными патогенетическими процессами, приводящими к гибели меланинсодержащих нигральных нейронов, являются оксидантный стресс и митохондриальные нарушения. Программированная гибель клеток, наблюдаемая при физиологическом процессе старения, может усиливаться под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов. Имеются данные, что индуктором апоптоза является леводопа. При изучении возможностей медикаментозной терапии с учётом патогенетической роли в развитии болезни Паркинсона окислительного стресса и апоптоза рядом исследователей было показано, что специфическая терапия препаратами леводопы может активировать апоптоз [35]. Были обнаружены признаки, характерные для апоптоза (фрагментация ДНК, дезинтеграция аксонов, сморщивание клеток) при обработке культуры нейронов раствором дофамина в физиологической концентрации, аналогичные изменения наблюдались при обработке клеточных культур раствором леводопы [33]. В результате этих наблюдений сформировалось представление, что леводопа может усугублять выраженность окислительного стресса, связанного с накоплением свободных радикалов при «естественном» развитии заболевания [36–38].

Кроме того, ряд авторов считает, что окислительный стресс может дополнительно вызывать экспрессию гена p53 с последующей стимуляцией дегенерации нервных клеток [39].

В настоящее время развитие болезни Паркинсона представляется как результат сочетанного действия генетических и экзогенных токсических факторов. Раннее на-

чало болезни Паркинсона принято связывать в первую очередь с генетическими факторами [40]. Показана связь болезни Паркинсона с генами, определяющими механизмы детоксикации ксенобиотиков, системы антиоксидантной защиты клетки, транспорта и метаболизма дофамина, липидного обмена, митохондриального цикла и др.

Представляет большой интерес информация о том, что полиморфизм генов, контролирующих пресинаптический захват дофамина, а также генов, кодирующих нуклеотидные последовательности D2-рецепторов, может определять сроки развития двигательных осложнений, в том числе двигательных флуктуаций и дискинезий [41, 42].

С.Н. Иллариошкин [43] отмечает, что особенностью ювенильного паркинсонизма (заболевания с определяющей ролью генетических факторов в развитии) является раннее появление разнообразных и нередко сложных по своей структуре леводопаминдуцированных дискинезий, которые могут возникнуть уже при приеме низких доз препарата (30–70 мг леводопы). Сочетание неуклонного прогрессирования болезни Паркинсона с многолетней леводопатерапией приводит к неизвестным ранее изменениям клинической картины болезни, клиническому патоморфозу. И.В. Литвиненко и соавт. [44] приводят данные о том, что терапия препаратами леводопы способствует повышению уровня гомоцистеина за счет метилирования леводопы и дофамина через фермент катехол-О-метилтрансферазу, который катализирует процесс превращения S-аденозилметионина в S-аденозилгомоцистеин. Гомоцистеин обладает эксайтотоксичностью, его повышенный уровень является фактором риска развития дементирующих процессов. Избыточность гомоцистеина вызывает тоническую стимуляцию NMDA-глутаматных рецепторов головного мозга и приводит к запуску глутамат-кальциевого каскада: оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции, эксайтотоксичнос-

ти и дефициту нейротрофических факторов, а гипергомоцистеинемия обнаруживается у пациентов с болезнью Паркинсона.

Сроки появления леводопазависимых осложнений достаточно вариabельны, что, возможно, отражает индивидуальные (генетически детерминированные) особенности больных.

На разных стадиях болезни Паркинсона лечение затрудняется не только развитием различных осложнений длительной дофаминергической терапии, но и резистентностью ряда симптомов к терапии (когнитивных дисфункций, постуральных нарушений и др.)

По мнению И.Н. Карабань, примерно у 30 % пациентов со временем развивается устойчивость к препаратам леводопы, а некоторые больные обладают исходной резистентностью к леводопе. Оба феномена могут быть обусловлены изменением гомеостатических систем организма в процессе длительного нейродегенеративного заболевания. Для ранних случаев паркинсонизма характерны определённые особенности чувствительности к тем или иным группам противопаркинсонических препаратов, свидетельствующие о существовании отличий в патогенезе данных форм. Кроме того, бывают ситуации, когда больные сами допускают передозировку препаратов леводопы, что чревато ускоренным развитием осложнений [45].

В связи с тем, что изложенные данные об особенностях реагирования на леводопу не однозначны, с одной стороны, в настоящее время наиболее рациональной тактикой признаётся поиск и поддержание равновесия между оптимальным контролем двигательных функций, побочным действием препаратов и риском осложнений в перспективе, с другой – целесообразным является поиск биохимических и молекулярно-генетических факторов, определяющих особенности реагирования на терапию при болезни Паркинсона.

#### Список литературы

1. *Страчунская Е.А.* Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика паркинсонизма / Е. Я. Страчунская // Неврол. журн. – М., 2002. – Т. 7, № 2. – С. 46–52.
2. *Чикина Е. С.* Фармакоэкономические исследования болезни Паркинсона / Е. С. Чикина, Ю. Б. Белоусов // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 11. – С. 68–72.
3. *Страчунская Е. А.* Эпидемиология паркинсонизма и оценка эффективности противопаркинсонической терапии на основе интеллектуальной информационной системы многокритериального анализа фармакоэкономических и фармаэпидемиологических показателей / Е. Я. Страчунская, И. А. Абраменкова // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 7. – С. 54–58.

4. *Абраменкова И. А.* Методы фармакоэкономического анализа лекарственной терапии паркинсонизма с учетом динамических показателей качества жизни / И. А. Абраменкова, Е. Я. Стречунская // Неврол. вестник. Журн. им. В. М. Бехтерева. – 2008. – Т. 40, № 1. – С. 36–39.
5. *Маньковский Н. Б.* Качество жизни больных болезнью Паркинсона / Н. Б. Маньковский, Н. В. Карабань // Журн. психиатрии и мед. психологии. – Донецк, 2004. – Т. 11, № 2. – С. 9–13.
6. Влияние немоторных нарушений на качество жизни больных болезнью Паркинсона / Т. Н. Калищук-Слободин, Ю. И. Головченко, С. И. Шкробот [и др.] // Укр. вісник психоневрології. – Харків. – 2007. – Т. 15, № 1 дод. – С. 58–59.
7. *Литвиненко И. В.* Рациональный подход к медикаментозной терапии – основа обеспечения качества жизни при болезни Паркинсона / И. В. Литвиненко, М. М. Одинак // Военно-медицинский журнал. – М., 2004. – Т. 325, № 4. – С. 47–53.
8. *Карабань М. В.* Комплексна патогенетична терапія хвороби Паркінсона (клінічні, діагностичні, медико-соціальні аспекти) : автореф. дис. докт. мед. наук : 14.01.15 / М. В. Карабань // ДУ «Ін-т геронтології АМН України»; КМАПО. – К., 2007. – 33 с.
9. *Голубев В. Л.* Осложнения терапии в поздних стадиях болезни Паркинсона и возможные подходы к их коррекции / В. Л. Голубев // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2002. – Т. 102, № 4. – С. 52–56.
10. *Левин О. С.* Особенности лечения поздней стадии болезни Паркинсона / О. С. Левин, Н. Н. Шиндряева, А. К. Иванов // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – № 8. – С. 85–90.
11. *Маньковский Н. Б.* Особенности клинического течения и фармакотерапии болезни Паркинсона на разных этапах развития заболеваний / Н. Б. Маньковский, Н. В. Карабань // Междунар. мед. журн. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 47–51.
12. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease: Report of Joint Task Force of EFNS and MDS-ES. Part II: late (complicated) Parkinson disease / M. Horstnik, E. Tolosa, U. Bonucelli [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2006. – Vol. 13, № 11. – P. 1186–1202.
13. Болезнь Паркинсона. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева [и др.]. – М. : Медицина, 2002. – 335 с.
14. *Московко С. П.* Мир болезни Паркинсона / С. П. Московко, Г. С. Московко // Нейронews. Психоневрология и нейропсихиатрия. – К., 2007. – 24 с.
15. *Ehringer H.* Verteilung von Noradrenalin und Dopamine im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen systems / H. Ehringer, O. Hornykeiwicz // Wien Klein. Wschr. – 1960. – Vol. 38. – P. 1236–1239.
16. *Birkmayer W.* Der L-3,4 Dioxуphenylalanin (Dopa) effects bei der Parkinson-Akinese / W. Birkmayer, O. Hornykeiwicz // Wien Klein. Wschr. – 1961. – Vol. 73. – P. 787–788.
17. *Barbeau A.* Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia / A. Barbeau, G. Murphy, T. Sourkes // Science. – 1961. – Vol. 133. – P. 1706–1707.
18. *Штока В. Н.* Болезнь Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства / под ред. В. Н. Штока и др. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – С. 87–124.
19. *Левин О. С.* Развитие моторных флюктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона / О. С. Левин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – № 1. – С. 10–16.
20. *Ahlskog J.* Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature / J. Ahlskog, M. Muenter // Mov. Dis. – 2001. – Vol. 16. – P. 448–458.
21. The Parkinson Study Group. Levodopa and the progress of Parkinsons disease // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2498–2508.
22. *Нодель М. Р.* Оптимальные сроки начала терапии леводопой / М. Р. Нодель // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 4. – С. 67–72.
23. *Schapira A. H.* Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? / A. H. Schapira, J. Obeso // Ann. Neurol. – 2006. – Vol. 59. – P. 559–562.
24. *Agid Y.* Adverse reactions to levodopa: drug toxicity or progression of disease? / Y. Agid, T. Chase, D. Marsden // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 851.
25. *Hauser R. A.* Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease / R. A. Hauser, V. P. McDermott, S. Messing // Arch. Neurol. – 2006. – Vol. 63 (12). – P. 1756–1760.
26. *Федорова Н. В.* Лечение болезни Паркинсона препаратами леводопы / Н. В. Федорова, И. П. Чигирь // Врач. Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – М., 2005. – № 11. – С. 67–70.
27. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease / V. Kostic, S. Przedborski, E. Flaster, N. Sternic // Neurology. – 1991. – Vol. 41. – P. 202–205.
28. *Карабань И. Н.* Патогенетические аспекты лекарственной терапии и клинического течения болезни Паркинсона / И. Н. Карабань, Н. В. Карабань, Н. Б. Маньковский // Междунар. неврол. журн. – 2006. – Т. 5 (9). – С. 13–18.
29. *Иллариошкин С. Н.* Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы / С. Н. Иллариошкин // Журн. Consilium Medicum, Неврол., экстрапирамидн. нарушения. – 2009. – № 1. – С. 35–40.

30. Verhagen Metman L. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what / L. Verhagen Metman, S. Konitsiotis, T. N. Chase // *Mov. Dis.* – 2000. – Vol. 15. – P. 3–8.
31. Лекарственная коррекция моторных проявлений развернутых стадий болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов, С. В. Котов, А. Н. Куницына, Л. Г. Турбина // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2010. – Т. 110, № 11. – С. 21–25.
32. Леводопа – от создания к новым разработкам / Е. А. Катунина, Г. Н. Авакян, Н. В. Титова [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2010. – Т. 110, № 4. – С. 97–103.
33. Walkinshaw G. Induction of apoptosis in catecholaminergic PC12 cells by L-DOPA. Implications for the treatment of Parkinson's disease / G. Walkinshaw, C. M. Waters // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95, № 6. – P. 2458–2464.
34. Carvey P. M. Attenuation of levodopa-induced toxicity in mesencephalic cultures by pramipexole / P. M. Carvey, S. Fieri, Z. D. Ling // *J. Neural. Transm.* – 1997. – Vol. 104. – P. 209–228.
35. Dopamine-induced apoptosis in human neuronal cells: inhibition by nucleic acids antisense to the dopamine transporter / R. Simantov, E. Blinder, T. Ratovitski [et al.] // *Neuroscience.* – 1996. – Vol. 7, № 1. – P. 39–50.
36. Jenner P. Oxidative stress and pathogenesis of Parkinson's disease / P. Jenner, C. W. Olanow // *Neurology.* – 1996. – Vol. 47 (suppl. 3). – P. S161–S170.
37. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration / J. B. Schulz, J. Lindenau, J. Seyfried, J. Dichgans // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P. 4904–4911.
38. Parkinson's disease is associated with oxidative stress: comparison of peripheral antioxidant profiles in living Parkinsons, Alzheimers and vascular dementia patients / J. A. Serra, R. O. Dominguez, E. S. De Lusting [et al.] // *J. Neural. Transm.* – 2001. – Vol. 108, № 10. – P. 1135–1148.
39. Brune B. Cytokine and low-level nitric oxide prestimulation block p53 accumulation and apoptosis of RAW 264.7 macrophages / B. Brune, C. Golkel, A. von-Knethen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 229, № 2. – P. 396–401.
40. Генетическая гетерогенность первичного паркинсонизма / С. Н. Иллариошкин, П. А. Сломинский, И. А. Иванова-Смоленская [и др.] // *Болезнь Паркинсона и расстройство движений: Руководство для врачей по материалам I Нац. конгресса; под ред. С. Н. Иллариошкина, Н. Н. Яхно.* – М., 2008. – С. 60–64.
41. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism / R. Kaiser, A. Hofer, A. Grapengiesser [et al.] // *Neurol.* – 2003. – Vol. 60. – P. 1750–1755.
42. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease: an exploratory study / M. Zappia, G. Annesi, G. Nicoletti [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2005. – Vol. 62, № 4. – P. 601–605.
43. Иллариошкин С. Н. Паркинсонизм с ранним началом / С. Н. Иллариошкин // *Атмосфера. Нервные болезни.* – 2006. – № 3. – С. 14–20.
44. Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона – новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболевания? / И. В. Литвиненко, М. М. Одинок, О. С. Сологуб [и др.] // *Анналы клин. и эксперим. неврологии.* – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 13–17.
45. Карабань И. Н. Болезнь Паркинсона: достижения и проблемы / И. Н. Карабань // *Здоров'я України.* – 2007. – № 2. – С. 16–17.

*I.V. Bogdanova*

#### ПРОБЛЕМНІ АСПЕКТИ ЛЕВОДОПАТЕРАПІЇ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Препарати леводопи з тих чи інших позицій актуальні на всіх етапах захворювання. Мають місце неоднозначні дані про особливості реагування на леводопу. На теперішній час найбільш раціональною тактикою визнається пошук і підтримка рівноваги між оптимальним контролем рухових функцій, побічною дією препарату та ризиком ускладнень в майбутньому. Однак це не виключає доцільності майбутніх біохімічних досліджень та пошуку молекулярно-генетичних факторів, які визначають особливості реагування на терапію при хворобі Паркінсона.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, леводопатерапія, ускладнення терапії.

*I.V. Bogdanova*

#### PROBLEM ASPECTS OF LEVODOPATHERAPY ON THE MODERN STAGE

The preparations of levodopa, from any point of view, are actual on any stages of disease. There are the ambiguous data about the features of reacting at levodopa. Presently the most rational tactic is the search and maintenance of equilibrium between the optimum control of motor functions, the side effect of preparations and risk of complications in future. However all these doesn't except the necessity of further biochemical researches and the search of molecular-genetic factors, which determines the features of reaction on therapy at Parkinson's disease.

**Key words:** Parkinson's disease, levodopatherapy, complications of therapy.

Поступила 29.03.11



УДК 616.832-004.2:616.895.4-07-008.47

*М.В. Данилова*

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков*

## **КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Обследовано 164 больных рассеянным склерозом, из них 35 с депрессивным эпизодом в клинической картине и 129 без депрессивной симптоматики. На основании комплексного клинико-психопатологического и патопсихологического исследования выделены основные особенности протекания и факторы формирования депрессивного эпизода у больных рассеянным склерозом. Описан патопсихологический механизм развития депрессивного эпизода.

**Ключевые слова:** депрессивный эпизод, рассеянный склероз, клинико-психопатологические особенности, этиопатогенез, особенности клиники и патопсихология.

В последние годы практически во всех странах мира, в том числе и в Украине, наблюдается рост заболеваемости рассеянным склерозом. Сегодня в мире почти 3 млн больных рассеянным склерозом, в нашей стране более 18 тыс. По распространённости среди заболеваний центральной нервной системы рассеянный склероз занимает четвёртое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, в молодом возрасте – второе [1]. Эта болезнь занимает ведущее место среди нетравматических причин инвалидизации людей трудоспособного возраста (21–45 лет), что ставит данное заболевание в ряд серьёзных медико-социальных проблем.

Наиболее частым спутником рассеянного склероза является депрессия. Наличие депрессивного расстройства значительно усугубляет течение и прогноз заболевания рассеянным склерозом, ускоряет инвалидизацию, снижает качество жизни и социальное функционирование больных, способствует увеличению суицидальной активности [2–4]. Однако вопросы генеза, протекания и диагностики разных клинических форм депрессивных расстройств при рассеянном склерозе остаются на сегодняшний день недостаточно изученными, требующими детальной разработки.

Целью данного исследования явилось изучение клинико-психопатологических и

патопсихологических особенностей формирования депрессивного эпизода при рассеянном склерозе.

В ходе исследования использовали клинико-психопатологический метод (сбор жалоб, анамнеза, изучение симптомов, синдромов, их психопатологическая интерпретация), психометрические методы (шкала Монтгомери–Асберга – для объективной оценки тяжести депрессии (MADRS) [5], опросник депрессии Бека – для субъективной оценки тяжести депрессии [6], клиническая шкала тревоги (CAS) – для объективной оценки степени выраженности тревожной симптоматики [7], шкала самооценки тревоги Шихана – для субъективной оценки тяжести тревожной симптоматики [7]); психодиагностические методы (тест СМИЛ – для выявления личностных особенностей [8], цветовой тест Люшера – для изучения особенностей эмоционального и поведенческого реагирования [9], Торонтская шкала алекситимии – для анализа роли алекситимии в генезе депрессий [4], опросник Бехтеревского института – для изучения типа отношений к болезни [1]); методы математической обработки полученных данных.

Основную группу исследования составили 35 больных рассеянным склерозом, осложнённым депрессивным эпизодом (F32.0-32.2). В группу контроля вошли больные рассеянным склерозом без депрес-

© М.В. Данилова, 2011

сивных проявлений в клинической картине в количестве 129 человек.

При изучении клинико-психопатологических закономерностей формирования депрессивного эпизода у больных рассеянным склерозом наследственная отягощенность психическими расстройствами регистрировалась у 80 %, из них у 74,3 % наследственность была отягощена аффективными расстройствами. Перинатальная патология фиксировалась в 11,4 % случаев, невропатическая конституция – в 25,7 % случаев. Среди преморбидных личностных особенностей у данных больных наблюдалось преобладание дистимических (94,3 %), циклотимических (40,0 %) и интровертированных (37,1 %) черт. Психогенным факторам в формировании депрессивного эпизода у больных рассеянным склерозом отводилась незначительная роль. Психогении в виде собственной болезни, ухудшения материально-бытового состояния и потери (угроза потери) социального статуса регистрировались у 37,1 % больных. В большинстве случаев (77,1 %) психогенные факторы имели хронический характер воздействия. Депрессивный эпизод развивался преимущественно у пациентов с длительностью рассеянного склероза 6–10 лет (71,5 %), при рекуррентно-ремитирующем типе течения (94,3 %) и спинальной форме демиелинизирующего процесса (60,0 %).

Анализ клинико-психопатологических проявлений у больных депрессивным эпизодом свидетельствовал о преобладании в синдромальной структуре тоскливой (меланхолической) депрессии (77,1 %). Больные характеризовались тоскливым настроением, утратой эмоционального резонанса, идеаторной и моторной заторможенностью, мыслями о собственной малоценности, чувством вины, суицидальными мыслями, суточными изменениями настроения (с улучшением настроения во второй половине дня).

Объективно фиксировалось наличие умеренной степени тяжести депрессивного состояния [(27,4±2,1) балла по шкале MADRS], что соответствовало субъективной оценке, которая также достигала уровня умеренной степени тяжести [(20,0±3,5) балла по опроснику депрессии Бека].

Анализ феноменологической структуры депрессии показал наличие выраженного двигательного компонента в проявлениях депрессивного эпизода при рассеянном склерозе в виде заторможенности движе-

ний, речи, мимики у 85,7 % обследованных и двигательного беспокойства у 31,4 % больных.

