



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 2 (67), 2015

Експериментальна і клінічна медицина

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

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

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

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

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

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

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 5 від 21.05.15)

Підписано до друку 22.05.15
Ум. друк. арк. 11,0
Обл.-вид. арк. 12,5
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 15-3315

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

© Експериментальна і клінічна
медицина, 2015

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

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

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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

Харків • ХНМУ • 2015

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА

Власенко О.В. Просторові та кількісні характеристики розподілу Fos-імунопозитивних нейронів моторної кори щурів у процесі формування рухової навички

5

Голка Г.Г., Істомін А.Г., Олійник А.О., Голка Т.Г., Веснін В.В. Сучасні особливості патоморфологічного перебігу специфічного (туберкульозного) та неспецифічного гоніту в експерименті

10

Коваль Г.Д., Чоп'як В.В., Камишиний А.М. Роль toll-подібних рецепторів у розвитку ендометріозу й асоційованого з ним безпліддя

15

Коцар О.В. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації комерційних антимикотиків і їх ліпосомальних форм

20

Литвиненко Е.Ю. Реакції системи крові при остром воспалении на фоне блокады опиоидных k-рецепторов норбиналторфимином

24

Маракушин Д.І. Вміст нейроактивних амінокислот у головному мозку щурів за умов тривалої пероральної дії оксиетильованих нонілфенолів і їх похідних

31

Марковский В.Д., Сорокина И.В., Калужина О.В., Сакал А.А. Морфофункциональное состояние печени потомства крыс с физиологической беременностью в раннем постнатальном периоде

35

Плитель О.Н. Влияние хронической антенатальной гипоксии и имеющихся у матери хронических инфекционных заболеваний различных органов и систем на гистологические особенности тимуса плодов и новорожденных

38

Фомін П.Д., Іванчов П.В., Гичка С.Г., Андрусенко О.М. Клініко-патоморфологічні фактори важкості геморагії при гострокровоточивому колоректальному раку

44

Шепітько К.В. Дослідження ступеня зв'язування лектинів у слизовій оболонці порожньої кишки в нормі і після введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого запалення очеревини

50

Шиян Д.Н. Асиметрія кровоснабження зубчатого ядра мозжечка

57

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

Vlasenko O.V. Spatial and quantitative characteristics of distribution of Fos-immunopositive neurons of rats motor cortex in the process of motor skill formation

Golka G.G., Istomin A.G., Oliynyk A.O., Golka T.G., Vesnin V.V. Current peculiarities of pathomorphological progress of specific (tuberculous) and non-specific gonitis in experiment

Koval H.D., Chopryak V.V., Kamyshnyi A.M. Role of toll-like receptors in the development of endometriosis and endometriosis-associated infertility

Kotsar E.V. Determination of the minimum inhibitory concentration of commercial antimycotics and form of liposom

Litvinenko Ye.Ju. Reactions of the blood system in acute inflammation on the background blockade of the k-opioid receptors by norbinaltorfimin

Marakushin D.I. Content of neuroactive amino acids in the brain of rats in conditions of the long-term peroral action of oxyethylized nonylphenols and their derivatives

Markovsky V.D., Sorokina I.V., Kaluzhina O.V., Sakal A.A. Morphofunctional liver condition of offspring of rats with physiological pregnancies in early postnatal period

Pliten O.N. Influence of chronic antenatal hypoxia and maternal chronic infectious diseases of various organs and systems on histological features of fetus and newborn thymus

Fomin P.D., Ivanchov P.V., Gichka S.G., Andrusenko O.M. Clinico-pathomorphologic factors of gravities of a hemorrhage at acute bleeding colorectal cancer

Shepitko K.V. Carbohydrate specificity of jejunum mucosa in intact rats and in administration of cryopreserved placenta accompanied by acute aseptic inflammation of peritoneum

Shiyan D.N. Asymmetry of blood supply of the cerebellar dentate nucleus

Babay A., Merkulova Yu.V., Deieva T.V. Comparative clinical and morphological analysis of the periodontitis of different genesis

ТЕРАПІЯ

Демиденко Г.В. Типи ремоделювання міокарда лівого шлуночка та особливості ліпідного й цитокінового профілів у хворих на гіпертонічну хворобу

Кравчун П.П. Статеві і вікові особливості поширення цукрового діабету 2-го типу, ожиріння та хронічної серцевої недостатності у хворих з постінфарктним кардіосклерозом

Погорєлов В.М., Брек В.В., Іванців В.М., Галагура Н.І., Майорова М.В. Хронічне легеневе серце і його антиатерогенна терапія

Шапкин А.С. Роль нарушених серцевого ритма в танатогенезі при різних формах хронічної ішемічної хвороби серця

ПЕДІАТРІЯ

Чайченко Т.В., Макєєва Н.І., Коваль В.А., Макєєва Є.А. Фізичний розвиток, стан здоров'я та стиль життя підлітків, що навчаються в 9-х класах і мешкають в індустріальному місті та за його межами

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Корженко Д.А., Чумаченко Т.А., Николаєва Л.Г., Майстат Т.В. Епідеміологічний надзор другого покоління за ВІС-інфекцією в уязвимій групі жінок секс-бізнесу

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

Кутиков А.Е., Никишкова І.Н. Функціональна активність головного мозку при невротических розладах у пацієнтів з різними антропоморфологічними характеристиками