Значительную выраженность в проявлениях депрессивного эпизода имели когнитивные нарушения: преимущественно нарушения памяти (91,4 %) и снижение уровня концентрации внимания (85,7 %). В идеаторной сфере преобладали идеи малоценности (80,0 %).

Поведенческие расстройства у больных депрессивным эпизодом при рассеянном склерозе регистрировались преимущественно в виде ухудшения коммуникативных функций (82,9 %).

В структуре эмоциональных проявлений у таких больных с наибольшей частотой встречались эндогенные эквиваленты депрессивного расстройства: суточные колебания настроения (91,4 %), безразличие (77,1 %), тоска (71,1 %), горе (скорбь) и отчаяние (68,6 %). Среди соматовегетативных расстройств у них доминирующими были нарушения аппетита (80,0 %) и сна (77,1 %), снижение массы тела (74,3 %), запоры (71,4 %).

Анализ уровня тревожной симптоматики (на основании результатов клинической шкалы тревоги CAS и шкалы самооценки тревоги Шихана) продемонстрировал наличие у больных с депрессивным эпизодом низкого уровня как объективной, так и субъективной тревоги, что свидетельствовало о низкой роли тревоги в генезе депрессивного эпизода при рассеянном склерозе.

В личностном профиле (по данным СМИЛ) у больных с депрессивным эпизодом при рассеянном склерозе было зафиксировано значительное повышение показателей по шкале «депрессии» в пределах (79±4) Т-баллов и шкале «индивидуалистичности» в пределах (75±6) Т-баллов и отмечено снижение показателей по шкале «оптимизма» в пределах (34±2) Т-баллов. В целом усреднённый личностный профиль СМИЛ у больных с депрессивным эпизодом свидетельствовал о выраженных аффективных (депрессивных) и умеренных личностных патопсихологических расстройствах гипостенического типа. Сочетание аффективных и личностных расстройств при высоких показателях шкалы «индивидуалистичности» свидетельствовало об эндогенном генезе этих расстройств. Исходя из анализа профиля СМИЛ, в качестве основных патопсихологических личностных проявлений у данных больных выделили пассивность, сни-

жение уровня активности, неловкость в межличностных контактах, замкнутость и отстранённость, пессимистичность, инертность в принятии решений, неуверенность в себе, склонность к острому переживанию неудач, к волнениям и повышенному чувству вины. Ведущей мотивационной направленностью выступала тенденция к избеганию неуспеха. В качестве основного защитного механизма использовались отказ от самореализации, усиление контроля сознания, уход в мир фантазий.

По результатам теста Люшера у больных с депрессивным эпизодом при рассеянном склерозе было выявлено статистически достоверное по отношению к контрольной группе преобладание чёрного и серого цветов на первой и второй позициях (соответственно в 85,7 и 77,1 % случаев) и красного и зелёного – на седьмой и восьмой позициях (соответственно в 82,9 и 71,4 % случаев). Преобладание чёрного и серого цветов на первой и второй позициях (+7+0) свидетельствовало о доминировании пессимистической оценки своего состояния в сложившейся ситуации. Больным была свойственна выраженная протестная реакция по отношению к сложившейся ситуации, сопротивление внешним обстоятельствам, давлению средовых воздействий. Эта протестная реакция выражалась в ограничении контактов, пассивном противодействии, самоизоляции. Ведущие физиологические и личностные потребности были фрустрированы. Преобладание красного и зелёного цветов на седьмой и восьмой позициях (-3-2) отражало выраженный стресс, связанный с блокировкой самореализации. Отмечались фрустрация потребности в достижении успеха, снижение и утрата контроля над сложившейся ситуацией, неудовлетворённость своей социальной позицией. Больные ощущали собственное бессилие перед лицом препятствий, которые субъективно воспринимались ими как непреодолимые. Фиксировалось выраженное общее эмоциональное перенапряжение и беспомощность. Основной эмоциональный конфликт (+7-3) был связан с переутомлением вследствие нервного перенапряжения, с непереносимостью внешних воздействий, ощущением несчастья, невозможностью контролировать происходящее вокруг. Отмечалась склонность к импульсивным аутоагрессивным действиям.

Следовательно, преобладание выраженных протестных реакций в виде ограниче-

ния контактов, пассивного противодействия и самоизоляции при фрустрации ведущих физиологических и личностных потребностей, вызванных сложившейся ситуацией, отражает наличие и механизм формирования депрессивного эпизода при рассеянном склерозе.

Больные рассеянным склерозом с депрессивным эпизодом характеризовались высоким уровнем выраженности алекситимии – (94±7) баллов, что значительно превышало данный показатель в контрольной группе – (48±9) баллов,  $p \leq 0,05$ . Наличие высокого уровня алекситимии у больных с депрессивным эпизодом при рассеянном склерозе свидетельствовало о сниженной способности к вербализации эмоциональных состояний, трудностях в определении и описании собственных переживаний, в осознании эмоций и когнитивной переработке аффекта.

Среди типов отношения к болезни у больных с депрессивным эпизодом наблюдалось преобладание меланхолического и сенситивного (77,1 и 65,7 % соответственно). Эти два типа отношения к болезни, как правило, сочетались между собой. При меланхолическом типе больные были удручены своим состоянием, болезнью, не верили в благополучное лечение, возможное улучшение, профессионализм врачей. Больные были ориентированы только на неблагоприятный исход болезни, её негативное влияние на карьеру, социальное положение, семейные отношения. Отмечались сниженное настроение, идеи самообвинения и самоунижения. Больные с сенситивным типом отношения к болезни характеризовались чрезмерной озабоченностью о возможном неблагоприятном впечатлении, которое могут произвести на окружающих сведения об их болезни и её последствиях. У больных этой группы отмечались боязнь стать обузой для близких, боязнь развития неблагоприятного с их стороны отношения в связи с болезнью и т. д.

Таким образом, по результатам исследования клинико-психопатологическая характеристика депрессивного эпизода при рассеянном склерозе включала доминирование синдрома тоскливой (меланхолической) депрессии, умеренной тяжести; соответствие субъективной и объективной оценки тяжести состояния; наличие выраженных двигательных, когнитивных и идеаторных расстройств; ухудшение коммуникативных функций; эндогенный характер эмоциональных (тоска, безразличие, горе,

отчаяние, суточные колебания настроения) и соматовегетативных расстройств (нарушение сна, аппетита, снижение массы тела, запоры).

В качестве основных этиопатогенетических факторов формирования депрессивного эпизода у больных рассеянным склерозом были выделены наследственная отягощённость психическими расстройствами аффективного регистра, преморбидные личностные особенности «аффективного спектра» (дистимические, циклотимические и интровертированные), хронический характер психогенных воздействий, длительность демиелинизирующего процесса 6–10 лет, рекуррентно-ремитирующий тип течения и спинальная форма рассеянного склероза

Основными патопсихологическими факторами формирования депрессивного эпизода у больных рассеянным склерозом служили фрустрация потребности в самореализации, в достижении успеха, в контроле над сложившейся ситуацией; аффективная (депрессивная) форма реагирования на внешние воздействия у гипостенической личности; сниженная способность к вербализации и осознанию эмоциональных состояний, собственных переживаний и когнитивной переработке аффекта (высокий уровень алекситимии); защитный механизм, выраженный в отказе от самореализации, в ограничении контактов, в пассивном противодействии, в самоизоляции и уходе в мир фантазий.

Пусковым фактором развития депрессивного эпизода служило наличие демиелинизирующего заболевания, что значительно фрустрировало потребность в самореализации и достижении успеха. Данная фрустра-

ция способствовала формированию конституционально-обусловленного депрессивного состояния. Сниженная способность к когнитивной переработке аффекта способствовала закреплению и утяжелению депрессивной симптоматики. Для преодоления депрессивного состояния как дезадаптивной реакции психики запускался механизм защитного поведения, проявляющийся в отказе от самореализации, в ограничении контактов, пассивном противодействии и самоизоляции. Этот защитный механизм ещё больше блокировал реализацию личностных потребностей и, в конечном счёте, приводил к усилению депрессивного состояния как основного механизма отреагирования на негативные воздействия личности гипостенического типа.

Каждому этапу формирования депрессивного эпизода у больных рассеянным склерозом соответствовал определённый тип отношения к основной болезни. Так, на этапе фрустрации основных личностных потребностей и роста психологического напряжения у больных формировался преимущественно сенситивный тип отношения к болезни, на этапе формирования депрессивного расстройства – преимущественно меланхолический тип отношения к болезни.

Выделенные в ходе исследования клинико-психопатологические и патопсихологические особенности больных с депрессивным эпизодом при рассеянном склерозе могут использоваться в качестве дополнительных дифференциальных критериев диагностики данной формы депрессивной патологии у больных рассеянным склерозом и учитываться при разработке терапевтических и профилактических программ.

### Список литературы

1. Психологическая диагностика отношения к болезни : пособие для врачей / Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев, Э. Б. Карпова, А. Я. Вукс. – СПб., 2005. – 86 с.
2. Рассеянный склероз в Украине: распространённость, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика / П. В. Волошин, Н. П. Волошина, В. И. Тайцлин [и др.] // Укр. вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, вип. 1 (50). – С. 6–21.
3. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, В. Л. Голубев, Г. М. Дюкова. – 3-е изд. перераб. и доп. – М. : МИА, 2007. – 197 с.
4. Алекситимия и методы ее определения при пограничных психосоматических расстройствах : пособие для психологов и врачей / Д. Б. Ерьско, Г. Л. Исурина, Е. В. Кайдановская [и др.]. – СПб. : НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2005. – 32 с.
5. *Монтгомери С. А.* Новая шкала депрессии, разработанная как чувствительная к изменениям / С. А. Монтгомери, М. Асберг // Брит. журн. психиатрии. – 1997. – Vol. 134. – P. 332–389.
6. Когнитивная терапия депрессий / А. Бек, А. Раш, Б. Шо, Г. Эмери. – СПб. : Питер, 2003. – 304 с.
7. *Мак Глинн Т. Дж.* Диагностика и лечение тревожных расстройств : руководство для врачей (пер. под ред. Ю. А. Александровского) / Т. Дж. Мак Глинн, Г. Л. Меткалф (Т. G. McGlinn, G. L. Metkalf). – Am. Psychiatric Press, 1989. – P. 98–101.

8. Собчик Л. Н. Многофакторный метод исследования личности СМЛЛ (ММРЛ) : метод. пособие / Л. Н. Собчик. – СПб., 1999. – 137 с.

9. Собчик Л. Н. МЦВ – метод цветowych выборов. Модифицированный восьмичетовой тест Люшера : практ. руководство. – СПб. : Речь, 2001. – 112 с.

*М.В. Данилова*

**КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ І ПАТОПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ  
ДЕПРЕСИВНОГО ЕПІЗодУ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ**

Обстежено 164 хворих на розсіяний склероз, із них 35 з депресивним епізодом в клінічній картині і 129 без депресивної симптоматики. На підставі комплексного клініко-психопатологічного і патопсихологічного дослідження виділені основні особливості протікання та чинники формування депресивного епізоду у хворих на розсіяний склероз. Описаний патопсихологічний механізм розвитку депресивного епізоду.

**Ключові слова:** депресивний епізод, розсіяний склероз, клініко-психопатологічні особливості, етіопатогенез, особливості клініки і патопсихологія.

*M.V. Danylova*

**CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL AND PATHOPSYCHOLOGICAL PECULIARITIES OF FORMATION  
OF DEPRESSIVE EPISODE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

164 patients with multiple sclerosis were examined, 35 patients with depressive episode in the clinical picture and 129 patients without depressive symptoms. On the base of an integrated clinical-psychopathological and pathopsychological investigation the main peculiarities of course and factors of formation of depressive episode in patients with multiple sclerosis were defined. The pathopsychological mechanism of development of depressive episode was described.

**Key words:** depressive episode, multiple sclerosis, clinical-psychopathological peculiarities, etiopatogenesis, peculiarities of clinical and pathopsychologia.

*Поступила 30.03.11*

## ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.173-036.8

*И.Н. Щербина**Харьковский национальный медицинский университет***ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН  
ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Изучены показатели качества жизни у женщин с перименопаузальным синдромом. Показано, что качество жизни таких пациенток после проведения традиционного лечения в сочетании с иммунокорректорами на 20,0–32,8 % выше, чем после традиционного лечения.

**Ключевые слова:** показатели качества жизни, перименопаузальный синдром, иммунокоррекция.

В связи с увеличением продолжительности жизни и активного участия людей старших возрастных групп во многих сферах деятельности изучение физиологии и патологии перименопаузального периода имеет важное медицинское и социальное значение. Перименопаузальный период – это ступень жизни женщины между молодостью и старостью, когда на фоне инволюции высших нервных центров и половой системы в организме происходит перестройка и адаптация к новым условиям существования. В 75 % случаев этот возрастной период протекает с многочисленными расстройствами, весьма часто требующими проведения медикаментозной терапии [1].

Значительное возрастание заболеваемости у женщин в переходном возрасте является весомым аргументом, чтобы считать перименопаузу и связанные с ней изменения в организме одним из основных факторов, определяющих качество и продолжительность жизни [2, 3].

Для оценки качества жизни обследовано 263 пациентки с перименопаузальными нарушениями в возрасте 45–65 лет. Лечение пациенток проводили по общепринятым схемам с учётом рекомендаций [3, 4]. Ста тридцати трём (50,6 %) пациенткам проводили традиционное лечение с применением иммунокорректоров, 130 (49,4 %) – лишь традиционное. Оно включало немедикаментозные средства, гормональные и негормональ-

ные препараты, назначаемые после консультации смежных специалистов. Сравнимые группы были одинаковы по возрасту и клиническим проявлениям перименопаузы.

Пациенток разделили на четыре клинические группы:

I группа – 68 (25,9 %) женщин с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями, из которых одна половина наряду с традиционным лечением получала иммунокорректор – экстракт плаценты, другая – традиционную терапию.

II группа – 70 (26,6 %) женщин с урогенитальными нарушениями, из которых одна половина получала в качестве иммунокорректирующей терапии галавит, другая – традиционную терапию.

III группа – 73 (27,7 %) женщины с метаболическими нарушениями, из них 37 (50,7 %) с целью иммунокоррекции получали тимоптин, 36 (49,3 %) – традиционную терапию.

IV группа – 52 (19,8 %) женщины с нарушениями опорно-двигательной системы, из них 27 (51,9 %) наряду с традиционной терапией для коррекции иммунных нарушений получали тимоптин в комплексе с экстрактом плаценты, 25 (48,1 %) – традиционное лечение.

Изучение качества жизни проводили путём одномоментной оценки общего состояния пациентки с помощью анкетирования через 12 месяцев после проведённого лече-

© И.Н. Щербина, 2011

ния перименопаузальных нарушений по методике А.А. Новик и Т.И. Ионовой [6]. Модифицированная анкета SF-36 состояла из восьми шкал, максимальное значение каждой из которых равнялось 100 баллам, где 0 означал отсутствие здоровья, 100 – полное здоровье. Анализ проводили методом сравнения интегрального критерия качества жизни (сумма баллов по всем шкалам) в основной группе и группе сравнения с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни при вероятности  $p < 0,05$ .

Анализ показал, что через 12 месяцев после окончания лечения средние параметры физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), интенсивности боли (Б), общего состояния здоровья (ОЗ), характеризующие физический компонент здоровья, у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями после традиционного лечения составили 61,3; 46,5; 51,7; 40,5 баллов, в группе после комплексного дифференцированного лечения — 73,4; 57,2; 64,3; 46,8 баллов соответственно. Средние параметры психического здоровья (ПЗ), ролевого эмоционального функционирования (РЭФ), социального функционирования (СФ), жизненной активности (Ж), характеризующие психический компонент здоровья у пациенток, леченных традиционно, составили 43,6; 56,5; 52,6; 47,1 баллов, у получавших комплексную дифференцированную терапию – 53,7; 67,2; 61,7; 57,4 баллов соответственно. Интегральные показатели качества жизни в обеих группах различались ( $p < 0,05$ ) и составляли 399,8 и 481,7 баллов соответственно (рис. 1).

Средние параметры ФФ, РФФ, Б, ОЗ, характеризующие физический компонент здоровья, у женщин с урогенитальными нарушениями составили после традиционного

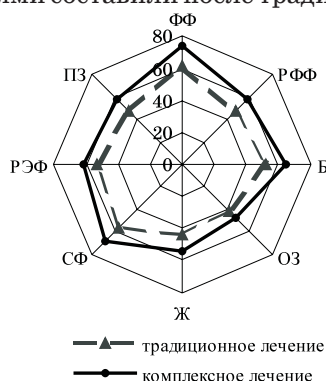


Рис. 1. Показатели качества жизни пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями через 12 мес после окончания лечения

лечения 56,2; 40,8; 47,4; 35,3 баллов, в группе после комплексного дифференцированного лечения — 75,3; 59,8; 66,4; 55,2 баллов соответственно (рис. 2).

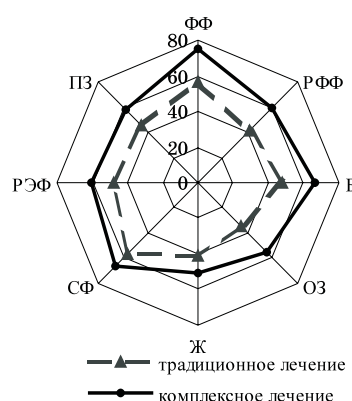


Рис. 2. Показатели качества жизни пациенток с урогенитальными нарушениями через 12 мес после окончания лечения

Средние параметры ПЗ, РЭФ, СФ, Ж, характеризующие психический компонент здоровья у пациенток, леченных традиционно, составили 40,6; 56,3; 47,6; 46,2 баллов, у получавших комплексную терапию – 50,7; 66,8; 60,4; 57,4 баллов соответственно. Интегральные показатели качества жизни в обеих группах различались ( $p < 0,05$ ) и составляли 370,4 и 492,0 баллов соответственно.

Средние параметры ФФ, РФФ, Б, ОЗ, характеризующие физический компонент здоровья, у пациенток с метаболическими нарушениями составили после традиционного лечения 62,6; 47,3; 53,5; 41,9 баллов, в группе после комплексного дифференцированного лечения – 74,2; 59,3; 64,7; 54,1 баллов соответственно. Средние параметры ПЗ, РЭФ, СФ, Ж, характеризующие психический компонент здоровья у пациенток, леченных традиционно, составили 44,6; 53,8; 47,1; 44,0 баллов, у получавших комплексную терапию – 57,0; 72,2; 66,9; 64,4 баллов соответственно. Интегральные показатели качества жизни в обеих группах различались ( $p < 0,05$ ) и составляли 394,8 и 512,8 баллов соответственно (рис. 3).

Средние параметры ФФ, РФФ, Б, ОЗ, характеризующие физический компонент здоровья, у пациенток с опорно-двигательными нарушениями составили после традиционного лечения 61,3; 37,5; 51,8; 35,6 баллов, в группе после комплексного дифференцированного лечения – 80,1; 59,4; 70,8; 53,8 баллов соответственно. Средние параметры – ПЗ, РЭФ, СФ, Ж, характеризующие психический компонент здоровья у па-

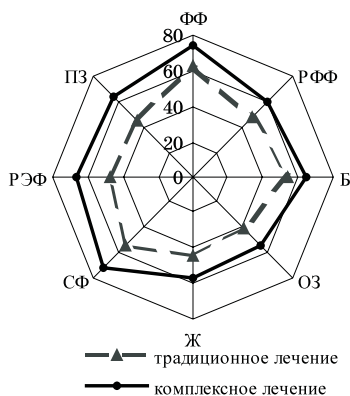


Рис. 3. Показатели качества жизни пациенток с метаболическими нарушениями через 12 мес после окончания лечения

циенток, леченных традиционно, составили 44,7; 55,1; 54,2; 44,6, у получавших комплексную терапию – 56,2; 65,6; 64,8; 56,1 баллов соответственно. Интегральные показатели качества жизни в обеих группах различались ( $p < 0,05$ ) и составляли 384,8 и 506,8 баллов соответственно (рис. 4).

Таким образом, интегральный показатель качества жизни на фоне предложенной комплексной дифференцированной терапии у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями на 20,0 % превышает показатели, полученные после

#### Список литературы

1. Руководство по климактерию: Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств / под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. – М. : Мед. информ. агентство, 2001. – 685 с.
2. Вихляева Е. М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии / Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 51–56.
3. Грищенко О. В. Особливості перебігу клімактерію у хворих з надлишковою масою тіла / О. В. Грищенко // Нова медицина. – 2002. – № 5. – С. 32–35.
4. Принципы и методы коррекции гормональных нарушений в пери- и постменопаузе: методические рекомендации / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский, В. В. Поворознюк [и др.]. – К. : АН Украины, МЗ Украины, 2000. – 25 с.
5. Дубоссарская З. М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): уч.-метод. пособие / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская. – Днепропетровск : Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
6. Новик А. А. Исследование качества жизни в медицине: учеб. пособие / А. А. Новик, Т. И. Ионова; под ред. Ю. Л. Шевченко. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 304 с.

*І.М. Щербіна*

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

Вивчені показники якості життя у жінок з перименопаузальним синдромом. Показано, що якість життя таких пацієнток після проведення традиційного лікування в поєднанні з імунокоректорами на 20,0–32,8 % вище, ніж після традиційного лікування.

**Ключові слова:** показники якості життя, перименопаузальний синдром, імунокорекція.

*I.N. Shcherbina*

#### DESCRIPTION OF QUALITY BY WOMEN'S LIFE OF PERIMENOPAUSAL PERIOD

The indexes of quality of life at women with a perimenopausal syndrome are studied. It were showed that quality of life of such patients after conducting of traditional medical treatment in combination with immunocorrections on 20,0–32,8 % are higher than after traditional medical treatment.

**Key words:** indexes of quality of life, perimenopausal syndrome, immunocorrection.

Поступила 26.05.11

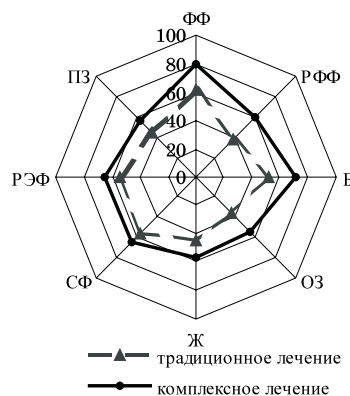


Рис. 4. Показатели качества жизни пациенток с нарушениями опорно-двигательной системы через 12 мес после окончания лечения

традиционного лечения; с урогенитальными нарушениями – на 32,8 %; с метаболическими – на 29,9 %; при опорно-двигательных нарушениях – на 31,7 %, что соответствует улучшению показателей как физического, так и психического компонентов здоровья.

Исходя из изложенного, можно заключить, что улучшить качество жизни и снизить число опасных для жизни последствий перименопаузального синдрома можно с помощью применения в комплексе с традиционным лечением иммунокорректирующих препаратов.



УДК 618.13-002-036-08:612.017

**Н.В. Капустник***Коммунальное учреждение здравоохранения «Специализированный городской клинический родильный дом № 5 г. Харькова»***КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ПРИДАТКОВ МАТКИ**

Изучен иммунный статус у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, выявлены нарушения клеточного иммунитета, наиболее выраженные в Т-звене, повышенный уровень ЦИК, дисбаланс IgA, IgG, IgM, изменение бактерицидной активности нейтрофилов. Показано, что применение озонотерапии нормализует количество общих лимфоцитов, Т-лимфоцитов, соотношение субпопуляций тимусзависимых лимфоцитов, приводит к снижению концентрации ЦИК.

**Ключевые слова:** сальпингоофорит, иммунный статус, озонотерапия.

Воспалительные заболевания женских половых органов по-прежнему представляют серьёзную медицинскую, социальную и демографическую проблему [1–3]. В структуре этих заболеваний значительное место занимают сальпингоофориты – воспалительные процессы придатков матки.

В последние годы изменилось течение этих заболеваний, стали преобладать подострые и хронические заболевания [2, 4, 5]. Одной из основных проблем подострого течения сальпингоофоритов и недостаточной эффективности противовоспалительной терапии является снижение иммунологической реактивности организма [5]. В связи с этим очевидна необходимость включения иммуностимулирующих препаратов в комплексную патогенетическую терапию данного заболевания.

В последнее время в литературе появилось большое количество сообщений о позитивном применении медицинского озона в различных областях медицины. Получены положительные результаты его использования в условиях патологии, связанной с гипоксией, при воспалительных заболеваниях, нарушениях периферического кровообращения, иммунодефицитных состояниях [6, 7]. Медицинский озон обладает прямым антибактериальным и иммуномодулирующим действием [7, 8]. Его использование приводит к улучшению реологических свойств крови, процессов тканевого дыхания.

В работах [7, 8] продемонстрировано повышение чувствительности бактерий к бактерицидному действию комплемента при воздействии озона. Концентрация озона от 1 до 5 мг/л приводит к гибели 99,9 % *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptosporidium parvum*, *Varavium* в течение 4–20 мин. Для уничтожения весьма стойких спор *Penicillium notatum* потребовалось 15–20 мин при концентрации озона 0,1 мг/л. Растворы озона очень эффективны по отношению к *Staphylococcus aureus*, устойчивому к метициллину [3, 9]. Большой интерес вызывают данные об иммуностимулирующих свойствах внутрисосудистой инфузии растворов озона в отношении клеток фагоцитов, а именно нейтрофильных лейкоцитов. Внутрисосудистая инфузия растворов, содержащих озон в концентрации 4–6 мг/л, приводила к мобилизации гуморального звена противинфекционной защиты – повышению фагоцитарной активности нейтрофилов [1, 6, 8].

Существует мнение, что озон влияет на выброс цитокинов – медиаторов тканевого повреждения. В литературе описаны результаты экспериментов, свидетельствующие об увеличении уровня концентрации цитокинов при ингаляции газообразного озона и достоверном снижении этого показателя при внутрисосудистом введении растворов, насыщенных озоном [8, 10]. Известно, что интерферон предупреждает проникновение вируса в клетку хозяина, фактор некроза

© Н.В. Капустник, 2011

опухолі способен лизировать злокачественно перерождаючіся клітки, інтерлейкін-1 активує Т-кіллери і Т-хелпери. Последніє, в свою очередь, в ответ на воздействие интерлейкина-1 начинают синтезировать серию биологически активных веществ – лимфокинов, вызывающих пролиферацию Т-лимфоцитов, превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки с повышением синтеза иммуноглобулинов. Озон вызывает каскад иммунных реакций, направленных на усиление защитных возможностей организма.

Целью данного исследования явилось изучение влияния озонотерапии на клинико-иммунологические особенности состояния женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки.

**Материал и методы.** Обследованы 48 женщин с подострым сальпингоофоритом, которые были разделены на две группы: сравнения – 28 пациенток, которые получали традиционную противовоспалительную терапию, и основную – 20 больных, в комплексном лечении которых использовали озонотерапию. Контрольную группу составили 20 соматически здоровых женщин, в анамнезе которых отсутствовали воспалительные гинекологические заболевания.

Помимо общеклинического обследования, определения группы крови и Rh-принадлежности (у женщин основной группы), у всех больных проводили бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры. Использовали также бактериологический метод определения микрофлоры и её чувствительности к антибактериальным препаратам. Для диагностирования хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной, гарднереллезной и вирусных инфекций применяли метод ДНК-диагностики в ПЦР, титр антител выявляли методом иммуноферментного анализа.

Противовоспалительное лечение включало использование антибиотиков в зависимости от возбудителя. Антибактериальную терапию проводили препаратами широкого спектра действия, применяли витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, Е, С, дезинтоксикационные, седативные, антигистаминные средства, выполняли физиотерапевтические процедуры. Больным основной группы в комплексе с антибактериальной терапией внутривенно вводили озонированный физиологический раствор. Иммунологический контроль

проводили до начала лечения и на 10-й день после трансфузии препарата.

Иммунологические методы исследования включали определение популяций и субпопуляций лимфоцитов идентификацией CD-молекул, экспрессированных на мембране клеток, методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами. Определяли количество Т- и В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), Т-супрессоров (CD8<sup>+</sup>). Для оценки сбалансированности Т-клеточного иммунитета подсчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8<sup>+</sup>, лейкоцито-Т-клеточный индекс [4]. Уровень иммуноглобулинов основных классов (G, A, M) определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием коммерческих моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) измеряли спектрофотометрическим методом преципитации с ПЭГ-6000Д.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента–Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Обследование показало, что у 43 женщин (89,6 %) обострялся хронический воспалительный процесс, у 5 (10,4 %) заболевание выявлено впервые. Длительность заболевания до одного года отмечалась в 20,8 % случаев, от одного до трёх лет – у 43,8 % и более трёх лет – в 35,4 % наблюдений. Больные жаловались на боли внизу живота различной степени выраженности, патологические выделения из половых путей, нарушение менструальной, репродуктивной функций. Температура тела была субфебрильной у 14 (29,2 %) и нормальной у 33 (68,7 %) больных. У всех 34 (70,8 %) пациенток живот при пальпации был мягким, безболезненным, болезненность в нижних отделах отмечалась у 14 (29,2 %) больных. Количество лейкоцитов в крови в большинстве наблюдений (89,6 %) было в пределах нормы. У 5 больных лейкоцитоз превышал  $9 \cdot 10^9$ /л и была увеличена СОЭ (более 15 мм/ч).

При бактериоскопии у 11 (22,9 %) больных были выявлены грибы рода *Candida Albicans*, у 10 (20,8 %) – гарднереллы, у 5 (6,3 %) – трихомонады, у 4 (4,8 %) – лептотрикс. При бактериологическом исследовании чаще всего обнаруживали стафилококк – у 31 (64,6 %) больной, стрептококк – у 12 (25 %), а также различных представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*,

энтеробактер, *Enterococcus faecalis* и др.). При этом у 32 (66,67 %) пациенток микроорганизмы выделялись в различных ассоциациях, из которых наиболее частыми были стафилококк + грибы рода *Candida*, стафилококк + коринебактерии; стафилококк + *E. coli* + *Enterococcus faecalis*. Таким образом, у всех больных был выявлен сальпингоофорит и подтверждён клинически и бактериологически.

Анализ иммунограмм, выполненных до начала лечения, показал, что относительное содержание зрелых тимусзависимых лимфоцитов, выявляемых CD3<sup>+</sup>-антителами, составило (51,6±1,9) %, что ниже, чем в контроле – (65,7±2,1) %. При этом достоверное (p<0,05) снижение содержания CD4<sup>+</sup>-клеток [(26,8±2,1) %] сопровождалось менее выраженным уменьшением (p>0,05) относительного количества CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов [(21,4±1,4) %]. Такое перераспределение концентрации Т-хелперов и Т-супрессоров с выраженным снижением ИРИ (1,2±0,1 против 1,7±0,1 в контроле) предрасполагает к хронизации заболевания и его рецидивированию. Среднегрупповой показатель исходного уровня лейкоцито-Т-клеточного уровня составил (7,4±0,6) усл. ед., в контроле – (4,6±0,3) усл. ед. Следовательно, снижение количественных показателей Т-клеточного звена иммунитета является одной из характерных особенностей состояния иммунной системы у данной категории больных. Относительное содержание в периферической крови больных В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>-клеток) не претерпело достоверных изменений по сравнению с контролем (p>0,05). Несмотря на отсутствие значительных изменений в количественном составе В-лимфоцитов, у большинства больных повышалось содержание IgG – (14,7±0,7) г/л, p<0,05, и IgM – (1,4±0,2) г/л, p>0,05, и снижалось содержание IgA – (2,2±0,2), p<0,05).

Наблюдалась исходная гиперконцентрация в сыворотке периферической крови ЦИК – (130,5±11,6) усл. ед. Важным условием апатогенности ЦИК является их быстрая элиминация из кровяного русла функционирующей макрофагально-фагоцитарной системой. Показатели, характеризующие поглотительную функцию нейтрофилов периферической крови (фагоцитарное число), а также количество фагоцитирующих нейтрофилов крови, были повышены – (3,9±0,5) усл. ед., p>0,05, и (89,2±2,5) %, p<0,05, соответственно; у женщин контрольной группы – (3,4±0,4) усл. ед. и

(76,7±2,3) % соответственно, что может свидетельствовать о компенсаторном напращении клеток макрофагально-фагоцитарной системы. Кроме того, повышение уровня поглотительной способности фагоцитирующих нейтрофилов периферической крови больных сопровождалось подавлением их переваривающей активности, что выражалось в достоверном снижении бактерицидной активности нейтрофилов – (26,4±0,6) % и индекса завершенности фагоцитоза – (0,7±0,03) усл. ед.

Таким образом, изучение иммунного статуса больных воспалительными заболеваниями придатков матки до лечения показало существенные изменения всех звеньев иммунитета, которые могут рассматриваться как комбинированный тип нарушения иммунного статуса.

Изучение иммунного статуса данной категории больных (группа сравнения) после использования методов традиционной терапии показало, что те или иные показатели по степени их выраженности и направленности изменяются неоднозначно. Так, среднегрупповой показатель относительного количества CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов снижается по сравнению с исходным уровнем и составляет (47,4±2,1) %, p>0,05. При этом содержание CD4<sup>+</sup>-клеток несколько снижалось – до (24,8±1,6) %, а у части больных увеличивалось количество Т-супрессоров – до (22,3±1,7) % и уменьшалась величина ИРИ – до (1,1±0,1) усл. ед. Следовательно, после традиционного лечения пациенток основной группы соотношение регуляторных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов было инвертированным.

Следует также отметить, что после традиционной противовоспалительной терапии клиническое выздоровление отмечено у 15 (53,6 %) женщин, улучшение – у 11 (39,3 %). У 2 (7,1 %) больных лечение не дало положительного результата. При комплексном лечении с применением медицинского озона клиническое выздоровление наступило у 17 (85%), значительное улучшение состояния – у 3 (15 %) больных.

#### Выводы

Изучение иммунного статуса у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза позволило выявить нарушения клеточного иммунитета, наиболее выраженные в Т-звене, повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов, дисбаланс IgA, IgG, IgM, изменение бактерицидной активности нейтрофилов. Тради-

ционное противовоспалительное лечение, несмотря на наличие признаков клинического выздоровления, не приводит к нормализации иммунологических показателей. Озонотерапия нормализует количество

общих лимфоцитов, Т-лимфоцитов, соотношение субпопуляций тимусзависимых лимфоцитов, снижение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, способствует восстановлению функции.

#### Список литературы

1. Козин Ю. И. Озонотерапия в акушерско-гинекологической практике / Ю. И. Козин, В. В. Ганичев, Н. В. Ромасько // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2005. – Т. II, № 18. – С. 84–87.
2. Кулаков В. И. Практическая гинекология (клинические лекции) / под. ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 735 с.
3. Стрижаков А. Н. Гнойно-воспалительные заболевания придатков матки / А. Н. Стрижаков, Н. М. Подзолкова. – М. : Медицина, 2006. – 256 с.
4. Венцківський Б. М. Інфекції, що передаються статевим шляхом / Б. М. Венцківський, В. О. Товстановська // Мистецтво лікування. – 2004. – № 6 (12). – С. 52–55.
5. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 604 с.
6. Абубакирова А. М. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии / А. М. Абубакирова, Т. А. Фёдорова, Т. С. Фотеева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 54–57.
7. Dorstewitz H. Ozone in medicine : Proceeding of the Nine Ozone World Congress / H. Dorstewitz. – N. Y., 1989. – P. 17–21.
8. Гречканев Г. О. Озонотерапия в акушерстве // Матер. V Всерос. научн.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине» // Г. О. Гречканев, Т. С. Качалина. – Н. Новгород: Нижегородск. мед. журн. Приложение. Озонотерапия. – 2003. – С. 115–116.
9. Голота В. Я. Комплексний метод лікування хронічного сальпінгоофориту / В. Я. Голота, В. Л. Колесник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 3. – С. 106–107.
10. Cassell J. Pelvic inflammatory disease: a review / J. Cassell, P. Kell, M. Adler // J. Intern. Association of Physicians in AIDS Care. – 2008. – Vol. 3, № 10. – P. 20–23.

#### *Н.В. Капустник*

#### КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ І ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИДАТКІВ МАТКИ

Вивчено імунний статус у жінок із запальними захворюваннями органів малого тазу, виявлені порушення клітинного імунітету, найбільш виражені у Т-ланці, підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів, дисбаланс IgA, IgG, IgM, зміна бактерицидної активності нейтрофілів. Показало, що застосування озонотерапії нормалізує кількість загальних лімфоцитів, Т-лімфоцитів, співвідношення субпопуляцій тимусзалежних лімфоцитів, призводить до зниження концентрації циркулюючих імунних комплексів.

**Ключові слова:** сальпінгоофорит, імунний статус, озонотерапія.

#### *N.V. Kapustnyk*

#### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES AND TREATMENT OPTIMIZATION OF UTERINE APPENDAGES INFLAMMATORY DISEASES

Immunity in females with pelvic organs inflammatory diseases was investigated. Disturbances in cellular immunity, mostly in T-cell component, elevation of circulating immune complexes level, disbalance of IgA, IgG, IgM, changes in neutrophils bactericide activity were revealed. Use of ozone therapy leads to normalization of general lymphocytes count, quantity of T-cells, relation of thymus-dependant subpopulations, and moreover – to decrease of circulating immune complexes concentration.

**Key words:** salpingo-oophoritis, immunity, ozone therapy.

Поступила 10.08.11

## СУДОВА МЕДИЦИНА

УДК 616.12-079.6-091.818:340.6

*В.О. Ольховський, М.В. Губін, Л.С. Купріянова*

*Харківський національний медичний університет*

### **ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ОЗНАК ПРИ СКЛАДАННІ СУДОВО-МЕДИЧНОГО ЕКСПЕРТНОГО ВИСНОВКУ ПРО ПРИЧИНУ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ**

При вивченні випадків ненасильницької раптової серцевої смерті встановлені чинники, що призводять до її розвитку, а також описані їхні діагностичні та статистично ймовірні ознаки. За допомогою гістологічного дослідження визначені шляхи оптимізації експертної оцінки морфологічних макро- та мікроскопічних змін в міокарді осіб, причиною загибелі яких була раптова серцева смерть, що дає змогу підвищити об'єктивність і точність судово-медичної діагностики раптової серцевої смерті.

**Ключові слова:** *раптова серцева смерть, судова медицина, ознаки судово-медичної діагностики, експертний висновок.*

Раптова серцева смерть є об'єктом багатьох досліджень, що пояснюється поширеністю даної патології [1–4]. Цей вид смерті являє собою несамостійну нозологічну одиницю. В її основі може лежати ряд окремих захворювань: ішемічна хвороба серця (ІХС), міокардити, кардіоміопатії, вади розвитку вінцевих артерій серця, уроджені вади серця та ін [5]. При цьому до 90 % усіх спостережень раптової серцевої смерті зумовлені ІХС. В сучасному світі серцево-судинні захворювання, і в першу чергу ІХС, продовжують залишатися провідною причиною смертності і є головною причиною розвитку смертельних випадків у більшості розвинених країн, щорічно обумовлюючи близько 1,5 млн випадків інфаркту міокарда і більше 520 тис. раптової серцевої смерті [6].

Діагностика і профілактика раптової серцевої смерті має соціально-економічну значущість і є актуальною як для судово-медичних експертів [7, 8], так і для кардіологів [5, 9].

Мета дослідження – визначення критеріальної значущості ознак судово-медичної діагностики раптової серцевої смерті, обумовленої атеросклеротичною хворобою серця, для обґрунтування експертного висновку про причину смерті.

**Матеріал і методи.** Було досліджено 40 трупів і проаналізовано 633 акта судово-медичного розтину трупів осіб, які раптово померли від атеросклеротичної хвороби серця (АХС) протягом 2002–2009 рр. на базі відділу судово-медичної експертизи трупів обласного бюро судово-медичної експертизи м. Харкова.