Никишкова І.Н. Немодифікуєміє і соматическі фактори ризику асимптомних уражень головного мозку. Огляд літератури

Третяков Д.В. Особенности електрогенеза у ближайших родственников детей, страдающих эпилепсией, с точки зрения наследственной предрасположенности к возникновению заболевания

ХІРУРГІЯ

Бойко В.В., Авдосєв Ю.В., Грома В.Г., Миросниченко Д.А. Мініінвазивні методи зупинки кровотечень із варикозно-розширених вен шлунка і кишечника при синдромі портальної гіпертензії

Бабай О.Н., Меркулова Ю.В., Деева Т.В. Сравнительный клинико-морфологический анализ пародонтита различного генеза

ТHERAPY

Demydenko G.V. Types of left ventricular remodelling and features lipid and cytokine profile in patients with essential hypertension

Kravchun P.P. Sex and age features of type 2 diabetes, obesity and chronic heart failure in patients with postinfarction atherosclerosis

Pogorelov V.N., Brek V.V., Ivantsiv V.M., Galagura N.I., Mayorova M.V. Chronic pulmonary heart and its antiatherogenic therapy

Shapkin A.S. The role of heart arrhythmias in tanatogenesis with different forms of chronic ischemic heart disease

PEDIATRICS

Chaychenko T.V., Makieva N.I., Koval V.A., Makieva E.A. Physical development, health and lifestyle of 9th grade students from industrial city and rural area

EPIDEMIOLOGY

Korzenko D.A., Chumachenko T.A., Nikolayeva L.G., Maystat T.V. Second generation HIV surveillance in vulnerable groups of women sex workers

NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Kutikov O.Ye., Nikishkova I.M. The brain functional activity in neurotic disorders in patients with different anthropomorphological characteristics

Nikishkova I.M. Non-modifiable and somatic risk factors of asymptomatic brain damages. A review

Tretiaikov D.V. Features of electrogenesis of the nearest relatives of children with epilepsy, in terms of genetic predisposition to disease

SURGERY

Boyko V.V., Avdosyev Yu.V., Groma V.G., Myroshnychenko D.A. Miniinvasive methods of stopping the bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach in portal hypertension

Михайлюсов Р.Н. *Возможности использования высокоэнергетического лазерного излучения при лечении ран*

Mikhaylusov R.N. *Ability using high-energy radiation for treatment of wounds*
124

Пікас П.Б. *Helicobacter pylori і поліни шлунка, їх взаємозв'язок*

Pikas P.B. *Helicobacter pylori and gastric polyps, their relationship*
129

Шаповал О.В. *Частота, характер і ризик розвитку ранових ускладнень у постраждалих з термічною травмою*

Shapoval E.V. *Study of frequency, character and risk of wound complications in patients with thermal injury*
133

СТОМАТОЛОГІЯ

STOMATOLOGY

Янішен І.В. *Забезпечення клініко-технологічної якості акрилових пластмас гарячої полімеризації: порівняльна оцінка фізико-механічних властивостей*

Yanischen I.V. *Provision of clinical and technological quality of acrylic plastics hot polymerization: a comparative evaluation of physical and mechanical properties*
138

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

SOCIAL MEDICINE

Безугла О.Р., Очередько О.М. *Аналіз динамічних моделей стану здоров'я машиністів залізничного транспорту за даними проведення періодичних медичних оглядів*

Bezugla O.R., Ocheredko O.M. *Analysis of dynamic health models train drivers according to periodic medical examinations*
144

Shcherban M.G., Kapustnyk V.A., Myasoyedov V.V., Lytvynenko M.I., Krivonis K.A., Vasenko O.G. *Ecologo-hygienic concept and preventive measures for the protection of water recreational areas of river Siverskyi Donets*

Щербань Н.Г., Капустник В.А., Мясоедов В.В., Литвиненко Н.И., Кривонос К.А., Васенко А.Г. *Эколого-гигиеническая концепция и профилактические мероприятия по охране водных рекреационных зон бассейна реки Северский Донец*
150

Яремина І.В. *Вивчення впливу конкуренції на тривалість перебування хворого у стаціонарі на основі натурального експерименту*

Yaremyna I.V. *Study of influence of competition in duration hospitalization based field experiments*
155

ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

ISSUES OF TEACHING

Ермоленко Т.И. *Методика подготовки и проведения лекции как одной из ведущих форм обучения*

Yermolenko T.I. *Methods of preparation and lectures conduction as a leading forms of teaching*
162

Шлімкевич І.В. *Аналіз ефективності впровадження кредитно-модульної системи у викладанні предмету педіатрія*

Shlimkevych I.V. *Analysis of efficiency credit system in the teaching of pediatrics*
166

ЮБЛЕЇ

ANNIVERSARIES

Життя, присвячене людям. З нагоди 70-річчя доцента Кожина Михайла Івановича

Life is dedicated to people. On the 70th anniversary of the senior lecturer Kozhin Mykhajlo Ivanovych
169

Олександр Володимирович Палладін (1885–1972)