Для реєстрації діагностичних ознак АХС, що призвела до раптової серцевої смерті, були розроблені реєстраційні картки, які заповнювалися під час кожного судово-медичного розтину трупа (I тип картки), судово-гістологічного дослідження об'єктів внутрішніх органів (II тип картки). В реєстраційних картках відмічали номер трупа, дату розтину або дослідження, дату смерті, прізвище, стать, вік, причину смерті, стислі обставини справи, а також наявність діагностичних ознак, які підлягали дослідженню. Судово-медичні дослідження трупів проводили за допомогою метода Шора. При дослідженні головного мозку користувалися методикою Вірхова, яка передбачає послідовні розрізи шлуночків і тканини головного мозку. Для визначення морфологічних ознак захворювань, що призвели до РСС, використовували методи забарвлення гістологічних зрізів з подальшим їх

© В.О. Ольховський, М.В. Губін, Л.С. Купріянова, 2011

вивченням у світловому мікроскопі. Всі гістологічні дослідження проводили з використанням мікроскопів «Біолам Р11» (Україна) при збільшеннях об'єктива окулярів 40, 10, 8, 4 в прохідному світлі.

Концентрацію етилового спирту в крові й сечі визначали за загально визнаною методикою газорідинної хроматографії.

Отримані дані статистично обробили з використанням теореми Байєса. Спочатку визначили частоту ознак, що зустрічаються при АХС і призвели до раптової серцевої смерті, потім ймовірність діагностичних ознак.

Критерієм статистичної ймовірності (діагностичного коефіцієнта) кожної діагностичної ознаки є відношення вірогідності гіпотези після випробування (апостеріорна) до суми вірогідностей усіх апостеріорних гіпотез, критерієм гіпотези – частота ознак АХС.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що найменший відсоток раптової серцевої смерті серед випадків ненасильницької смерті був у 2003 р. (82,4), найбільший – у 2007 р. (94,2). У середньому за період 2002–2009 рр. відсоток раптової серцевої смерті серед усіх випадків ненасильницької смерті склав 87, а серед випадків ненасильницької та насильницької смерті – 45. Середній показник смертності населення Харківського регіону за вказаний період склав 1,64 на 1000 населення, що у 4 рази нижче за аналогічний показник по Україні, який дорівнював 6,56.

Аналіз випадків смерті від серцево-судинних захворювань, показав, що перше місце займає смертність від АХС – 63 %; від алкогольної кардіоміопатії (АКМП) – 19 %, від гіпертонічної хвороби – 6 %; від гострого інфаркту міокарда без гемоперикарду (ГІМБГ) – 2 %; дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП) – 1 %; від інших (перикардит, післяінфарктний кардіосклероз, коронарокардіосклероз, вади серця, аневризма аорти, геморагічний інсульт, тромбоз коронарних артерій) – 9 %.

Спостерігаючи картину смертності від серцево-судинних захворювань, можна констатувати, що чоловіки гинуть у 2 рази частіше, ніж жінки, незалежно від віку. Так, за період 2002–2009 рр. було 33,2 % випадків раптової серцевої смерті від серцево-судинних захворювань серед жінок і 66,8 % серед чоловіків. Аналіз щорічних показників свідчить, що у 2003 р. смертність від серцево-судинних захворювань у чоловіків пе-

ревищувала жіночу смертність у 1,46 раза, у 2004 р. в 2,2 раза, у 2005 і 2006 рр. у 2 рази, у 2007 р. у 2,2 раза, у 2008–2009 рр. у 2,3 раза.

Середній показник смертності по регіону, що обслуговує відділ № 2 обласного бюро судово-медичної експертизи м. Харкова, склав 1,64 %.

Для АХС налічується 30 діагностичних ознак. У нашому дослідженні була отримана частота морфологічних ознак АХС, яка відрізняється нерівномірністю. Найчастіше зустрічались наступні ознаки: звуження просвіту коронарних артерій (99,8 %), стовщення стінок коронарних артерій (99,7 %), наявність атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях (99,7 %), дифузний атеросклеротичний кардіосклероз (99,2 %), наявність атеросклеротичних бляшок в аорті (98,3 %), збільшення розмірів серця (95,4 %), зяяння коронарних артерій (94,5 %), нерівномірне кровонаповнення серцевого м'яза (92,6 %), рідкий стан крові (99,5 %), венозне повнокров'я внутрішніх органів (99,1 %), кардіосклероз дифузний (100 %).

Менш часто зустрічались наступні ознаки АХС: крововиливи в кон'юнктиву (4,1 %), мимовільні дефекації або сечовипускання, виливання сперми (5,7 %), недокрів'я селезінки (1,4 %), гострий розлад кровообігу (50 %), спазм дрібних коронарних артерій (18,8 %), порушення мікроциркуляції (заповнення мікросудин міокарда плазмою, без формених елементів, агрегація еритроцитів, сладж-феномен в еритроцитах, 53,1 %).

Наявність етанолу в крові трупів, що міг сприяти виникненню смерті від АХС, встановлено в 10,6 % випадків, у сечі – в 0,5 % випадків.

За допомогою теореми Байєса й на основі загальноприйнятих частот ознак визначена статистична ймовірність кожної діагностичної ознаки АХС. Так, найбільшу статистичну значущість мають наступні ознаки: звуження просвіту коронарних артерій (5 %), стовщення стінок коронарних артерій (5 %), наявність атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях (5 %), дифузний атеросклеротичний кардіосклероз (4,9 %), наявність атеросклеротичних бляшок в аорті (4,9 %), збільшення розмірів серця (4,8 %), зяяння коронарних артерій (4,7 %), нерівномірне кровонаповнення серцевого м'яза (4,6 %), рідкий стан крові (5 %), венозне повнокров'я внутрішніх органів (4,9 %), кардіосклероз дифузний (5 %). Найменшу статистичну значущість мають наступні ознаки: крововиливи в

кон'юнктиву (0,2 %), ознаки мимовільної дефекації або сечовипускання, виливання сперми (0,3 %), недокрів'я селезінки (0,1 %), гострий розлад кровообігу (2,5 %), спазм дрібних коронарних артерій (0,9 %), порушення мікроциркуляції (заповнення мікросудин міокарда плазмою, без формених елементів, агрегція еритроцитів, сладж-феномен в еритроцитах, 2,6 %). Тому саме за допомогою показників статистичних ймовірностей ознак при судово-медичному дослідженні трупа можна встановлювати ступінь достовірності висновків експерта про причину смерті внаслідок АХС. Якщо сума діагностичних коефіцієнтів ознак буде складати 95 % і більше, то у цих випадках висновок експерта про причину смерті від АХС буде статистично достовірний. Якщо показник діагностичної суми буде складати від 75 до 95 %, то висновок експерта про причину смерті від АХС слід встановлювати у вірогідній формі. Якщо діагностична сума ознак буде складати у підсумку менш ніж 75 %, то висновок експерта про причину смерті від АХС слід вважати недостовірним. У цих випадках необхідна подальша судово-медична верифікація причини смерті.

#### Висновки

1. Судово-медичні дослідження у випадках раптової серцевої смерті становлять 87 % від досліджень випадків ненасильницької смерті в Харківському регіоні. Середній показник смертності населення за період 2002–2009 рр. від серцево-судинних захворювань склав 1,64 на 1000 населення, що у 4 рази нижче за аналогічний показник по Україні (6,56).

2. У Харківській області до раптової серцевої смерті найчастіше призводять атеросклеротичні хвороби серця (63 % випадків смерті від серцево-судинних захворювань), алкогольної кардіоміопатії (19 %), гіпертонічна хвороба (9 %) та ін.

3. Діагностичні ознаки атеросклеротичної хвороби серця різняться за рівнем ста-

тистичної ймовірності та умовно поділяються на дві групи: найбільш і найменш статистично ймовірні.

4. До найбільш статистично ймовірних ознак атеросклеротичної хвороби серця належать наступні: звуження просвіту коронарних артерій, стовщення стінок коронарних артерій, наявність атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях, дифузний атеросклеротичний кардіосклероз, наявність атеросклеротичних бляшок в аорті, збільшення розмірів серця, зянення коронарних артерій, нерівномірне кровонаповнення серцевого м'яза, рідкий стан крові, венозне повнокров'я внутрішніх органів, кардіосклероз дифузний.

5. До найменш статистично ймовірних ознак АХС належать наступні: крововиливи в кон'юнктиву, ознаки мимовільної дефекації або сечовипускання, виливання сперми, недокрів'я селезінки, гострий розлад кровообігу, спазм дрібних коронарних артерій, порушення мікроциркуляції (заповнення мікросудин міокарда плазмою, без формених елементів, агрегція еритроцитів, сладж-феномен в еритроцитах).

6. Сукупність найбільш та найменш статистично ймовірних ознак атеросклеротичної хвороби серця визначає у підсумку ступінь достовірності висновків експерта про причину смерті. Якщо така сума буде складати > 95 %, то висновок про причину смерті слід вважати достовірним, якщо у межах 75–95 %, то вірогідним, якщо 75 %, то недостовірним.

7. Визначені шляхи оптимізації експертної оцінки морфологічних макро- та мікроскопічних змін в міокарді осіб, раптова серцева смерть яких настала від атеросклеротичного і неатеросклеротичного ураження. Використання запропонованого способу встановлення ступеня достовірності висновків експерта дає змогу підвищити об'єктивність і точність судово-медичної діагностики раптової серцевої смерті.

#### Список літератури

1. *Войченко В. В.* Аналіз міокарда при раптовій смерті від гострої ішемічної хвороби серця і алкогольних отруєнь / В. В. Войченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2002. – № 1. – С. 99–102.
2. *Воронов В. Т.* Морфологічні критерії гострої ішемії міокарда в судово-медичній діагностиці раптової коронарної смерті / В. Т. Воронов // Укр. суд.-мед. вісник. – 1996. – № 2. – С. 5.
3. *Мальцев С. В.* Скоропостижная смерть среди лиц с диагностированной ишемической болезнью сердца / С. В. Мальцев // Матер. VI Всерос. съезда судебных медиков, посв. 30-летию Всерос. общества судебных медиков. – Москва–Тюмень, 2005. – С. 190–191.
4. *Сичов О. С.* Раптова кардіальна смерть: фактори ризику та профілактика / О. С. Сичов // Рекомендації Укр. товариства кардіологів. – К., 2003. – 75 с.

5. *Кактурский Л. В.* Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы / Л. В. Кактурский // Архив патол. – 2005. – № 3. – С. 8–11.
6. *Escobedo L. D.* Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States / L. D. Escobedo, M. M. Zack // Circulation. 1996. – Vol. 93, № 11. – P. 2033–2036.
7. *Войченко В. В.* Судово-медична оцінка патоморфологічних та біофізичних показників шлуночків серця при раптовій коронарній смерті : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Дніпропетровська держ. мед. академія / В. В. Войченко. – Дніпропетровськ, 2002. – 21 с.
8. *Семенов А. В.* Раптова серцева смерть осіб молодого віку, які контактували з ксенобіотиками на виробництві : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Донецький держ. мед. ун-т ім. М. Горького / А. В. Семенов. – К., 1998. – 15 с.
9. *Burke A. P.* Intramural coronary dysplasia of the ventricular septum and sudden death / A. P. Burke, R. Virmani // Hum. Path. – 1998. – Vol. 29, № 10. – P. 1124–1127.

*В.А. Ольховский, В.Н. Губин, Л.С. Куприянова*

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ СОСТАВЛЕНИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ЭКСПЕРТНОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ О ПРИЧИНЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ**

При изучении случаев ненасильственной внезапной сердечной смерти установлены причины, способствующие её развитию, а также описаны их диагностические и статистически вероятностные признаки. С помощью гистологического исследования определены пути оптимизации экспертной оценки морфологических макро- и микроскопических изменений в миокарде людей, причиной смерти которых была внезапная сердечная смерть, что даёт возможность повысить объективность и точность судебно-медицинской диагностики.

**Ключевые слова:** *внезапная сердечная смерть, судебная медицина, признаки судебно-медицинской диагностики, экспертное заключение.*

*V.A. Olkhovsky, V.N. Gubin, L.S. Kupriyanova*

**DETERMINING DIAGNOSTIC VALUE OF MORPHOLOGICAL SIGNS AT MAKING FORENSIC EXPERT CONCLUSION ABOUT THE CAUSE OF A SUDDEN DEATH**

When investigating the cases of sudden death, the causes facilitating its development were studied. Diagnostic and statistically probable causes were described. Histological investigation was used to determine the ways of optimizing expert assessment of morphological, macro- and microscopic changes in the myocardium of the persons who died from sudden heart death, which allows improving objectiveness and accuracy of forensic diagnosis of sudden heart death.

**Key words:** *sudden heart death, forensic medicine, signs of forensic diagnosis, expert conclusion.*

*Поступила 05.05.11*



УДК 340.6:616-079.63

*А.О. Плетенецька*

*Харківське обласне бюро судово-медичної експертизи  
Харківський національний медичний університет*

## **ОСОБЛИВОСТІ УШКОДЖЕНЬ ТІЛА ЛЮДИНИ ОМІДНЕНИМИ КУЛЬКАМИ ПРИ ПОСТРІЛАХ ІЗ ПНЕВМАТИЧНОЇ ГВИНТІВКИ CROSMAN 2100 CLASSIC**

Виявлено ознаки ушкодження тіла людини при пострілах з потужної пневматичної гвинтівки Crosman 2100 Classic обмідненою кулькою, які дозволяють визначити дистанцію пострілу, що може бути використано в судово-медичній практиці при проведенні експертиз із приводу ушкодження із цього виду зброї.

*Ключові слова: пневматична гвинтівка, вхідний отвір, рановий канал, відстань пострілу, біоманекен, куля.*

Пневматична зброя за останні роки набула в Україні значного поширення. Однією з причин цього стала можливість вільного придбання, зберігання та використання такої зброї без спеціального дозволу за умов, що калібр її не більше 4,5 мм, а початкова швидкість польоту кулі не перевищує 100 м/с. Так у вільному продажу появилася велика кількість нових зразків достатньо потужної пневматичної зброї і боеприпасів [1]. Цим можна пояснити зростання в різних країнах кількості постраждалих від пневматичної зброї, серед яких нерідко зустрічаються й смертельно поранені [2–6]. Пневматична зброя застосовується також і проти тварин.

Слід зазначити, що ушкодження різних об'єктів (тканини тіла й одягу людини тощо) із сучасних моделей пневматичної зброї, які зустрічаються в практиці судово-медичного експерта, у судово-медичному відношенні вивчені недостатньо [7–9].

Для пневматичної зброї застосовуються різні види боеприпасів [10–12], як показують спостереження деяких авторів, ушкодження саме кульками при пострілах із пневматичної зброї є найпоширенішими [13]. Судово-медичному експерту необхідно детально вивчати ці ушкодження [14].

Отже, доступність пневматичної зброї і відсутність спеціальних ознак ушкодження тіла людини при пострілах з потужної пневматичної гвинтівки Crosman 2100 Classic

обмідненою кулькою потребують ретельного вивчення даної проблеми.

Метою роботи було виявити ознаки ушкодження тіла людини та одягу при пострілах із пневматичної гвинтівки Crosman 2100 Classic обмідненою кулькою з тим, щоб визначити дистанцію пострілу.

**Матеріал і методи.** Матеріалом дослідження були біоманекени із трупним заляканням, що розв'язалося, без ознак гниття, небіологічний імітатор – архітектурний пластилін. Стрілянину вели із мисливської пневматичної гвинтівки американського виробництва Crosman 2100 Classic сталевими кульками вітчизняного виробництва, калібру 4,5 мм, масою 0,35 м, покритими тонким шаром міді. Перед кожною серією експериментальних пострілів вимірювали початкову швидкість снаряда за допомогою безконтактного хронографа CED MILLENIUM V-0 китайського виробництва. Середня швидкість снаряда склала 236,4 м/с, що забезпечувало енергію пострілу кулькою 9,8 Дж. Постріли робили з відстаней 0 (щільно впритул), 1, 3, 5, 10, 15, 25 і 50 см та 1, 2, 4, 6, 8 та 10 м. З кожної відстані й у кожен досліджуваний об'єкт робили по 12 пострілів. Усього було зроблено 336 пострілів.

Для досліджень з небіологічними імітаторами використали пластилинові блоки розмірами 7×5×5 см. Кульовий канал вивчали після поздовжнього розрізування плас-

© А.О. Плетенецька, 2011

тилінового блока від вхідного отвору до місця виявлення кульки.

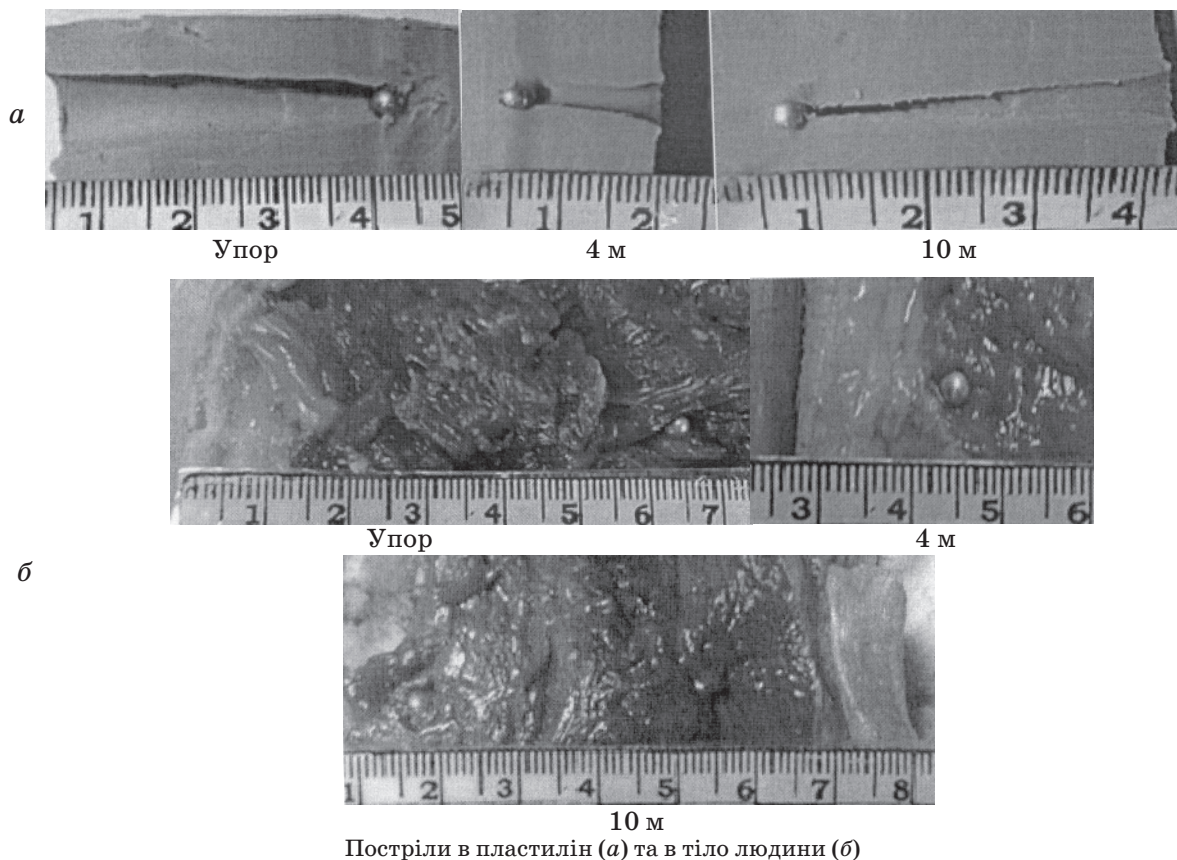
Постріли в біоманекени робили в передню й бічні поверхні стегна, після чого вирізали шматки шкіри з прилеглими м'якими тканинами на глибину, достатню для вивчення всього ранового каналу. Ранові канали розсікали уздовж і вимірювали їхню довжину від вхідного пошкодження до місця виявлення кульки.

Вхідні пошкодження й кульові канали на всіх об'єктах фотографували за правилами судової фотографії, а потім досліджували візуально й за допомогою стереомікроскопа МБС-9. Для визначення пробивної здатності гвинтівки вимірювали глибину каналу на біоманекенах і в пластилінових блоках, а потім обчислювали середню величину з урахуванням середньоквадратичного відхилення [15].

**Результати та їх обговорення.** Вивчення ушкоджень у пластилінових блоках показало, що всі вони були сліпими. Наприкінці прямолінійного кульового каналу завжди знаходилася кулька. Вхідні пошкодження були кратероподібної форми, діаметром від 0,7 см (щільно впритул) до 0,5 см (відстані від 1 до 50 см і від 1 до 10 м), з відносно рів-

ними гладкими краями, що виступають на 0,1–0,2 см. Навколо ушкоджень при пострілах впритул відзначався відбиток дулового зрізу гвинтівки у вигляді кільцеподібного вдавлення зовнішнім діаметром 1,5 см (рисунок, *a*). Кульові канали на поздовжньому розрізі мали форму конуса із гладкими стінками, основою зверненого у бік входу, який поступово зменшувався зовні усередину до розмірів, рівних діаметру кульки. Стінки каналів гладкі. Глибина каналів спочатку поступово зменшувалася від  $(4,0 \pm 0,11)$  см (щільно впритул) до  $(1,9 \pm 0,06)$  см (4 м), а потім поступово збільшувалася до  $(3,8 \pm 0,01)$  см на відстані 10 м.

При пострілах у м'які тканини стегна виникали сліпі поранення. Вхідні рани мали круглу форму, дрібнофестончасті краї, зовнішній діаметр по 0,4 см, дефект тканини по 0,2–0,3 см. Навколо ушкоджень при всіх відстанях пострілу розташовувався рівномірний сірий пасок зсаднення шириною 0,1–0,2 см (рисунок, *b*). В чотирьох випадках (33 %) при пострілі впритул по краю вхідного пошкодження спостерігалася осередкова емфізема, яка самостійно зникла через 3 хв. Вона утворюється в момент пострілу при влученні повітря зі стовбура



гвинтівки під верхні шари шкіри. Ще в чотирьох випадках (33 %) відзначений відбиток дулового зрізу зброї (штанц-марка) у вигляді садна дугастої форми, розмірами 1,5×0,3 см, розташованої на відстані 0,6 см від центра дефекту. Ранові канали прослідковувалися нечітко через невеликі розміри кульки й скорочення ушкоджених м'язових волокон. Наприкінці прямолінійних ранових каналів у всіх випадках виявляли кульку без ознак деформації. В 92,9 % дослідів рановий канал закінчувався в м'язовому масиві й лише в 7,1 % – на границі між м'язовим і підшкірно-жировим шарами. Глибина його поступово зменшувалася від (6,4±0,05) см (впритул) до (1,8±0,02) см (4 м), а потім поступово збільшувалася, склавши (6,1±0,05) см при відстані пострілу 10 м. Мабуть, ця залежність може бути пояснена нестійким, нестабільним положенням кулі на цій ділянці її траєкторії.

#### Список літератури

1. *Бабій Л. М.* Діагностична тактика оцінки ушкоджень, що заподіяні пострілами з пневматичного газобалонного пістолета з коротким стволом та у вигляді гвинтівки / Л. М. Бабій // Укр. суд.-мед. вісник. – 2009. – № 1 (22). – С. 21–21.
2. *Зеленский С. А.* Судебно-медицинская оценка поврежденных, причиненных из пневматического оружия различными видами пуль : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Зеленский. – М., 2001. – 21 с.
3. *Кириенко Г. В.* Случай смертельного и других тяжелых ранений, причиненных пневматическим оружием / Г. В. Кириенко // Проблемы теории и практики судебной медицины. – Астана, 1998. – Вып. 2. – С. 176–178.
4. *Козаченко І. М.* Судово-медична діагностика ушкоджень із пневматичної зброї на сучасному етапі // Укр. суд.-мед. вісник. – 2008. – № 1. – С. 23–27.
5. Оружейные черепно-мозговые ранения / В. В. Лебедев, В. В. Крылов, Ю. С. Щиголов [и др.] // М. : РИПОЛ, 1997. – 129 с.
6. *Талыпов А. Э.* Проникающие оружейные ранения из пневматического оружия / А. Э. Талыпов, Л. А. Морозова // Нейрохирургия. – 2001. – № 3. – С. 48–50.
7. *Козаченко І. М.* Проблеми та перспективи судово-медичного дослідження ушкоджень, що заподіяні з пневматичної зброї підвищеної потужності / І. М. Козаченко // Проблеми медичної науки та освіти. – 2006. – № 3. – С. 54–57.
8. *Татаренко В. А.* Особенности поврежденных, возникающих при выстрелах из пневматической винтовки / В. А. Татаренко // Вопросы судебной медицины и экспертной практики. – Донецк : ДМИ, 1994. – С. 26.
9. *Хижняк В. В.* Судово-медична оцінка ушкоджень, що заподіяні пострілами з пневматичної гвинтівки ІЖ-38 : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Хижняк. – К., 2008. – 20 с.
10. *Козаченко І. М.* Класифікація сучасної пневматичної зброї / І. М. Козаченко // Теорія та практика судової експертизи і криміналістики : зб. наук. праць / Харк. наук.-досл. ін-т судових експертиз ім. засл. проф. М. С. Бокаріуса; Нац. юридична академія ім. Ярослава Мудрого. – Харків : Право, 2008. – Вып. 8. – С. 219–224.
11. Криминалистическое исследование пневматического оружия: справочно-метод. пособие для экспертов-криминалистов, сотрудников уголовного розыска и следователей / М. Э. Портнов, А. И. Устинов, В. В. Филиппов [и др.] / под ред. А. И. Устинова. – М. : Изд. ВНИИ МВД СССР, 1971. – 120 с.
12. *Трофимов В. Н.* Пули для пневматического оружия : справочник. – М. : Изд. Дом Рученькиных, 2005. – 160 с.
13. *Shepherd M. J.* Air gun injury: Accepted for publication 7 August 2003 // Emerg. Med. J. – 2004. – Vol. 21. – P. 634–663.
14. *Тагаев Н. Н.* Направления исследования поврежденных пневматическим оружием / Н. Н. Тагаев, В. В. Хижняк // Бокаріусовські читання : матер. II наук.-практ. конф. судов. медиків і кри-

#### Висновки

1. Встановлено, що форма й розміри вхідних ушкоджень на тілі біоманекенів і небіологічних імітаторах біологічних тканин незначно відрізняються від форми й діаметра кульки, що дозволяє визначити калібр снаряда.

2. Доведено, що глибина кульового каналу при пострілах кулькою із пневматичної гвинтівки Crosman 2100 Classic спочатку поступово зменшувалася на відстанях від 0 см до 4 м, де він має мінімальну глибину, а потім поступово збільшувалася на відстанях від 6 до 10 м, що пов'язане з нестабільністю польоту снаряда на цій ділянці траєкторії.

3. Показано, що ознаками пострілу кульками впритул із пневматичної гвинтівки Crosman 2100 Classic є відбиток дулового зрізу (штанц-марка) і підшкірна емфізема навколо вхідного пошкодження.

міналістів, присвяч. 60-річчю Харк. т-ва судових медиків і криміналістів ім. проф. М. М. Бокаріуса (Харків, 28–29 листопада 2008 р.). – Харків, 2008. – С. 104.

15. Гудман С. Н. На пути к доказательной биостатистике: Ч. 1. Обманчивость величины P / С. Н. Гудман // Междунар. журн. мед. практики. – 2002. – № 1. – С. 8–17.

*А.А. Плетенецкая*

**ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА ОМЕДНЁННЫМИ ШАРИКАМИ ПРИ ВЫСТРЕЛАХ ИЗ ПНЕВМАТИЧЕСКОЙ ВИНТОВКИ CROSMAN 2100 CLASSIC**

Выявлены признаки повреждений тела человека при выстрелах из мощной пневматической винтовки Crosman 2100 Classic омеднённым шариком, которые позволяют определить дистанцию выстрела, что может быть использовано в судебно-медицинской практике при проведении экспертиз по поводу повреждений из этого вида оружия.

**Ключевые слова:** пневматическая винтовка, входное отверстие, раневой канал, расстояние выстрела, биоманекен, шарик.

*А.А. Pletenetska*

**FEATURES OF DAMAGES OF THE HUMAN BODY BY COPPER-PLATED BALLS, CAUSED BY SHOTS FROM THE POWERFUL AIR RIFLE CROSMAN 2100 CLASSIC**

Signs of damages of a human body by copper-plated balls from powerful air rifle Crosman 2100 CLASSIC are revealed, that can help to find the distances from the shot, that can be used in medicolegal practice at carrying out of examinations concerning damages from this type of weapon.

**Key words:** air rifle, entrance aperture, wound canal, shot distance, a biodummy, a ball.

*Поступила 18.05.11*

УДК 340.6:616.711.1-001.5-079.5]-053.88

*О.М. Пешенко*

*Харківський національний медичний університет*

## **СУДОВО-МЕДИЧНА ОЦІНКА УШКОДЖЕНЬ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА І ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНИХ ТКАНИН У ЖИВИХ ОСІБ З ВИКОРИСТАННЯМ НОВИХ МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ**

Запропоновано програму-алгоритм дослідження для наукового обґрунтування діагностичних критеріїв судово-медичної оцінки за ступенем тяжкості тілесних ушкоджень травм шийного відділу хребта і паравертебральних тканин на основі їх комплексного клінічного вивчення. Алгоритм-програма дослідження включає декілька етапів, послідовних дій судово-медичного експерта при розробці діагностичних критеріїв для визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень.

*Ключові слова: травма шийного відділу хребта, травма паравертебральних тканин, судово-медична діагностика.*

Удосконалення судово-медичної експертизи вимагає використання нових діагностичних підходів, які дозволяють об'єктивно і всебічно оцінити тяжкість ураження при тому чи іншому виді травми [1, 2]. При цьому в спеціалізованій судово-медичній літературі [3–6] недостатньо і часом неоднозначно висвітлено діагностичні можливості нових методів для судово-медичної практики, зокрема для визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при травмах шийного відділу хребта і паравертебральних тканин. Так само не зазначено перелік необхідних досліджень для всебічної судово-медичної оцінки цього виду травми в «Правилах судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень» (уведені в дію наказом № 6 МОЗ України від 17.01.1995 р.). Разом з тим судово-медична експертиза травм шийного відділу хребта і паравертебральних тканин є достатньо складною [4, 6]. Щорічно в Україні хребцево-спинномозкову травму одержують близько 2 тис. людей, переважно молодого віку [7]. Ушкодження шийного відділу хребта складають 48 випадків на 1 млн населення [8]. У структурі ушкоджень хребта ураження його шийного відділу складають до 30 % і відносяться до найтяжчих травм опорно-рухової системи. Неврологічні розлади при травмах шийного відділу хребта виникають у 50 % випадків [9, 10]. У 44 % випадків травма шийного відділу хребта супровод-

жується ушкодженням спинного мозку з виникненням паралічів, що є основною причиною важкої та стійкої інвалідизації [11]. Найчастіше зустрічається травма V–VI шийних хребців (70–75 % спостережень), рідше II–IV шийних хребців (18–20 % спостережень), ураження VII шийного хребця зустрічається лише в 10 % випадків. У структурі травм шийного відділу хребта домінують його вивихи, які можуть сполучатися з переломами. Друге місце посідають переломи шийного відділу хребта (до 24,5 % спостережень). Підвивихи шийного відділу хребта складають до 18,7 % спостережень. Рідше зустрічаються ізольовані розриви та надриви зв'язок, міжхребцевих дисків [10–12].

Метою дослідження було виявити та науково обґрунтувати діагностичні критерії для судово-медичної оцінки ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при травмах шийного відділу хребта і паравертебральних тканин на основі їх комплексного клінічного вивчення. Для цього нами розроблена алгоритм-програма, яка містить наступні етапи:

- аналіз клінічного перебігу і кінцевих результатів травм шийного відділу хребта і паравертебральних тканин відповідно до «Правил судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень» і виявлення судово-медичних діагностичних критеріїв тяжкості травм шийного відділу хребта і паравертебральних тканин;

© О.М. Пешенко, 2011

- установлення частоти виникнення вказаних травм, особливостей їхнього клінічного перебігу та кінцевих результатів на основі аналізу архівного судово-медичного матеріалу;

- зіставлення отриманих даних при аналізі судово-медичного архівного матеріалу із клінічними даними, трактування одержаних даних;

- проведення судово-медичних експертиз у поєднанні з комплексним клінічним обстеженням постраждалих;

- обґрунтування судово-медичних діагностичних критеріїв визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при травмах шийного відділу хребта і паравертебральних тканин.

Матеріалом дослідження на першому етапі служили дані з медичних карт пацієнтів, що знаходяться на лікуванні в спеціалізованому травматологічному стаціонарі. При аналізі клінічних спостережень насамперед визначали: небезпечні для життя травми, тривалість розладу здоров'я не небезпечною для життя травми та її прояви, які обумовили тривалість їхнього перебігу. Далі ми вибирали дані, необхідні для виявлення клінічних проявів безпечних і небезпечних для життя травм шийного відділу хребта і паравертебральних тканин, можливі їхні кінцеві результати та часовий інтервал, через який необхідно проводити їхню судово-медичну оцінку. З урахуванням виявлених особливостей перебігу та кінцевих результатів травм надавали судово-медичну оцінку клінічним спостереженням і виявляли ознаки травми, які визначають ступінь тяжкості тілесних ушкоджень.

Матеріалом дослідження на другому етапі служили архівні дані висновків (актів) судово-медичної експертизи (обстеження) постраждалих із травмами шийного відділу хребта і паравертебральних тканин, виконаної у відділі комісійних судово-медичних експертиз, а також у відділі судово-медичної експертизи потерпілих, звинувачуваних та інших осіб Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи (ХОБСМЕ). При цьому визначали: частоту і характер травм; тривалість розладу здоров'я при ушкодженнях, які не складають загрози для життя; прояви травм, що обумовили вказану тривалість; проводили дослідження постраждалих; аналізували результати додаткових консультацій при проведенні судово-медичних експертиз; визначали ступінь тяжкості, критерій «Правил судово-ме-

дичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень», який використовувався при цьому, можливі кінцеві результати травм шийного відділу хребта і паравертебральних тканин, і через який проміжок часу від моменту травми вони оцінювалися.

На третьому етапі результати аналізу судово-медичних архівних спостережень зіставляли з результатами аналізу клінічних спостережень перебігу травм шийного відділу хребта і паравертебральних тканин. Якщо були розбіжності в результатах, проводився їх аналіз з наступним обґрунтуванням.

Самостійне проведення судово-медичних експертиз з урахуванням одержаних результатів на попередніх етапах на четвертому етапі дослідження необхідно доповнювати комплексним обстеженням постраждалих на базі спеціалізованого стаціонара. При цьому встановлюється обсяг діагностичних досліджень, необхідний для визначення характеру, механізму утворення й кінцевого результату травм шийного відділу хребта і паравертебральних тканин. Обсяг досліджень повинен включати:

- рентгенографію шийного відділу хребта в стандартній та, за показаннями, додаткових проекціях – функціональній боковій проекції, скісних, передньозадній через рот. Рентгенографія травматичних змін міжхребцевих дисків, капсул суглобів, зв'язкового апарата й паравертебральних тканин тільки при оглядовому дослідженні у двох проекціях може бути малоінформативною. В залежності від механізму травми доцільно використовувати додаткові проекції, що дозволить об'єктивізувати характер ушкоджень анатомічної цілісності тканин шийного відділу хребта у постраждалих. При «хлистових» травмах необхідно проводити функціональні спондилограми в бічній проекції для візуалізації розривів над- і міжхребцевих зв'язок і в скісних (3/4) проекціях для діагностики ушкоджень капсульно-зв'язувального апарата дуговідросткових суглобів. При згинально-обертальних травмах доцільно проводити рентгенографію в передньозадній проекції через рот для виявлення розривів зв'язок у суглобі Крювельє;

- проведення комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії шийного відділу хребта. Особливо інформативним це дослідження може бути при диференціюванні свіжих і застарілих ушкоджень [13]. У гострому періоді травми набряк травмованих тканин проявляється підвищенням інтен-

сивності сигналу на T2-завислих зображеннях. При застарілих ушкодженнях наявність фіброзу, склерозу та рубцевих змін викликає зниження інтенсивності сигналу на T1- і T2-завислих зображеннях;

- доплерографію та сонографію хребтових артерій. Ці методи дослідження є необхідними для визначення механізму ушкодження хребцевих артерій та особливостей вертебробазиллярного кровообігу при обертальному механізмі травми [14, 15];

- поверхневу стимуляцію, електроміографію перед- та позахребтових м'язів, що

дозволяє об'єктивізувати ознаки нервово-м'язових уражень [16].

На нашу думку, зазначений комплекс досліджень у кожному конкретному випадку дозволить установити характер травм шийного відділу хребта і паравертебральних тканин, механізм їх утворення, оцінити можливі кінцеві результати і провести всебічну та об'єктивну оцінку за ступенем тяжкості тілесних ушкоджень. Для зручності проведення зазначених досліджень нами розроблена спеціальна реєстраційна картка (див. зразок).

Зразок картки обстеження постраждалих із травмами шийного відділу хребта та паравертебральних тканин живих осіб

**РЕЄСТРАЦІЙНА КАРТКА №**

Акт (Висновок експерта), первинний, додатковий, повторний № \_\_\_\_\_

ПІБ (постраждалого) \_\_\_\_\_ Стать \_\_\_\_\_ Вік \_\_\_\_\_ Місце роботи (професія) \_\_\_\_\_

Дата проведення експертизи (обстеження) \_\_\_\_\_

Привід призначення \_\_\_\_\_

Обставини події \_\_\_\_\_

Наявність (відсутність) алкогольного сп'яніння, наркотичного або іншого стану \_\_\_\_\_

Характер та локалізація ушкоджень \_\_\_\_\_

Загальний стан постраждалого \_\_\_\_\_

Побічні захворювання \_\_\_\_\_ Інші особливі дані \_\_\_\_\_

День звернення на експертизу після травми \_\_\_\_\_ за мед. допомогою (амб/стац) \_\_\_\_\_

Тривалість лікування (дн.) стац \_\_\_\_\_ амб. \_\_\_\_\_

Скарги на момент експертизи \_\_\_\_\_ при зверненні за мед. доп. \_\_\_\_\_ при закінч. лік. \_\_\_\_\_

Об'єктивний статус на момент експертизи \_\_\_\_\_

Об'єктивний статус на момент звернення за мед. доп. \_\_\_\_\_

Об'єктивний статус на момент закінч. лікування \_\_\_\_\_

Ступінь тяжкості ушкоджень шиї \_\_\_\_\_ критерій \_\_\_\_\_

Ступінь тяжкості інших ушкоджень \_\_\_\_\_ критерій \_\_\_\_\_

Методи обстеження:

1. Дані стандартних оглядових рентгенограм шийного відділу хребта, день від моменту травми 1-го досл. \_\_\_\_\_ 2-го дослідження \_\_\_\_\_ 3-го дослідження \_\_\_\_\_  
(синім кольором внесені дані 1-го дослідження, червоним – 2-го, зеленим – 3-го)
2. Дані функціональних шийних хребців у бічній проекції, день від моменту травми 1-го досл. \_\_\_\_\_ 2-го дослідження \_\_\_\_\_ 3-го дослідження \_\_\_\_\_  
(синім кольором внесені дані 1-го дослідження, червоним – 2-го, зеленим – 3-го)
3. Дані шийних хребців у скісних (3/4) проекціях, день від моменту травми 1-го досл. \_\_\_\_\_ 2-го дослідження \_\_\_\_\_ 3-го дослідження \_\_\_\_\_  
(синім кольором внесені дані 1-го дослідження, червоним – 2-го, зеленим – 3-го)
4. Дані шийних хребців у проекції через рот, день від моменту травми 1-го досл. \_\_\_\_\_ 2-го дослідження \_\_\_\_\_ 3-го дослідження \_\_\_\_\_  
(синім кольором внесені дані 1-го дослідження, червоним – 2-го, зеленим – 3-го)
5. Дані магнітно-резонансної томографії шийного відділу хребта, день від моменту травми 1-го досл. \_\_\_\_\_ 2-го дослідження \_\_\_\_\_ 3-го дослідження \_\_\_\_\_  
(синім кольором внесені дані 1-го дослідження, червоним – 2-го, зеленим – 3-го)
6. Дані комп'ютерної томографії шийного відділу хребта, день від моменту травми 1-го досл. \_\_\_\_\_ 2-го дослідження \_\_\_\_\_ 3-го дослідження \_\_\_\_\_  
(синім кольором внесені дані 1-го дослідження, червоним – 2-го, зеленим – 3-го)
7. Дані доплерографії судин шиї, день від моменту травми 1-го досл. \_\_\_\_\_ 2-го дослідження \_\_\_\_\_ 3-го дослідження \_\_\_\_\_  
(синім кольором внесені дані 1-го дослідження, червоним – 2-го, зеленим – 3-го)
8. Ультразвукове дослідження м'яких тканин та судин шиї, день від моменту травми 1-го досл. \_\_\_\_\_ 2-го дослідження \_\_\_\_\_ 3-го дослідження \_\_\_\_\_  
(синім кольором внесені дані 1-го дослідження, червоним – 2-го, зеленим – 3-го)
9. Дані поверхневої стимуляційної електроміографії шийних м'язів, день від моменту травми 1-го досл. \_\_\_\_\_ 2-го дослідження \_\_\_\_\_ 3-го дослідження \_\_\_\_\_  
(синім кольором внесені дані 1-го дослідження, червоним – 2-го, зеленим – 3-го)

Наслідки травми \_\_\_\_\_

Перелік залучених фахівців \_\_\_\_\_

На основі одержаних даних необхідно обґрунтувати судово-медичні діагностичні критерії визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при травмах шийного відділу хребта і паравертебральних тканин на завершальному етапі дослідження. При цьому необхідно розподілити всі можливі морфоклінічні варіанти травм за ступенем тяжкості тілесних ушкоджень в залежності від характеру і кінцевого результату травми.