Oleksandr Volodymyrovych Palladin (1885–1972)
171

Фольборт Георгій Владимирович. К 130-летию со дня рождения

Folbort Georgij Vladimirovich. By the 130th anniversary of birth
174

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 612.825/.76+575.113

*О.В. Власенко**Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова***ПРОСТОРОВІ ТА КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОЗПОДІЛУ FOS-ІМУНОПОЗИТИВНИХ НЕЙРОНІВ МОТОРНОЇ КОРИ ЩУРІВ У ПРОЦЕСІ ФОРМУВАННЯ РУХОВОЇ НАВИЧКИ**

Імуногістохімічно виявлено експресію білка раннього відповіді c-Fos, пов'язану з активацією нейронів моторної кори щурів під час формування нової рухової навички. Кількісний аналіз експресії Fos-імунопозитивних нейронів свідчить про інтенсивну активацію кортикальних нейронів на початковій стадії навчання та зменшення активності впродовж наступних стадій. Максимальна активація в моторній корі нейронів шарів 5 та 6 відбувалась у 1-шу добу тренування, а нейронів 2/3 шарів – на 3-тю. Отже, формування і закріплення рухової навички супроводжується складним патерном активації в нейронах виходу з кори та в нейронах, які забезпечують внутрішньокіркові зв'язки.

Ключові слова: шари моторної кори, навчання, ген c-fos, щур.

Процес формування нових рухових навичок супроводжується активацією великої кількості мозкових структур, які взаємодіють між собою, утворюючи системи для досягнення корисного пристосувального результату. Описано ряд залучених структур [1] і можливі схеми зв'язків нервових центрів у тварин і людей [2]. Проте невивченим залишається питання взаємодії нейронних систем всередині мозкових центрів, серед яких особливий інтерес викликає кора великих півкуль завдяки своїй ламінарній будові.

Метою дослідження було встановлення закономірностей часово-просторової активації нейронів різних шарів моторної кори щура під час вироблення нової рухової навички. Нами вибрані методика визначення активації нервового центру за кількістю Fos-імунопозитивних ядер нейронів після експресії гена c-fos і експериментальна модель вироблення у щурів оперантного їжодобувного рефлексу, яка широко використовується в сучасних дослідженнях [3, 4].

Матеріал і методи. У досліджах були використані шість груп (по чотири тварини в кожній) щурів-самців лінії Вістар масою 250–300 г. Інтактна група отримувала достат-

не стандартне харчування й служила контролем. У решти тварин створювали харчову мотивацію при вільному доступі до води (голодуванням протягом 3 діб для вироблення оперантного їжодобувного рефлексу) [3]. Тренувальні сеанси тривалістю 30 хв проводилися щоденно протягом 14 днів. Щури навчалися реалізувати стереотипні рухи захоплення однією з передніх кінцівок харчових кульок з годівниці (4–12 захватів їжі за хвилину, близько 50–200 штук за один сеанс). Усі експериментальні процедури були виконані відповідно до Директиви Ради Європейських Співтовариств від 24.11.1986 р. (86/609/ЄЕС).

Щурів контрольної та експериментальних груп (останніх – через 2 год після закінчення тренувального сеансу) під глибоким наркозом (пентобарбітал натрію, 90 мг/кг, внутрішньочеревинно; Sigma, США) перфузували інтракардіально через висхідну аорту спочатку сольовим фосфатним буфером (СФБ, 0,1 М, 250 мл), що містив 0,2 % нітриту натрію та 25000 Од/л гепарину. Перфузію продовжували 4 %-вим параформальдегідом, розчиненим у 500 мл СФБ (рН 7,3). Головний мозок кожної тварини швидко виділяли й додатково фіксу-

© О.В. Власенко, 2015

вали в цьому розчині протягом 12 год. Потім блоки тканини мозку з метою кріопротекції витримували 48 год при 4 °С у 30%-вому розчині сахарози, приготованому на СФБ. На заморожуючому мікротомі виготовляли фронтальні зрізи товщиною 40 мкм, котрі збирали в лунки із СФБ для подальшого імуногістохімічного забарвлення. Fos-імунопозитивні ядра (Fos-іп-ядра, ядра мічених нейронів) виявляли за допомогою стандартної авідин-біотин-пероксидазної методики з використанням поліклональних кролячих антитіл щодо ядерного білка c-Fos (Ab-5; Oncogene Research, США) та комерційного набору ABC (PK 4001; Vector, США) [5]. Мічені нейрони ідентифікували за темно-коричневим забарвленням їх ядер при збільшенні 250 або 400. Підрахунок Fos-іп-ядер нейронів у моторній корі проводили контрлатерально до робочої кінцівки по 10 зрізів у щура за допомогою оптичного мікроскопа; локалізацію структур визначали за атласом [6], щільність Fos-іп-нейронів підраховували, беручи середню кількість мічених клітин на площах зрізів мозку 200 x 200 мкм². Значення щільності мічених клітин у різних структурах мозку різних груп щурів порівнювали за допомогою двопараметричного статистичного дисперсійного аналізу варіацій (ANOVA), міжгрупові різниці вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Вплив процесу формування оперантного рефлексу на кількісні показники щільності Fos-іп-нейронів досліджували шляхом порівняння даних, отриманих від щурів у різні дні вироблення оперантного їждобувного рефлексу. Згідно з нашими даними, процес формування моторного компонента рефлексу відбувається у три стадії – початкову, перехідну і стадію досконалої навички [7]. Критерієм ефективності навчання було взято індекс успішного захоплення харчової кульки (по-

казник, обернений до кількості спроб для захоплення однієї кульки). При цьому «взломними» днями у формуванні нової моторної навички були визнані 1, 3, 5, 8 і 14-й. Саме у ці дні тренувань було оцінено розподіл мічених нейронів Fos-імунопозитивних ядер нейронів у шарах 2/3, 4, 5, 6 моторної кори в групі нетренованих тварин і після відповідного дня вироблення моторного навика, а їх результати наведені в таблиці.

Аналіз результатів досліджень свідчить, що процес напрацювання нової рухової навички супроводжується активацією експресії гена c-fos у нейронах моторної кори. Нами розраховано величину середньої кількості мічених нейронів у всіх шарах моторної кори мозку. За цим показником найбільша кількість мічених нейронів виявлена у моторній корі на 3-тю добу тренувань, а після 8-ї доби рівень активності зменшувався до фонового рівня контрольних тварин. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$) середніх щільностей Fos-іп-нейронів моторної кори встановлені при порівнянні показників контрольної групи з отриманими від груп після 1-го, 3-го та 5-го днів тренування. При цьому кожен шар кори, на який припадає пік нейронної активації, має свої особливості реакції (рис. 1). Так, максимум нейронної активності у 2/3 шарах кори припадає на 3-тю добу тренування (в цей час кількість мічених нейронів збільшилась у 4 рази порівняно із фоновим рівнем контрольних тварин, $p < 0,05$), тоді як нейрони 4-го шару моторної кори проявляли найвищу активність на 3-тю і 5-ту добу тренувань (при цьому рівень активності збільшився в 1,27 рази, $p < 0,05$), а для шарів 5 і 6 пік активності нейронів припав на 1-шу добу тренувань (кількість мічених нейронів вірогідно збільшилась у 2,8 та 2,2 рази відповідно, $p < 0,05$).

Для порівняння показників, що вивчались на одній експериментальній моделі, спів-

Середні величини кількості Fos-імунопозитивних нейронів ($M \pm s$) у зрізах на площі 200x200 мкм² у межах шарів моторної кори щурів контрольної групи і в різні дні тренування

Група тварин різної тренованості	Шари моторної кори				середня кількість мічених клітин усіх шарів
	2/3	4	5	6	
Контроль	34,06±6,75	31,54±7,59	11,85±3,77	16,11±6,02	23,39±6,03
1-ша доба	66,93±11,14	37,3±6,24	32,95±8,03	35,86±9,45	43,22±8,71
3-тя доба	138,92±19,37	40,17±9,56	23,06±5,21	22,80±4,79	56,24±9,72
5-та доба	113,58±14,08	40,23±7,31	21,22±4,18	20,43±4,68	48,86±7,56
8-ма доба	50,12±8,33	38,44±7,72	15,62±5,22	16,60±4,73	30,19±6,50
14-та доба	24,41±10,24	16,38±8,01	15,22±4,43	13,81±5,24	17,46±6,89