Таким чином, наукове дослідження з обґрунтування діагностичних критеріїв визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при травмах шийного відділу хребта і паравертебральних тканин доцільно виконувати у певній послідовності, згідно розробленої нами алгоритм-програми,

яка є головною частиною реєстраційної картки. На нашу думку, цей алгоритм дозволить чітко провести дослідження і допоможе фахівцям у галузі судової медицини, що проводять дослідження з підвищення якості та об'єктивізації судово-медичної діагностики.

#### Висновок

Наведений комплекс досліджень підвищить об'єктивність судово-медичних експертних висновків при проведенні експертиз із визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при травмах шийного відділу хребта і паравертебральних тканин й зменшить кількість додаткових, повторних та комісійних експертиз з приводу наведених травм.

#### Список літератури

1. Актуальные и наиболее перспективные направления в судебной медицине / В. А. Клевно, С. С. Абрамов, Д. В. Богомолов [и др.] // Суд.-мед. экспертиза: науч.-практ. журн. – 2007. – Т. 50, № 1. – С. 2–9.
2. Клевно В. А. Проблемы судебно-медицинской экспертизы живых лиц в современном уголовном судопроизводстве / В. А. Клевно // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы потерпевших, подозреваемых, обвиняемых и других лиц: сб. тезисов докладов Всерос. науч.-практ. конф. (г. Рязань, 15–16 марта 2007 г.). – Москва–Рязань, 2007. – С. 3–8.
3. Авдеев М. И. Судебно-медицинская экспертиза живых лиц / М. И. Авдеев. – М.: Медицина, 1968. – 376 с.
4. Романова Е. Е. Судебно-медицинская оценка изолированных и сочетанных с сотрясанием головного мозга повреждений шейного отдела позвоночника: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.24 / Е. Е. Романова. – М., 2006. – 24 с.
5. Солохин Е. В. Судебно-медицинские аспекты оценки тяжести причиненного вреда здоровью пострадавших в результате травмы грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника / Е. В. Солохин // Суд.-мед. экспертиза: науч.-практ. журн. – 2006 – № 4. – С. 14–18.
6. Судебно-медицинская оценка клинических и биомеханических изменений при механических повреждениях связочного аппарата шейного отдела позвоночника / Е. С. Тучик, В. А. Епифанов, А. В. Епифанов, Т. А. Иваненко // Суд.-мед. экспертиза: науч.-практ. журн. – 2005. – № 3. – С. 14–18.
7. Діагностика та лікування хворих з хребетно-спинномозковою травмою / М. Є. Поліщук, В. Я. Фіщенко, В. А. Улещенко [та ін.] // Методичні рекомендації. – К., 1998. – 21 с.
8. Климов В. С. Клинико-эпидемиологический анализ острой травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга в Тульской области / В. С. Климов Ю. А. Шулев // Нейрохирургия. – 2008. – № 3. – С. 68–72.
9. Дмитриева А. М. Нейрорентгенодиагностика закрытой травмы шейного отдела позвоночника (методические рекомендации) / А. М. Дмитриева, В. Д. Кривошеков, Л. И. Борисова. – Пермь: ПГМА, 2003. – 18 с.
10. Моисеенко В. А. Особенности диагностики и лечения механических повреждений шейного отдела позвоночника: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.22 / В. А. Моисеенко. – М., 1997. – 40 с.
11. Трубников В. Ф. Травматология и ортопедия: 2-е изд., перераб. и доп. / В. Ф. Трубников. – К.: Вища шк., 1986. – 591 с.
12. Цивьян Я. Л. Повреждения позвоночника / Я. Л. Цивьян. – М.: Медицина, 1971. – 313 с.
13. Плотникова Н. Н. Морфометрические параметры МРТ-изображений краниовертебрального перехода при травмах / Н. Н. Плотникова, М. А. Садовой, А. В. Стрыгин // Хирургия позвоночника: науч.-практ. журн. – 2008. – № 2. – С. 58–64.
14. Gritzman N. Sonography of the neck – current potential and limitation / N. Gritzman // Ultraschall. – 2006. – Vol. 26. – P. 185–196.
15. Mechanical compression of the extracranial vertebral artery during neck rotation / M. Sakaguchi, K. Kitagava, T. Ohtsuki [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 62. – P. 2144–2147.
16. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний / Б. М. Гехт, Л. Ф. Касаткина, М. И. Самойлов, А. Г. Санадзе. – Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997. – 370 с.



*А.Н. Пешенко*

**СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА И ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ У ЖИВЫХ ЛИЦ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ**

Предложена программа-алгоритм исследования для научного обоснования диагностических критериев судебно-медицинской оценки по степени тяжести телесных повреждений травм шейного отдела позвоночника и паравертебральных тканей на основе их комплексного клинического изучения. Алгоритм-программа исследования включает несколько этапов, последовательных действий судебно-медицинского эксперта при разработке диагностических критериев для определения степени тяжести телесных повреждений.

*Ключевые слова:* травма шейного отдела позвоночника, травма паравертебральных тканей, судебно-медицинская диагностика.

*О.М. Peshenko*

**MEDICO-LEGAL ESTIMATION OF DAMAGES OF CERVICAL SPINE AND PARAVERTEBRAL TISSUES AT ALIVE PERSON WITH USE OF NEW METHODOLOGICAL APPROACHES**

The program-algorithm of research for a scientific substantiation of diagnostic criteria of a medico-legal estimation on severity level of physical injuries of traumas of cervical spine and paravertebral tissues on the basis of their complex clinical studying is offered. The algorithm-program of research includes some stages, consecutive actions of the medico-legal expert by working out of diagnostic criteria for definition of severity level of physical injuries.

*Key words:* trauma of cervical spine, trauma of paravertebral tissues, medico-legal diagnostics.

*Поступила 17.03.11*

## ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 617.572./574+617.582]001.5.089

**В.О. Литовченко, Є.В. Гарячий, Рамі А.Ф. Аль Масрі,  
Д.В. Власенко, О.Г. Фадєєв, В.В. Суховецький**

*Харківський національний медичний університет*

*Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги  
та медицини катастроф, м. Харків*

*Міська лікарня швидкої допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова, м. Харків*

**ХІРУРГІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ БЛОКУЮЧОГО  
ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ  
БАГАТОУЛАМКОВИХ ДІАФІЗАРНИХ ПЕРЕЛОМІВ ДОВГИХ КІСТОК**

Для закритого співставлення вільних кісткових уламків і інтрамедулярного введення стержня через зону багатоуламкового перелому у випадку вклинення уламків в кістково-мозковий канал запропоновано оригінальну систему гнучких провідників, які дозволяють маніпулювати кістковими уламками під контролем ЕОП. Вказана конструкція дозволяє вивільнити кістково-мозковий канал від уламків, наблизити фрагменти кістки до материнського ложа, усунути інтерпозицію м'яких тканин.

**Ключові слова:** багатоуламковий перелом, провідник, репозиція уламків.

За останнє десятиріччя оперативні методи лікування пошкоджень органів опори та руху значно розвинулися, з'явилися нові методики остеосинтезу кісток, змінилися погляди відносно їх лікування. Але, на жаль, навіть існуючі сучасні фіксатори для надкісткового, інтрамедулярного, черезкісткового остеосинтезу не завжди дають бажані результати. При цьому інвалідність внаслідок переломів кісток різних локалізацій сягає 30,0 – 43,5 %, а в загальній структурі інвалідності пошкодження діафізів довгих трубчастих кісток складають від 18,4 до 27,9 % [1, 2].

На сьогодні не визиває сумніву той факт, що механізм отримання травми, характер пошкодження кістки та навколишніх тканин є чинниками впливу на репаративні процеси, тому з великою долею вірогідності можна прогнозувати загоювання того чи іншого виду перелому кісток.

В першу чергу це стосується багатоуламкових переломів довгих кісток (типу В3, С1 та С3 за АО/ASIF), лікування яких є знач-

ною проблемою сучасної травматології. На сьогодні склалася ситуація, коли для лікування одного типу переломів може бути застосовано декілька припустимих методик, здатних забезпечити позитивний результат [3].

Загальноприйняті методи остеосинтезу багатоуламкових переломів довгих кісток, насамперед надкістковий та черезкістковий, поряд з перевагами мають і специфічні недоліки (травматизація м'яких тканин, контрактури суміжних суглобів, громіздкість зовнішньої конструкції тощо) [4].

Більшість дослідників віддають перевагу інтрамедулярному остеосинтезу з блокуванням, хоча при використанні цього способу синтезу також можливе виникнення деяких ускладнень (ТЕЛА, ротаційні зміщення уламків тощо). В сучасній літературі досить докладно описані методики та технічні особливості виконання інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу, запропоновані різні конструкції стержнів, які дозволяють виконувати статичний, динамічний або компресійний вид синтезу [5].

В той же час в процесі оперативного втручання існує проблема закритого співставлення вільних уламків та інтрамедулярного введення стержня через зону багатоуламкового перелому, що може супроводжуватися вклиненням уламків в кістково-мозковий канал, їх зміщенням на недопустимому відстань від зони перелому або ефектом «телескопу».

Мета роботи – покращення результатів лікування постраждалих з багатоуламковими діафізарними переломами кісток кінцівок методом інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу.

**Матеріал і методи.** В основу роботи покладені результати лікування 14 хворих (9 чоловіків і 5 жінок) з багатоуламковими переломами діафізів кісток кінцівок, які знаходились на лікуванні в травматологічній клініці обласної клінічної лікарні м. Харкова протягом 2009–2010 років. Вік хворих коливався від 18 до 74 років. П'ятеро хворих (3 чоловіки та 2 жінки) отримали травму в результаті ДТП, решта – в результаті падіння. Сім хворих (5 чоловіків і 2 жінки) отримали багатоуламкові переломи діафізу стегнової кістки (типу В3 та С1), у 5 хворих (3 чоловіки та 2 жінки) були переломи типів В3 та С1 великогомілкової кістки, у решти хворих (1 чоловік і 1 жінка) – переломи типів В3 та С1 плечової кістки. Всі переломи були закриті, пошкодження м'яких тканин розцінені в межах ІС1 – ІС3 згідно АО/ASIF.

Оптимальним терміном проведення оперативного втручання була перша доба після травми. В інших випадках за допомогою системи скелетного витягнення добивалися ретракції м'язів, після чого в плановому порядку виконували оперативне втручання. У випадках поєднаної травми первинно виконувалась стабілізація пошкодженого сегмента стержневими апаратами.

Перевагу віддавали закритому способу інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу, однак у 5 хворих (35 %) виникла необхідність розтину шкіри в зоні перелому (4 випадки на стегновій та 1 на плечовій кістці). Тип фіксатора показаний в таблиці.

*Тип фіксатора*

Локалізація	Фіксатор	
	«Магма Січ»	«ChM»
Стегно	5	2
Гомілка	4	1
Плече	1	1
Всього	10	4

Закриту репозицію кісткових уламків і введення спиці-напрядача виконували під контролем електронно-оптичного перетворювача. Для закритого співставлення вільно розташованих кісткових фрагментів і попередження вклинювання їх у кістково-мозковий канал використовували розроблену оригінальну систему гнучких провідників, які дозволяють маніпулювати кістковими уламками під контролем ЕОП [6]. Загальний вигляд провідників наведено на рис. 1.



Рис. 1. Загальний вигляд провідників

Запропонований провідник вводять в кістково-мозковий канал та під контролем ЕОП за допомогою кінцевих захватів виконують маніпуляції з кістковими уламками. Вказана конструкція дозволяє вивільнити кістково-мозковий канал від уламків, наблизити фрагменти кістки до материнського ложа, усунути інтерпозицію м'яких тканин. Дистальна частина провідника може бути обладнана ножицями для роз'єднання м'яких тканин або захватами, які дозволяють утримувати кісткові уламки.

Після усунення інтерпозиції, співставлення уламків тощо провідник заводиться у дистальний відламок, після чого по ньому заводиться канюльований стержень і виконується його блокування.

**Результати та їх обговорення.** Інтрамедулярний блокуючий остеосинтез є сучасним підходом до лікування багатоуламкових діафізарних переломів кісток кінцівок, основними перевагами якого є малотравматичність, мінімальне порушення кровопостачання кістки та стабільність фіксації.

Результати лікування вивчені у всіх хворих за методикою С.Д. Тумяна (1983) в нашій модифікації [7]. Добрі результати отримані у 13 хворих (92 %), у одного хворого (8 %) вони були задовільними. Незадовільних результатів не було. Задовільними вважали результати лікування багатоуламкових переломів кісток, коли були наявні контрактури суміжних суглобів (частіш за все колінного), помірне обмеження функції оперованої кінцівки. У термін спостереження за хворими, який склав від 6 місяців до 1 року, процесів дисрегенеративних виявлено не

було, у всіх випадках констатована повна консолідація переломів і відновлення функції кінцівки.

*Клінічний приклад.* Хворий В., 24 років, доставлений машиною швидкої допомоги через 1 годину після травми. Травму отримав в результаті ДТП (падіння з мотоциклу). Після обстеження та виконання необхідних діагностичних заходів встановлений діагноз: тяжка поєднана травма: травматичний шок II ст., закрыта травма черевної порожнини, розрив селезінки, закритий багатоуламковий перелом в/3 правої стегнової кістки зі зміщенням уламків (типу В3), рис. 2, а. В

чання за допомогою гнучкого провідника кістково-мозковий канал був вивільнений від вільного кісткового уламка (рис. 2, в). На рис. 2, г та д представлені рентгенограма та вигляд хворого через 10 тижнів після остеосинтезу.

Як бачимо, метод лікування постраждалого виявився ефективним.

#### Висновки

1. Інтрамедулярний блокуючий остеосинтез є методом вибору при лікуванні багатоуламкових переломів довгих кісток кінцівок.

2. Запропонована система напрямачів дозволяє покращити закриту репозицію

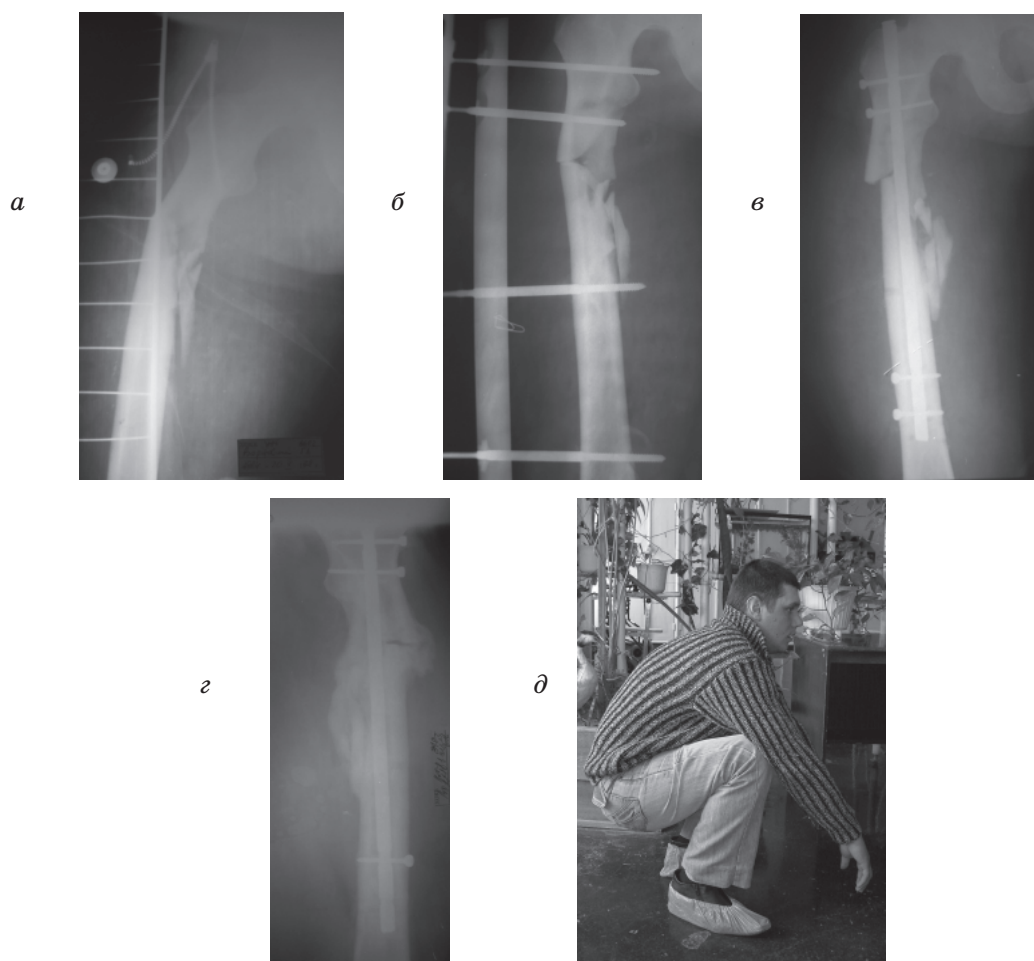


Рис. 2. Рентгенограма хворого В., 24 років, з травмою та його вигляд після лікування

ургентному порядку виконані лапаротомія, спленектомія, фіксація правої стегнової кістки стержневим апаратом (рис. 2, б).

Через дві доби виконаний закритий інтрамедулярний блокуючий остеосинтез правої стегнової кістки стержнем «Магма Січ». В ході проведення оперативного втру-

відламків і уникати їх вклинювання у кістково-мозковий канал.

3. Інтрамедулярний блокуючий остеосинтез з використанням оригінальних напрямачів є ефективним методом лікування діафізарних багатоуламкових переломів довгих кісток.