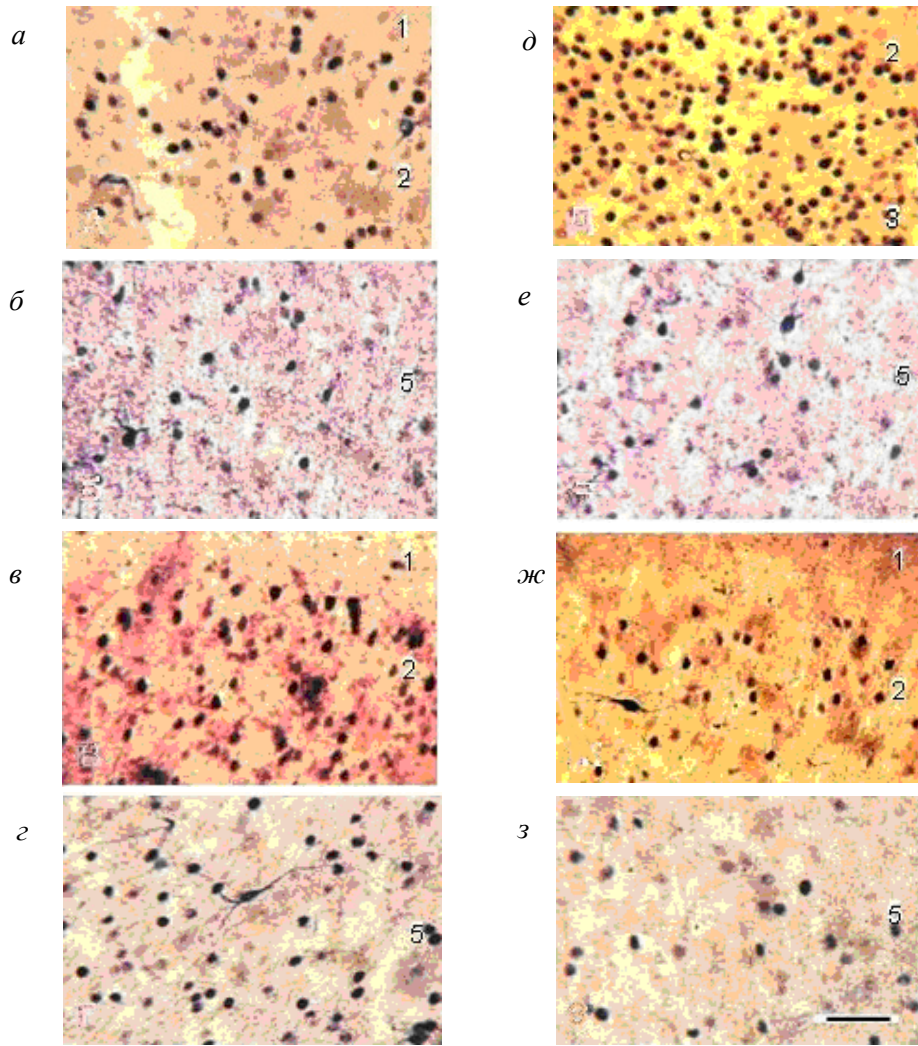


Рис. 1. Мікрофотографії Fos-імунопозитивних нейронів (їх ядра округлої форми, інтенсивно забарвлені) моторної кори щурів різної тренуваності: а, б – у тварин контрольної групи; в, г – після 1-ї доби формування рухової навички; д, е – після 5-ї доби; ж, з – після 14-ї доби. Цифрами позначено шари кори на рівні $+2,2 \pm 1,4$ мм від брегми [6]. Масштабна лінія 50 мкм відповідає усім фрагментам

ставлено нормалізований індекс успішності нейронів у всіх шарах (2–6) моторної кори в реалізації навички в процесі напрацювання із зрізах мозку на рівні від $+2,2$ до $+1,4$ мм від нормалізованою сумарною кількістю Fos-іп- брегми у щурів різної тренуваності (рис. 2).

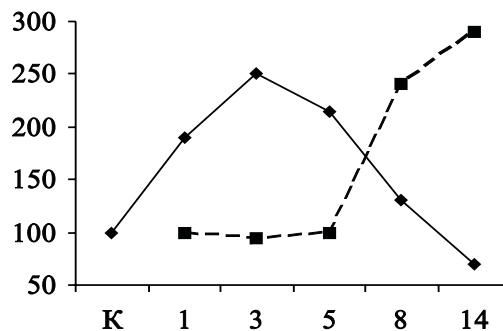


Рис. 2. Порівняння змін нормалізованих показників успішності реалізації навички (пунктирна лінія) із щільністю Fos-імунопозитивних нейронів (суцільна лінія) в усіх шарах моторної кори. За 100 % для графіка успішності взято індекс успішного захоплення харчової кульки в 1-шу добу тренування, а для графіка кількості – кількість Fos-імунопозитивних нейронів у контрольній групі (К) нетренованих щурів

Звертає на себе увагу зворотна залежність у часі між цими показниками: на початку тренування встановлено високий рівень експресії гена *c-fos* при низькій ефективності їжодобувних рухів. Після 5-го дня тренувань точність рухів зростає, а рівень експресії гена *c-fos* стає меншим. Отже, активація нейронів моторної кори зі збільшенням кількості Fos-іп-нейронів є передумовою функціональних змін діяльності моторної системи у цілому.

Висновки

1. Процес вироблення нового моторного навичку оперантного їжодобувного рефлексу у щурів супроводжується посиленою експресією білка ранньої відповіді *c-Fos* у нейронах моторної кори на початковій стадії навчання – з 1-ї по 5-ту добу.

2. Максимум кількості Fos-імунопозитивних нейронів 5 і 6 шарів моторної кори

припадає на 1-й день тренувань, а серед нейронів 2/3 шарів – на 3-й – 5-й дні тренувань, що створює складний і неодночасний патерн активації нейронних груп, одні з яких забезпечують функцію виходу з кори, а інші забезпечують внутрішньокіркові зв'язки.

3. Існує обернена залежність у часі між інтенсивністю експресії білка *c-fos* у нейронах моторної кори та ефективністю нового їжодобувного руху, що може свідчити про причинно-наслідкові зв'язки між цими процесами.

Перспективи подальших досліджень.

Передбачається використання цієї методики для моделювання патологічних процесів у ЦНС, встановлення участі мозкових структур у формуванні різноманітних симптомкомплексів, вивченні дії нових лікарських засобів.

Література

1. Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord / D.L. Adkins, J. Boychuk, M.S. Remple, J. A. Kleim // *J. Applied Physiology*. – 2006. – № 6. – P. 1776–1782.
2. Tzvi E. Delineating the cortico-striatal-cerebellar network in implicit motor sequence learning / E. Tzvi, T.F. Munte, U.M. Kramer // *Neuroimage*. – 2014. – Vol. 94. – P. 222–230.
3. Особливості формування параметрів їжодобувних рухів щурів в умовах вільної поведінки / В.М. Мороз, М.В. Йолтухівський, О.В. Власенко та ін. // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2010. – Т. 4, № 1, С. 1–14.
4. Motor learning dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex / J.A. Kleim, S. Barbay, N.R. Cooper, et al. // *Neurobiol. Learn. Memory*. – 2002. – Vol. 77. – P. 63–77.
5. Fos-иммунореактивность и НАДФН-д-реактивность в коре больших полушарий крыс, реализующих мотивированные стереотипные движения передней конечностью / О.В. Власенко, А.И. Пилявский, В.А. Майский, А.В. Мазниченко // *Нейрофизиология/Neurophysiology*. – 2008. – Т. 40, № 4. – С. 348–358.
6. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – San Diego: Acad. Press, 1997. – 197 p.
7. Власенко О.В. Стадії формування оперантного рефлексу у щурів / О.В. Власенко // *Буковинський медичний вісник*. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 54–58.