**Список літератури**

1. Гур'єв С. О. Полісистемні та поліорганні пошкодження – проблеми загальної концепції / С. О. Гур'єв // Матер. XIII з'їзду ортопедів-травматологів України : зб. наук. праць. – Донецьк, 12–14 вересня 2001 р. Інформ. бюл. – К. : Асоц. ортопед.-травм. України, ТОВ «Лебідь», 2001. – 464 с.
2. Травматология и ортопедия: В 4 т. / [под ред. Н. В. Корнилова] – СПб. : «Гиппократ», 2004. – Т. 1. – Общие вопросы травматологии и ортопедии. – 2004. – 768 с.
3. Дифференцированный подход к выбору метода остеосинтеза / В. Г. Климовицкий, В. Ю. Черныш, А. Я. Лобко [и др.] // Ортопедія і травматологія: проблеми якості : Матер. наук.-практ. конф., присвяченої 75-річчю з дня народження, 50-річчю наук.-практ. діяльності проф. М. І. Хвищука. – Харків : ХМАПО, 2009. – С. 90–91.
4. Tscherne H. Лечение больных с политравмой / Н. Tscherne, G. Regel // Остеосинтез. – 2009. – № 2. – С. 3–12.
5. Березка М. І. Організація надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на ранньому госпітальному етапі в умовах багатопрофільної лікарні / М. І. Березка // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2009. – № 2. – С. 79–81.
6. Пат. 59031 Україна, МПК А61В 17/72, А61В 17/56 (2006.01). Пристрій для інтрамедулярного остеосинтезу при багатоуламкових переломах довгих кісток / В. О. Литовченко, Рамі А. Ф. Аль-Масрі, Є. В. Гарячий, М. Г. Толмачов; заявл. 16.02.2011; опубл. 26.04.2011, Бюл. № 8.
7. Тумян С. Д. К итогам дискуссии об оценке исходов лечения переломов длинных трубчатых костей / С. Д. Тумян // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1983. – № 6. – С. 63–65.

*В.А. Литовченко, Е.В. Гарячий, Рами А.Ф. Аль Масри, Д.В. Власенко, О.Г. Фадеев, В.В. Суховецкий*

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ БЛОКИРУЮЩЕГО ИНТРАМЕДУЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ МНОГООСКОЛЬЧАТЫХ ДИАФИЗАРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ**

Для закрытого сопоставления свободных костных отломков и интрамедулярного введения стержня через зону многооскольчатого перелома в случае вклинения отломков в костно-мозговой канал предложена оригинальная система гибких проводников, которые позволяют манипулировать костными фрагментами под контролем ЕОП. Предложенная конструкция позволяет освободить костно-мозговой канал от отломков, приблизить фрагменты кости к материнскому ложе, устранить интерпозицию мягких тканей.

*Ключевые слова:* многооскольчатый перелом, проводник, репозиция отломков.

*V.A. Litovchenko, E.V. Garyachiy, Rami A.F. Al Masri, D.V. Vlasenko, O.G. Fadeev, V.V. Sukhovetskiy*

**SURGICAL TECHNOLOGY OF BLOCKING INTRAMEDULLARY FIXATION IN TREATMENT OF COMMINUTED SHAFT FRACTURES OF LONG BONES**

For close apposition of loose fragments and intramedullary insertion of the pin through the zone of comminuted fracture in case of impaction of fragments into the marrow canal it is proposed an original system of elastic guides, allowing to manipulate bone fragments under control of EOP. The proposed construction allows to liberate the medullar canal from fragments, to approach bone fragments to mother bed, to eliminate interposition of soft tissues.

*Key words:* comminuted fracture, guide, reposition of bone fragments.

*Поступила 04.04.11*

УДК 616.381-001-089

*П.Б. Лебедь*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЗАКРЫТОЙ ТРАВМЕ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ**

Изложены результаты анализа применения визуализационных неинвазивных методов (УЗИ, СКТ и МРТ) при обследовании 155 пострадавших с повреждением паренхиматозных органов различной степени. Контрастно усиленная СКТ у 48 пострадавших и МРТ у 23 с сопутствующими черепно-мозговой и позвоночной травмами позволили не только уточнить характер и степень повреждения паренхиматозных органов, но и проконтролировать динамику внутри- и внеорганных жидкостных образований с обоснованием выбираемой лечебной тактики.

**Ключевые слова:** травма живота, печень, селезёнка, диагностика, неинвазивные методы.

В последние годы повышенный транспортный травматизм, техногенные катастрофы и рост криминального травматизма, терроризм и массовые беспорядки привели не только к росту до 60–70 % сочетанных и закрытых травматических повреждений, но и значительному росту смертности лиц трудоспособного возраста [1–3]. Ежегодно, по данным ВОЗ, в лечебные учреждения госпитализируется 8–10 млн людей с травмами, из них 25 % с политравмами. Летальный исход достигает 300 тыс. в год.

В Украине за последние три года существенно вырос дорожно-транспортный травматизм: 42,79–59,0 % потерпевших, 19,1 тыс. чел. с летальным исходом [2, 4].

При сочетанной травме закрытые повреждения живота диагностируются у 30 % пострадавших, при этом среди повреждений паренхиматозных органов брюшной полости повреждения печени составляют 56–85 % случаев, селезёнки – 13,6–56,0 % и сопровождаются шоком, кровопотерей, ранним послеоперационным развитием «abdominal compartment syndrome» и гнойно-септическими осложнениями, со стабильно высокой летальностью (от 25 до 60 %) [2, 5–7].

Целью данного исследования была оценка возможности современных неинвазивных методов диагностики в определении лечебной тактики при закрытой травме паренхиматозных органов.

**Материал и методы.** В экстренной диагностике травм живота в настоящее время методом выбора является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое можно выполнять в динамике (через 1–2 часа), независимо от тяжести состояния и возраста больного. Неоспоримыми преимуществами УЗИ, выполненного на аппаратах «Ultima-PA» Радмир (Украина, Харьков) и переносном «Mindrey-DR 6600» (Китай) у 155 пострадавших с закрытыми повреждениями живота, было отсутствие противопоказаний к применению, мобильность с возможностью проведения исследования у постели больного интенсивной терапии и даже реанимационных мероприятий, дешевизна и высокая информативность. Однако далеко не все вопросы скринингового метода УЗИ можно считать полностью решёнными. При выявлении свободной жидкости при закрытых повреждениях живота нет возможности дифференцировать её состав (кровь, асцит, кишечное содержимое), точно определить количество свободной жидкости в брюшной полости при УЗИ-признаках её в трёх анатомических областях из-за резкого снижения информативности у тучных пострадавших, из-за наличия подкожной эмфиземы и вздутия кишечника. Кроме того, при УЗИ ограничены возможности выявления забрюшинного кровоизлияния [2, 7, 8].

© П.Б. Лебедь, 2011

При сомнительных и неоднозначных результатах УЗИ на фоне стабильной гемодинамики оценить состояние и характер повреждения всех паренхиматозных органов (печени, селезёнки, почек и поджелудочной железы) и произвести топическую диагностику источника кровотечения позволяет спиральная компьютерная томография (СКТ). СКТ у 48 (31 %) пострадавших с закрытыми повреждениями живота и I–III степени по классификации OIS СКТ из отделения политравмы Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи (ХГКБСНМП) была выполнена на томографе «PHILIPS MX 6000 Dual» (Япония) после контрастного усиления путём внутривенного введения раствора Омнипак (Омниксан) в количестве 50,0 мл, что позволяло оценить кровонаполнение органов, тканей и объёмных образований и чётко определить степень, локализацию и объём повреждений паренхиматозных органов.

Ещё у 23 (14,8 %) больных при сочетании закрытой травмы живота с повреждениями позвоночника или черепно-мозговой травмой наиболее информативным был метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполняемой на томографе «Magnetom C» Simens 0,35 TL (Германия).

**Результаты и их обсуждение.** Нами выявлен ряд характерных особенностей, влиявших на выбор вида и объём лечебных мероприятий.

Целевое УЗИ при закрытом повреждении живота (Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST)) было выполнено при поступлении 103 (66,5 %) пострадавших. При этом травма органа установлена у 86 (83,5 %), наличие свободной жидкости в брюшной полости без визуализации источника кровотечения – у 9 (8,7 %) и ещё у 8 (7,8 %) пострадавших с травмой печени и селезёнки УЗИ из-за выраженной пневматизации кишечника дало ложноотрицательный результат.

У 52 (33,5 %) пациентов, доставленных в ХГКБСНМП без клинических данных о повреждении органов брюшной полости, УЗИ выполнено в интервале от 5 до 75 часов наблюдения. Из них у 48 (92,3 %) выявлены повреждения печени или селезёнки I–II степени по OIS. Ещё у 4 (7,7 %) пострадавших с сочетанной тяжёлой черепно-мозговой травмой и травмой печени и селезёнки низкой степени тяжести УЗИ дало ложноотрицательный результат с фиксацией данных повреждений только при вскрытии.

Шестидесяти трём (40,6 %) пострадавшим, которым проводилось консервативно-манипуляционное наблюдение без операции, УЗИ выполнялось двукратно в первые сутки от момента получения травмы и ежедневно в последующие сутки.

Всем 155 больным УЗИ выполнялось в В-режиме в положении лёжа на спине в поперечной, продольной и косой проекциях, затем лёжа на правом и левом боку в тех же проекциях (полипозиционное исследование). Для оценки направления кровотока по основным сосудам паренхиматозных органов и определения их хода и диаметра использовали режим цветного дуплексного картирования. При этом для оценки характера васкуляризации органа и объёмных образований применяли режим энергетического картирования.

При выполнении УЗИ органов брюшной полости первоначально осуществляли поиск свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве по разобщению листков париетальной и висцеральной брюшины в отлогих типичных местах живота (печёчно-почечное пространство Морисона) и в малом тазу (область верхнезадней стенки мочевого пузыря и дугласового кармана). Помимо этого, учитывали наличие эхонегативных участков неправильной формы и различных размеров в межпечёльном пространстве, между контуром диафрагмы и диафрагмальной поверхностью селезёнки и селезёчно-почечным углублением, серповидной полосой вокруг диафрагмально-латеральной поверхности правой доли печени, а также в правом околотолстокишечном канале.

Внутрибрюшное кровотечение диагностировали у пострадавших при обнаружении эхонегативных зон с измерением расстояния между листками брюшины и в полости малого таза, а также в положениях на правом и левом боку в пространстве Морисона, подпечёчном пространстве и у ложа селезёнки. Количество свободной жидкости (крови) суммировали, что определяло лечебную тактику (до 500 см<sup>3</sup> консервативно-инструментальную, свыше 500 см<sup>3</sup> – хирургическую).

Целесообразность динамической ультрасонографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с интервалом 30–60 мин от первого исследования и затем ежедневно до выписки обусловлена возможностью визуализации анэхогенных или гипозохогенных зон различ-

ной толщины, а также плотностных неоднородностей в мягких тканях и паренхиматозных органах, указывающих на наличие и возможный источник первичных или вторичных кровотечений. Повреждения паренхиматозных органов могут быть двух видов: с разрывом капсулы и субкапсулярные. Субкапсулярные повреждения проявляются в виде гематом, как правило, ближе к поверхностным участкам паренхимы. Травма может вызывать острое или длительное (медленное) паренхиматозное кровотечение. Разрывы селезёнки легко определяются при адекватной визуализации органа и выглядят как анэхогенные дефекты края и паренхимы селезёнки. Субкапсулярная гематома селезёнки визуализируется в виде двойного её контура, эхонегативной структуры различной формы и размеров. При травме селезёнка чаще не увеличена, а выявить небольшую гематому, особенно в верхнем её полюсе, по данным УЗИ бывает трудно.

Гематомы паренхимы печени проявляются либо участком пониженной эхогенности с неровным контуром, либо небольшими участками нарушения структуры с гипозоногенным ореолом или линейной гипозоногенной структурой уходящей вглубь паренхимы.

Травмы поджелудочной железы могут протекать по типу контузии, то есть без нарушения целостности органа и частичного или полного разрыва его. При разрыве железы наблюдается нарушение контура, формы и структуры с эхопризнаками острого панкреатита. В дальнейшем идёт формирование посттравматической псевдокисты. Чаще всего повреждается тело железы.

Субкапсулярная гематома почки даёт анэхогенный контур, со сдавлением коркового вещества. Околопочечная гематома обычно не деформирует контур почки, но может распространяться на переднее или заднее паранефральное пространство. Эхографическая картина организующейся или организовавшейся гематомы почки представлена объёмным образованием солидно-кистозной структуры с кальцинатами, контур может быть нечётким. Такая эхографическая картина имитирует опухоль почки, и дифференциальный диагноз на уровне эхографии часто невозможен или затруднён.

Эхографические критерии величины и времени кровотока являются решающими для выбора хирургической тактики. В стадии образования гематомы в месте травматизации появляются участки повы-

шенной эхогенности, обусловленной лейкоцитарной инфильтрацией с гипозоногенными (жидкостными) фокусами в паренхиме. Травмированный орган может несколько увеличиваться в размерах. При доплерографии и энергетическом картировании кровотока в зонах образовавшихся внутриорганных гематом не определяется. В стадии гемолиза тромба (2-е – 3-и сутки) появляются анэхогенные включения различной формы и размеров, распространяющиеся от центра к периферии обескровленного патологического очага. Стадия репарации, продолжающаяся от 2 недель до 9 месяцев, эхографически характеризуется образованием капсулы и уменьшением анэхогенных очагов, особенно по периферии организовавшейся гематомы.

При неинформативности УЗИ, необходимости оценки состояния всех паренхиматозных органов (печень, селезёнка, поджелудочная железа, почки) топическая диагностика источника кровотечения и чёткое определение характера и степени повреждения органа у 48 (31 %) пострадавших выполняется СКТ живота и таза. Результаты СКТ, ранее подробно описанные в работах по лучевой диагностике [9–12, 13], во многом сопоставимы с результатами МРТ, выполненной после болюсного введения водорастворимых стабильных хелатных комплексов гадолиния [11, 13], и позволяют не только точно определить источник и объём кровотечения, оценить степень и характер повреждения паренхиматозных органов, но и контролировать динамику гемостаза и определить возможный исход гематомы. Существенными преимуществами контрастно усиленных и выполняемых на 4-й – 8-й минуте СКТ и МРТ является хорошее качество изображения, а также возможность построения изображения в виде многоплоскостных и объёмных реконструкций. Увеличенная плотность хорошо кровоснабжаемых структур паренхиматозных органов по степени кровонаполнения органов, тканей и объёмных образований и динамике изменения плотности указывает при СКТ на давность кровотечения. Острое или подострое кровотечение даже небольших объёмов при МРТ визуализируется областью высокой сигнальной интенсивности на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ), а при развитии фиброзной ткани сигнал становится низкой интенсивности. Многофазовое обследование печени, селезёнки, поджелудочной железы и почек после внутривенного введе-



ния гадолиниевых контрастных препаратов позволяет за короткое время проанализировать характер, распространённость и выраженность повреждения органа, выделить фазы исследования (артериальная, фаза воротной вены), повысить соотношение контраст/шум, контрастность кровеносных сосудов и поражённой ткани и уменьшить число парамагнетических артефактов (вследствие усиленного распада эритроцитов). При инкапсуляции гематомы с появлением тонкого фиброзного слоя гиперинтенсивно выраженным становится T2-ВИ сигнал, а T1-ВИ – гипointенсивным, что характеризует динамику происходящих морфологических изменений.

МРТ является точным неинвазивным диагностическим методом определения кровотока по воротной вене, внутрисосудистого тромба – «кавернозная трансформация» и коллатеральной циркуляции. МРТ не требует введения контрастного вещества, даёт лучшие результаты, чем ультразвуковое дуплексное сканирование, поскольку на её результаты не влияет телосложение пациента, наличие газа в брюшной полости и асцита.

#### Выводы

1. Почасовое в первые сутки и ежедневное УЗИ, как скрининговый метод, должно

при нечёткости сонографической картины сочетаться с круглосуточно выполняемой спиральной компьютерной томографией, а при сочетании закрытого повреждения живота с травмой позвоночника или черепно-мозговой травмой – с магнитно-резонансной томографией.

2. Для уточнения характера и степени повреждения паренхиматозных органов брюшной полости, характера, объёма и локализации внутри- или забрюшинных жидкостных образований спиральную компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию необходимо выполнять с контрастным усилением, что существенно повышает достоверность полученных результатов обследования.

3. Динамическое наблюдение за изменениями плотности нативных и контрастированных сред при доплерографии и энергетическом картировании, уточнённых контрастно усиленной спиральной компьютерной томографией, позволяет достоверно определить объём и локализацию гематом и гемоперитонеума, проследить их развитие и определить лечебную тактику (консервативную, инструментальную или хирургическую).

#### Список литературы

1. Абакумов М. М. Повреждения живота при сочетанной травме / М. М. Абакумов, Н. В. Лебедев, В. И. Мальярчук. – М. : Медицина, 2005. – 175 с.
2. Гуманенко Е. К. Политравма. Актуальные проблемы и новые технологии в лечении // Матер. междунар. конф. «Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени» / Е. К. Гуманенко. – СПб. : Человек и здоровье, 2006. – С. 4–14.
3. Бойко В. В. Закрыта травма живота / В. В. Бойко, М. Г. Кононенко. – Харків : ХНМУ, СДМУ, 2008. – 528 с.
4. Борчук Н. И. Медицина экстремальных ситуаций / Н. И. Борчук. – Минск : Вышэйш. шк., 1998. – 126 с.
5. Алимов А. Н. Хирургическое лечение больных с повреждениями селезенки при закрытой травме живота : автореф. дис. ... докт. мед. наук / А. Н. Алимов. – М., 2006. – 50 с.
6. Замятин П. М. Хірургічна тактика у постраждалих з політравмою при домінуючому ушкодженні паренхіматозних органів черевної порожнини / П. М. Замятин. – Шпитальна хірургія. – Тернопіль, 2004. – № 4. – С. 164–166.
7. Повреждения печени / В. В. Бойко, П. Н. Замятин, Н. Н. Удербаяев [и др.]. – Харьков : ХГМУ, 2007. – 240 с.
8. Вики Е. Нобль. УЗИ при неотложных и критических состояниях / Е. Вики Нобль, Брет Нельсон, А. Николас Сутинго. – М. : Мед. лит-ра, 2009. – С. 21–51.
9. Габунія Р. І. Комп'ютерна томографія в клінічній діагностиці / Р. І. Габунія, Е. К. Колесникова. – М. : Медицина, 1995. – С. 3–149.
10. Променева діагностика: В 2 т. / Г. Ю. Коваль, Т. П. Сиваченко, М. М. Загородська [та ін.] За ред. Г. Ю. Коваль. – К. : Обріс, 1998. – Т. 1. – С. 7–416.
11. Лучевая диагностика (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) заболеваний печени : руководство для врачей / под ред. Г. Е. Труфанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 3–245.
12. Брамбс Х.-Ю. Лучевая диагностика. Желудочно-кишечный тракт / Х.-Ю. Брамбс; пер. с англ.; под общ. ред. проф. М. Ю. Василькова. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – С. 67–68.
13. Магнитно-резонансная томография (руководство для врачей) / под. ред. проф. Г. Е. Труфанова и В. А. Фокина. – СПб : ООО Фолиант, 2007. – С. 29–465.

*П.Б. Лебідь*

**МОЖЛИВОСТІ НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ У ВИЗНАЧЕННІ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ЗАКРИТІЙ ТРАВМІ ПАРЕНХІМАТОЗНИХ ОРГАНІВ**

Викладено результати аналізу застосування візуалізаційних неінвазивних методів (УЗД, СКТ та МРТ) при обстеженні 155 постраждалих з ушкодженням паренхіматозних органів різного ступеня. Контрастно посилена СКТ у 48 потерпілих і МРТ у 23 з супутніми черепно-мозковою і хребетною травмами дозволили не тільки уточнити характер і ступінь ушкодження паренхіматозних органів, але й проконтролювати динаміку внутрішньо- і внеорганих рідинних утворень з обґрунтуванням обраної лікувальної тактики.

*Ключові слова:* травма живота, печінка, селезінка, діагностика, неінвазивні методи.

*P.B. Lebed*

**FACILITIES OF NON-INVASIVE METHODS IN MEDICAL TACTICS DEFINITION IN BLUNT TRAUMA OF THE PARENCHYMATOUS ORGANS**

In this article the analysis' results of using the visualized non-invasive methods (ultrasound, CT and MRT) applied in examination of 155 patients, with different parenchymatous organs' damage degree. Contrast-forced SCT in 48 patients and MRT in 23 patients with accompanied craniocerebral and spine trauma allowed specifying the character and degree of parenchymatous organs damage and to control the dynamics of fluid masses inside and outside the organs with substantiation of medical tactics.

*Key words:* trauma of abdomen, liver, spleen, diagnostic, non-invasive methods.

*Поступила 24.05.11*

## СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.31:613.956

*Р.С. Назарян, Ю.В. Ткаченко, Л.С. Кривенко, В.В. Любый,  
О.В. Любый, И.Н. Хворост*

*Харьковский национальный медицинский университет*

### УРОВЕНЬ ГИГИЕНИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ ПОДРОСТКОВ ПРИ ВЫБОРЕ СРЕДСТВ И ПРЕДМЕТОВ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

Приведены результаты исследования уровня гигиенических знаний 175 подростков при выборе средств и предметов гигиены полости рта. Установлено, что абсолютное большинство опрошенных использует мануальную зубную щётку, при этом в основном подростки меняют её каждые четыре месяца. Дополнительными предметами и средствами гигиены пользуется недопустимо низкое число подростков. Сделан вывод, что стоматологам следует акцентировать внимание на просветительской работе с подростками, поскольку большинство из них источником знаний в этом вопросе признают средства массовой информации.

**Ключевые слова:** подростки, гигиена полости рта, предметы и средства гигиены.

Повышение гигиенических знаний и умений подростков относительно ухода за полостью рта является одной из наиболее важных проблем стоматологии [1, 2]. Низкое гигиеническое образование способствует высокой распространённости заболеваний твёрдых тканей зубов и пародонта, особенно на фоне зубочелюстных аномалий [3, 4].

Лечебно-профилактическая работа с пациентами 13–17 лет имеет много сложностей [5, 6]. Большинство лиц в этом возрасте зачастую игнорируют профилактические мероприятия, проводимые врачом-стоматологом, и не соблюдают в должном объёме гигиену полости рта [7].

Изучение мотивации подростков к соблюдению всех правил гигиены полости рта для обоснования методов повышения гигиенического образования подростков Харькова является актуальным.

Целью исследования было изучить уровень гигиенических знаний подростков 13–17 лет при выборе предметов и средств индивидуальной гигиены полости рта.

**Объект и методы.** Проведен опрос 175 подростков 13–17 лет обоих полов, проживающих в Харькове. Участникам опроса

предлагали вопросы, касающиеся частоты посещения врача-стоматолога, характера питания, вредных привычек, количества и состава применяемых средств и предметов гигиены. Были заданы вопросы о наименовании используемых зубных паст и их основных лечебно-профилактических свойствах, о зубных щётках и кратности их замены, об использовании дополнительных средств гигиены полости рта.

**Результаты.** Анализ результатов опроса показал, что подростки посещают врача-стоматолога: по рекомендации врача – 13 чел. (7,43 %), без рекомендаций 2 раза в год – 18 чел. (10,31 %), 1 раз в год – 45 чел. (25,7 %), 1 раз в 2 года – 46 чел. (26,29 %), по острой необходимости – 53 чел. (30,27 %).

Основные причины посещения врача-стоматолога: из эстетических соображений – 89 чел. (50,85 %); с целью предотвращения возникновения новых полостей – 24 чел. (13,71 %), по настоянию родителей – 35 чел. (20 %), при обнаружении кариозной полости – 22 чел. (12,58 %), только при появлении боли – 5 чел. (2,86 %).

Среди кариесогенных факторов, выявленных у обследуемых подростков, отмече-

© Р.С. Назарян, Ю.В. Ткаченко, Л.С. Кривенко и др., 2011

но несбалансированное питание с высоким содержанием углеводов.

Так, быструю еду (fast food) предпочитают 74 чел. (42,29 %), часто употребляли хлебобулочные изделия 29 чел. (16,57 %), картофель и каши – 23 чел. (13,14 %). Здоровую пищу – молочные продукты и овощи предпочитали употреблять 35 чел. (20 %) и 14 чел. (8 %) соответственно.

В основном подростки предпочитают пить черный чай – 48 чел. (27,43 %), кофе – 24 чел. (13,71 %). Наибольшая доля приходится на «газированные напитки» – 75 чел. (42,86 %). Лишь 15 чел. (8,57 %) предпочитают зеленый чай и 13 чел. (7,43 %) – минеральную воду без газа.

Анализ анкет показал, что подавляющее большинство подростков чистит зубы необходимое количество раз – два раза в день. Так, 16 (9,14 %) подростков чистят зубы после каждого приёма пищи, два раза в день – 108 (61,72 %), один раз в день – 48 (27,43 %), один раз в два дня – 3 подростка (1,71 %).

При этом соблюдают необходимое время чистки зубов (2,5–3,0 мин) только 45 чел. (25,71 %), 1 минуту – 97 (55,42 %) и 33 подростка (18,87 %) чистят зубы до минуты или не уделяют должного внимания времени гигиенической процедуры.

Из общего числа респондентов 159 (90,86 %) пользуются мануальной зубной щеткой, а 16 (9,14 %) – электрической. При этом новую зубную щетку (или насадки) 21 подросток (12 %) покупают два раза в месяц, 43 (24,57 %) – каждый месяц. Раз в два месяца зубную щетку меняют 27 (15,43 %) респондентов, каждые четыре месяца – 48 (27,43 %), каждые полгода – 36 (20,57 %).

Дополнительные предметы гигиены использует недопустимо низкое число подростков – 47 (26,86 %). Из них 21 (44,68 %) применяет зубочистки, 15 (31,92 %) – зубные нити, 7 (14,89 %) подростков пользуются межзубным ёршиком и 4 (8,51 %) для очистки межзубных промежутков употребляют флоссетты.

Дополнительными средствами гигиены пользуются только 56 (32,0 %) опрошенных.

### Список литературы

1. Андреева В. А. Дифференцированный подход к выбору средств и методов индивидуальной гигиены полости рта у детей : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 / В. А. Андреева. – Минск, 2003. – 21 с.
2. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта / Л. А. Хоменко, Н. В. Биденко, Е. Н. Остапко, В. И. Шматко. – К. : Книга плюс, 2001. – С. 100–108.

ных. Из них 35 человек (62,5 %) применяет жевательные резинки, 12 (21,43 %) используют ополаскиватель и 9 (16,07 %) опрощенных пользуются эликсирами. Зубной порошок не использует ни один человек.

Результаты анкетирования подростков по вопросу источника знаний о предметах и средствах гигиены полости рта показали низкую степень участия стоматологов в гигиеническом воспитании. Только 61 подросток (34,86 %) ответили, что их знания по стоматологической гигиене формируются под влиянием стоматолога, а большая их часть (114; 65,14 % человек) признаёт влияние средств массовой информации.

### Выводы

Проведённое медико-социологическое обследование среди 175 подростков определило низкий уровень их стоматологического гигиенического воспитания. Мнение респондентов, что стоматолога необходимо посещать только в случае острой необходимости (53; 30,27 %) обусловило сложность их диспансерного наблюдения.

Подростки весьма своеобразно относятся к своему стоматологическому здоровью. Большинство их главной целью своего визита к стоматологу считают эстетику.

Большинство подростков не придерживаются противокариозной диеты и употребляют продукты и напитки с повышенным содержанием углеводов.

Необходимую кратность процедур гигиены выполняет абсолютное большинство опрошенных – 108 человек (61,72 %), однако необходимую длительность чистки зубов – лишь четверть респондентов. Абсолютное большинство опрошенных использует мануальную зубную щётку, при этом в основном подростки меняют её каждые четыре месяца. Дополнительными предметами и средствами гигиены пользуется недопустимо низкое число подростков.

Стоматологам следует акцентировать внимание на просветительской работе с подростками, поскольку большинство опрошенных источником знаний в этом вопросе признают средства массовой информации.

3. *Кривенко Л. С.* Выявление уровня осведомленности и мотивации пациентов в вопросах стоматологической профилактики / Л. С. Кривенко, А. С. Огурцов // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 107.

4. *Улитовский С. Б.* Практическая гигиена полости рта / С. Б. Улитовский. – М., 2002. – 328 с.

5. *Корчагина В. В.* Результаты внедрения индивидуальных профилактических программ у детей и подростков // Матер. науч. конф. «Актуальные вопросы стоматологии детского возраста и профилактики стоматологических заболеваний» / В. В. Корчагина. – М., 2007. – С. 45–46.

6. *Улитовский С. Б.* Основы гигиены полости рта в профилактике и лечении заболеваний пародонта / С. Б. Улитовский, Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева. – СПб. : Акрополь, 2000. – 50 с.

7. *Каплан З. М.* О распространенности и интенсивности кариеса зубов среди молодежи / З. М. Каплан // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2006. – № 3–4. – С. 15–16.

***R.S. Nazaryan, Yu.V. Tkachenko, L.S. Krivenko, V.V. Lubyi, O.V. Lubyi, I.M. Hvorost***  
**РІВЕНЬ ГІГІЄНИЧНИХ ЗНАНЬ ПІДЛІТКІВ ПРИ ВИБОРІ ЗАСОБІВ І ПРЕДМЕТІВ ДОГЛЯДУ**  
**ЗА ПОРОЖНИНОЮ РОТА**

Наведені результати дослідження рівня гігієнічних знань 175 підлітків при виборі засобів і предметів гігієни порожнини рота. Встановлено, що абсолютна більшість опитаних використовує мануальну зубну щітку, при цьому в основному підлітки міняють її кожні чотири місяці. Додатковими предметами і засобами гігієни користується неприпустимо низьке число підлітків. Зроблено висновок, що стоматологам слід акцентувати увагу на просвітницькій роботі з підлітками, оскільки більшість з них джерелом знань у цьому питанні визнає засоби масової інформації.

***Ключові слова:*** підлітки, гігієна порожнини рота, предмети і засоби гігієни.

***R.S. Nazaryan, Yu.V. Tkachenko, L.S. Krivenko, V.V. Lubyi, O.V. Lubyi, I.N. Hvorost***  
**LEVEL OF HYGIENIC KNOWLEDGE OF TEENAGERS AT THE CHOICE OF MEANS AND SUBJECTS**  
**OF CARE OF THE ORAL CAVITY**

There are results of research about level of hygienic knowledge of 175 teenagers at choice of means and subjects of care of oral cavity in article. It is established that the overwhelming majority of the interrogated uses a manual tooth-brush, by this basically teenagers change it each four months. The number of teenagers that use an additional subjects and hygiene means is inadmissible low. Dentists should focus attention on educational work with teenagers so far as the majority of the interrogated recognizes in this question mass media as a source of knowledge.

***Key words:*** teenagers, hygiene of oral cavity, subject and hygiene means.

*Поступила 10.12.10*

## ГІГІЄНА

УДК 613.86:616.8-057.857-08

*О.Г. Резніченко**Харківський національний медичний університет***ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ ПСИХОДІАГНОСТИКИ  
ТА КОРЕКЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ  
СТУДЕНТІВ ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ**

Наведені результати гігієнічних досліджень функціонального стану студентів медичного й технічного вищих навчальних закладів, які навчаються в умовах кредитно-модульної системи з метою встановлення адекватності цієї системи навчання щодо функціональних можливостей організму студентів.

**Ключові слова:** *студенти-медики, студенти-техніки, розумова працездатність, донозологія.*

Здоров'я молодій людині визначається умовами життєдіяльності, які включають психологічний мікроклімат в сім'ї та колективі, особливості режиму дня, харчування, ступінь рухової активності, відсутність шкідливих звичок, дотримання правил особистої гігієни [1].

Зростаюча інтенсивність і напруженість сучасного життя студентів ВНЗ в умовах кредитно-модульної системи навчання виявляється на психологічному рівні в збільшенні частоти виникнення негативних емоційних переживань і стресових реакцій, які при накопичуванні викликають формування виражених і тривалих стресових станів і значно знижують працездатність студентів у навчальній діяльності [2, 3]. Метою роботи була оцінка психофізіологічного стану та умов життєдіяльності студентів при кредитно-модульній системі навчання.

**Матеріал і методи.** Досліджені дві групи студентів, які навчаються в умовах кредитно-модульної системи навчання. Основну групу склали студенти гуманітарного ВНЗ – Харківського національного медичного університету – 102 особи. Групу порівняння склали студенти технічного ВНЗ – Харківського національного університету радіоелектроніки – 99 осіб. Обидві групи були однорідні за віковими показниками – (19,0±0,9) років.

Фактори ризику в життєдіяльності студентів ВНЗ оцінювали за допомогою опитувальника «Спосіб життя» [1] за наступними шкалами: «Психологічний мікроклімат», «Рухова активність», «Режим дня», «Режим харчування», «Особиста гігієна та шкідливі звички». Психоемоційний стан був досліджений за результатами виконання тесту «САН» як методу суб'єктивної оцінки піддослідним свого самопочуття, активності та настрою в процесі учбової діяльності [4]. Наявність психологічної дезадаптації студентів, а саме донозологічних станів по можливому розвитку астеничних, депресивних, іпохондричних проявів оцінювали з використанням «Психодіагностичного опитувальника» [5].

**Результати.** Виявлено, що майже всі студенти обох ВНЗ оцінювали психологічний мікроклімат у колективі як оптимальний [(98,18±4,36) і (97,61±4,42) % відповідно]. Більш ніж половина студентів обох досліджуваних груп демонстрували низькі показники рухової активності [(62,2±3,82) і (68,58%±3,9) % відповідно]. Відносно раціонально організованого режиму дня студенти гуманітарного ВНЗ демонстрували кращі показники [(75,7±4,12)%], ніж студенти технічного ВНЗ [(55,16±3,01) %],  $p < 0,001$ . Раціонального режиму харчуван-

© О.Г. Резніченко, 2011

ня дотримувалась достовірно менша кількість студентів технічного ВНЗ у порівнянні зі студентами гуманітарного ВНЗ [(48,26±2,93) і (75,73±3,96) % відповідно,  $p < 0,001$ ]. Більшість студентів обох досліджуваних груп демонстрували високі показники відносно дотримання правил особистої гігієни, при цьому студенти технічного ВНЗ мали більш низькі показники за даними критеріями [(72,40±4,11) %], ніж студенти гуманітарного ВНЗ [(92,85±4,32) %],  $p < 0,001$ .

Результати, отримані з використанням «Психодіагностичного опитувальника», показали, що серед студентів технічного ВНЗ суттєво більша кількість осіб, ніж серед студентів медичного ВНЗ, мали ознаки психологічної дезадаптації ( $p < 0,001$ ). Серед обстежених студентів-техніків кількість осіб із донозологічними психічними проявами складала (76,00±4,73) %, серед студентів-медиків – (43,05±2,80) %. Причому серед перших суттєво більша кількість обстежених страждала на іпохондричні прояви [(22,00±4,14) %],  $p < 0,001$ .

Загальними рисами в обох обстежених групах була досить велика загальна поширеність донозологічних психічних проявів і суттєва перевага депресивних психічних проявів ( $p < 0,001$ ), на які страждало (40,38±2,77) % студентів медичного ВНЗ і (45,00±4,97) % студентів технічного ВНЗ.

Дослідження психоемоційного стану студентів показало, що студенти-медики демонстрували істотно більш високі показники самопочуття [(3,37±0,12) ум. од.,  $p < 0,01$ ] та настрою [(2,70±0,06) ум. од.,  $p < 0,05$ ], тоді як серед студентів технічного ВНЗ ці показники складали відповідно (2,98±0,08) та (2,57±0,01) ум. од. Подібна розбіжність безпосередньо вказує на кращий психоемоційний стан студентів медичного ВНЗ, насамперед за категоріями «самопочуття» та «настрій».

За показником активності, незважаючи на певне перебільшення показника у студентів-медиків, достовірних розбіжностей не спостерігалось ( $p > 0,05$ ), що свідчить про близьку і досить високу активність студентів обох груп порівняння.

Отже, характер і умови навчання студентів ВНЗ суттєво впливають на функціональний стан осіб юнацького віку, які опановують сучасні професії та спеціальності за інноваційною Європейською кредитно-

трансферною системою навчання (ECTS). Повсякденні умови навчання як у технічному, так і в медичному ВНЗ адекватні до функціональних можливостей студентів. Висока і стійка загальна активність студентів є найбільш стабільним показником, що, очевидно, пов'язане з юнацьким віком досліджуваного контингенту. Гірші показники психоемоційного стану студентів технічного ВНЗ є важливою ознакою розповсюдженості серед них граничних психічних станів.

Загальними особливостями, які супроводжують життєдіяльність досліджуваної популяції студентів, був сприятливий психологічний мікроклімат в сім'ї та учбовому колективі, що свідчить про оптимальний стан адаптації за даним критерієм. Факторами ризику для студентів обох досліджуваних груп була низька рухова активність, а для студентів технічного ВНЗ ще і режимно-організаційні порушення в навчанні і структурі вільного часу та недотримання раціонального режиму харчування, його якісних і кількісних характеристик. Правил особистої гігієни і вимог здорового способу життя дотримувалися студенти обох груп, при цьому студенти технічного ВНЗ демонстрували декілька гірші показники за даними критеріями.

Гігієнічна оптимізація умов навчання студентів ВНЗ повинна бути спрямована на збільшення їхньої рухової активності, яка відіграє велику роль у підвищенні розумової активності, на забезпечення активного відпочинку, поліпшення кількісної і якісної адекватності харчування, що сприяє підвищенню розумової активності, запобігає передчасній втомі (особливо це стосується молодого організму), на оптимізацію режиму праці та відпочинку в навчальному колективі (виходячи із закономірностей ритмічності функціонування систем організму в певні періоди доби), що дасть змогу студентам більш ефективно організувати і спланувати свою діяльність протягом якогось конкретного часу.

Система попереджувальних заходів з гігієнічної корекції умов навчання і життєдіяльності студентів ВНЗ повинна будуватися на двох послідовних етапах: гігієнічної донозологічної психодіагностики функціонального стану та відповідної до результатів діагностики гігієнічної корекції граничних психічних проявів.

**Список літератури**

1. Опитувальник «Спосіб життя» як метод оцінки факторів ризику у життєдіяльності підлітків / В. О. Коробчанський, І. О. Васильченко Т. Ю. Проскуріна [та ін.] // Інформ. лист № 210. – К., 2005. – 4 с.
2. Сергета І. В. Шляхи оптимізації професійної адаптації студентів до умов навчання у медичному вищому навчальному закладі та їх прогностична значущість / І. В. Сергета, Л. І. Григорчук // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 4. – С. 57–61.
3. Пидаев А. В. Болонский процесс в Европе / А. В. Пидаев, В. Г. Передерий. – Одесса : Одесск. гос. мед. ун-т, 2004. – 192 с.
4. Коробчанський В. О. Гігієнічна психодіагностика донозологічних станів у підлітковому та юнацькому віці: посібник для докторантів, аспірантів, здобувачів та лікарів / В. О. Коробчанський. – Харків : Контраст, 2005. – 192 с.
5. Психодіагностичний опитувальник, як метод оцінки донозологічних психічних станів у підлітків / В. О. Коробчанський, Т. Ю. Проскуріна, І. О. Васильченко [та ін.] // Інформ. лист № 209. – К., 2005. – 4 с.

*А.Г. Резниченко*

**ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ**

Представлены результаты гигиенических исследований функционального состояния студентов медицинского и технического высших учебных заведений, которые обучаются в условиях кредитно-модульной системы с целью установления адекватности этой системы функциональным возможностям организма студентов.

**Ключевые слова:** *студенты-медики, студенты-техники, умственная работоспособность, донозоология.*

*A.G. Reznichenko*

**HYGIENIC ASPECTS OF PSYCHODIAGNOSTICS AND CORRECTION OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS STUDENTS**

In work are presented results of hygienic researches of a medical and technical higher educational institutions student's functional condition which are trained in the conditions of credit-modular system of training for the purpose of an establishment of adequacy of this training system to an organism of students concerning functionality.

**Key words:** *medical students, students-technicians, intellectual working capacity, prenosology.*

*Поступила 04.04.11*