О.В. Власенко

ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ FOS-ИММУНОПОЗИТИВНЫХ НЕЙРОНОВ МОТОРНОЙ КОРЫ КРЫС В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОГО НАВЫКА

Иммуногистохимически обнаружено экспрессию белка раннего ответа *c-Fos*, связанную с активацией нейронов моторной коры крыс во время формирования нового двигательного навыка. Количественный анализ экспрессии Fos-иммунопозитивных нейронов свидетельствует об интенсивной активации кортикальных нейронов на начальной стадии обучения и уменьшении активности в последующие стадии. Максимальная активация в моторной коре нейронов слоев 5 и 6 происходила в 1-й день тренировки, а нейронов 2/3 слоев – на 3-й. Таким образом, формирование и фиксация нового двигательного навыка сопровождается сложным паттерном активации в нейронах выхода из коры и в нейронах, которые обеспечивают внутрикортковые связи.

Ключевые слова: слои моторной коры, обучение, ген *c-fos*, крыса.

O.V. Vlasenko

SPATIAL AND QUANTITATIVE CHARACTERISTICS OF DISTRIBUTION OF FOS-IMMUNOPOSITIVE NEURONS OF RATS MOTOR CORTEX IN THE PROCESS OF MOTOR SKILL FORMATION

Expression of early response protein c-Fos-associated with activation of rats motor cortex neurons during new motor skill formation was revealed immunohistochemically. Quantitative analysis of Fos-immunopositive neurons expression indicates intense activation of cortical neurons in the initial stage of training and activity reduction in the subsequent stages. In motor cortex maximum activation of layers 5 – 6 neurons had occurred on the first day of training, and layers 2/3 neurons – on the third day of training. Thus, the formation and fixing of a new motor skill had accompanied with complex patterns of activation in output cortex neurons and neurons which provide intracortical connections.

Key words: *layers of motor cortex, skill, c-fos gene, rat.*

Поступила 20.04.15

УДК 616.728.3–002.5–091.8–092.9

Г.Г. Голка, А.Г. Істомін, А.О. Олійник, Т.Г. Голка, В.В. Веснін*

Харківський національний медичний університет

**ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка*

НАМН України», м. Харків

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СПЕЦИФІЧНОГО (ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО) ТА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ГОНІТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В результаті проведеного патоморфологічного дослідження встановлено, що при зараженні морських свинок *S. aureus* і *M. tuberculosis* розвивається запально-деструктивний процес в субхондральній кістці і колінному суглобі тварини, проте патоморфологічні особливості прояву різні. Створена нами модель артриту колінного суглоба на основі введення культури мікобактерії туберкульозу або *S. aureus* (1 млрд мікробних клітин в 1 мл) у проксимальний метаепіфіз великогомілкової кістки дозволила простежити всі стадії туберкульозного й неспецифічного артриту колінного суглоба, що створює умови для експериментального обґрунтування оперативних методик та дослідити сучасні особливості патоморфологічного й клініко-рентгенологічного перебігу захворювання.

Ключові слова: експериментальний гоніт, кістково-суглобовий туберкульоз, перебіг захворювання.

В Україні кістково-суглобовий туберкульоз займає друге місце (2,6 %) серед усіх клінічних форм цієї хвороби і перше місце (40,5 %) серед туберкульозу позалегенових локалізацій. Подібна тенденція спостерігається і в інших країнах [1–3].

Неспецифічні запальні ураження крупних суглобів також є актуальною проблемою ортопедії: інвалідність при цих захворюваннях становить > 80 % [1].

Метою дослідження було вивчення особливостей клініко-патоморфологічного перебігу інфекційного запалення колінних суглобів – гоніту.

Матеріал і методи. Експерименти були проведені на 50 статевозрілих (більше 6 міс) морських свинках масою 350–500 г відповідно з вимогами «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) на базі Інституту експериментальної та клінічної ветеринарної медицини УААН, м. Харків. Протокол експериментів на тваринах було затверджено Комісією з біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 4 від 14.04.11 р.).

© Г.Г. Голка, А.Г. Істомін, А.О. Олійник та ін., 2015

Моделювання артриту колінного суглоба проводилось на основі розробленого нами способу [4].

Перед початком експерименту всі тварини були обстежені на наявність паразитарних і інфекційних хвороб. Потім у них була взята проба Манту з 25 туберкуліновими одиницями *m. bovis* та *m. avium*. Результати туберкулізації свідчили про відсутність імунітету до туберкульозу, тобто про те, що тварини туберкульозом не хворіють і не хворіли.

Вибір місця зараження був обумовлений високою частотою (70 %) локалізації інфекційних уражень в ділянці метафізів великогомілкової і стегнової кістки при туберкульозному і неспецифічному артриті колінного суглоба.

Всіх експериментальних тварин було поділено на три групи, які для уникнення можливої контамінації між собою були розміщені в різні клітки, які, у свою чергу, були розміщені в різних кімнатах.

У 1-шу (основну) групу увійшло 30 тварин, яким проводили моделювання кістково-суглобового туберкульозу шляхом введення зависі *m. bovis* штам *valle* (0,1 мг сухої маси в 1 мл). У 2-гу (контрольну № 1) групу увійшло

10 тварин, яким було введено 0,5 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньокістково (за методикою, аналогічною для основної групи). У 3-тю (контрольну № 2) групу також увійшло 10 тварин, для моделювання неспецифічного запального процесу яких використовували *S. aureus* (1 млрд мікробних клітин в 1 мл).

Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефіру через 1 та 2,5 місяці. На 1-му етапі (через 1 місяць) з експерименту після виявлення ознак преартритичної стадії туберкульозного артрити було виведено 10 тварин з 1-ї групи, 4 – з 2-ї та 4 – з 3-ї групи. На 2-му етапі (через 2,5 місяці) після виявлення клініко-рентгенологічно артритичної стадії також було виведено 10 тварин з 1-ї групи та по 4 з 2-ї та 3-ї груп.

На 3-му етапі очікували постартритичної стадії туберкульозного артрити або ремісії захворювання, але тварини загинули. Дві тварини з 3-ї групи загинули через 2,5 місяці після початку експерименту. Десять тварин з основної групи загинули в терміни від 3,5 до 4 місяців. Причиною загибелі цих тварин, за результатами макроскопічного обстеження при аутопсії, стала генералізація септичного процесу та інфекційне ураження життєво важливих органів і систем. Двох тварин, що залишилися з контрольної групи № 1, вивели з експерименту після загибелі останньої тварини з основної групи.

Знерухомлення тварин забезпечували внутрішньом'язовим введенням розчину ксилазину (5 мг на 1 кг маси). Морську свинку фіксували на верстаті на спині при максимально витягнутих лапах.

Шкіру в ділянці правого колінного суглоба звільняли від шерсті й обробляли розчином йоду. Операційне поле відокремлювали стерильними серветками. Розтин шкіри довжиною близько 2,0 см проводили по передньовнутрішній поверхні колінного суглоба на рівні проксимального метаепіфізу великогомілкової кістки. Після розтину шкіри оголювався кортикальний шар великогомілкової кістки. За допомогою порожнистої мікрофрези формувався канал в губчастій речовині проксимального метаепіфізу великогомілкової кістки орієнтовно на 0,5 см нижче суглобової щілини діаметром 2 мм в напрямку спереду назад, зсередини назовні, знизу догори. Таким чином формувався канал діаметром 2,0–2,5 мм і глибиною близько 5 мм позасуглобово.

Після зупинки кровотечі зі спонгіозної тканини за допомогою турунди, змоченої в 3%-вому розчині перекису водню, в канал вносили культуру мікобактерії туберкульозу 0,5 мл зависі *m. bovis* штаму *valle* (0,1 мг сухої маси в 1 мл) або *S. aureus* (1 млрд мікробних клітин в 1 мл). Канал пломбували медичним воском з використанням кортикальної пластинки, отриманої під час трепанації, м'які тканини ушивали.

За всіма тваринами проводили динамічне спостереження з детальним клінічним оглядом, зважуванням, дослідженням функції суглоба, термометрією. При клінічному обстеженні тварини враховували його поведінку, позу і характер пересування, оперований суглоб порівнювали з контрлатеральним. Визначали амплітуду рухів в ураженому суглобі.

Рентгенологічне дослідження проводили за показаннями від 3 до 5 разів у період спостережень за твариною. Рентгенографію оперованого (зараженого) і здорового суглоба проводили одночасно в одній проекції при фіксації морської свинки на спеціальному верстаті і знерухомленні ксилазином (5 мг на 1 кг маси тварини). Вивчали структуру кісток, їх взаємовідношення в суглобі, стан суглобової щілини, розміри дефектів.

Перед евтаназією тварин ретельно оглядали, а після неї проводили рентгенографічне і патоморфологічне дослідження отриманих мікропрепаратів. Анатомічне препарування і макроскопічне вивчення препаратів колінного суглоба проводили безпосередньо після виведення тварин з експерименту. Колінні суглоби розкривалися передньозовнішнім доступом, таким чином, уся суглобова поверхня була легко доступна огляду. Макроскопічно вивчали стан покривного хряща, синовіальної оболонки, м'язово-зв'язувального апарата, виготовляли макропрепарати кісток.

Патоморфологічні дослідження проводили за методикою, прийнятою в експериментальній і патоморфологічній лабораторіях Інституту патології хребта та суглобів. Макропрепарати включали в себе обидва епіфізи колінного суглоба з капсулою і оточуючими м'якими тканинами. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином, по ван Гізону та толуїдиновим синім. Вивчали мікроскопічну будову перихондрію, кісткової тканини, хряща і синовіальної оболонки, їх зміни при запальному процесі.

Результати. При дослідженні колінного суглоба морських свинок основної групи

через 1 місяць на гістологічному препараті, що представляє собою сагітальний зріз колінного суглоба, в метафізі великогомілкової кістки визначалися грануляційно-некротичні вогнища. На периферії кісткові балки піддавалися резорбції остеокластами, з боку лужа відзначалося утворення нових шарів кістки. Покривний шар синовіальної оболонки був проліферований з переважанням лімфоцитів. В окремих клітинах середнього і глибокого шарів суглобового хряща відзначався пікноз ядер і їх лізис.

Через 2,5 місяці відмічалось подальше поширення туберкульозних казеозно-некротичних вогнищ з руйнуванням кістки та хряща. Вогнища були оточені гранулематозною тканиною, що складається з лімфоцитів і гістіоцитів, здебільшого в стані некробіозу, з наявністю епітеліоїдних, гігантських клітин. З боку вогнища йшла резорбція прилеглих кісткових балок, вони були потовщені, зберігалася проліферація покривного шару синовіальної оболонки і осередкова інфільтрація лімфоїдними елементами. У субсиновіальному шарі пухка сполучна тканина замінювалася фіброзною. Дистрофічні зміни в покривному хрящі призводили до загибелі поверхневих шарів, на місці яких утворювалася сполучна тканина. В глибоких шарах хряща утворювалися кісткові балки. В результаті цих процесів покривний хрящ починав руйнуватися.

Остання морська свинка з основної групи загинула на 117-й день після зараження. При гістологічному дослідженні в епіметафізі великогомілкової кістки визначалося гранулематозно-некротичне вогнище. Кісткові секвстри були оточені гранулематозною тканиною, в частині епіфіза, що збереглася, – велика кількість некротизованих балок. Остеогенез не виражений. Синовіальна оболонка потовщена, у ділянці її прикріплення до плато великогомілкової кістки покривний хрящ був резорбований, визначалося розростання специфічних грануляцій. Суглобовий хрящ практично повністю зруйнований.

Для характеристики патологічних змін в уражених суглобах морських свинок в преартритичній стадії, на нашу думку, достатньо привести один протокол патогістологічного дослідження.

При вивченні зрізу на рівні залягання менисків визначається інфільтрат, розташований під артикулюючою поверхнею на місці початкового руйнування субхондральної кістки

безпосередньо під суглобовим хрящем. Серед інфільтратів визначається невелике некротичне вогнище з наявністю в ньому елементів розпаду. Суглобовий хрящ над цим вогнищем витончений, має нерівну поверхню.

Запальний інфільтрат визначається і в основі мениска. Він пронизує суглобову сумку і частину перехідної складки, розм'якшуючи її. Серед цього інфільтрату зустрічаються некротичні ділянки з зернистим розпадом клітинних елементів грануляційної тканини. Поряд з інфільтратом спостерігається запальний набряк пухкої сполучної тканини. У субхондральній кістці на межі з описаним вище субхондральним туберкульозним вогнищем в кісткових балочках спостерігаються некротичні зміни.

Інфільтрат складається в основному з макрофагів, лімфоцитів і гістіоцитів, місцями зустрічається невелика кількість лейкоцитів. Вказані елементи свідчать про наявність явищ некробіозу. Звертає на себе увагу невелика кількість кровоносних судин в інфільтраті, а місцями і повна відсутність таких. Патогістологічний діагноз – туберкульозний остит.

Результат патоморфологічного дослідження при змодельованому неспецифічному артриті. *S. aureus* викликає запальний процес у кістковому мозку міжтрабекулярних просторів субхондральної зони дистального відділу стегнової кістки і в колінному суглобі, який має інфільтративний характер і супроводжується формуванням вогнищ лізису в суглобовому хрящі, деструкцією кісткових трабекул губчастої кістки і присутністю реактивного запального процесу в періартікулярних тканинах.

Слід зазначити, що у тварин із змодельованим туберкульозним артритом на початковій стадії розвитку захворювання зміни, характерні для запального процесу, були значно більш вираженими, ніж у тварин з кістково-суглобовим туберкульозом.

При даному методі зараження 30 морських свинок основної групи був отриманий туберкульозний остеоартрит, підтверджений клінічно, патогістологічно, причому туберкульозне запалення суглоба (туберкульозний артрит) при внутрішньокістковому позасуглобовому зараженні розвивається, як правило, раніше, ніж настає ураження легенів, отже, та кількість туберкульозних паличок, що необхідна для виникнення вогнища в легенях, не відразу попадає в кров із кісткового вогнища, а поступово.

Таким чином, при зараженні морських свинок *S. aureus* і *M. tuberculosis* розвивається запально-деструктивний процес в субхондральній кістці і колінному суглобі тварини, проте патоморфологічні особливості прояву різні. В умовах *S. aureus* має місце дифузна інфільтрація кісткового мозку лімфоцитами, макрофагами і нейтрофілами. Виявляється деструкція кісткових трабекул субхондральної кістки, реактивний синовіт, що супроводжується порушенням суглобового хряща. При зараженні тварин *M. tuberculosis* у термін дослідження 1 місяць зафіксовано розвиток продуктивного запального процесу в субхондральній кістці, у формі туберкульозних горбиків у червоному кістковому мозку, що розрізняються особливостями організації – наявністю або відсутністю вогнищ некрозу. Туберкульозний горбик має характерні ознаки: присутність епітеліоїдних і плазматичних клітин. Кожен горбик оточений валом лімфоїдно-макрофагальних клітин. Формування туберкульозних гранулом супроводжується розвитком деструктивних порушень в субхондральній кістці – втратою остеоцитів на поверхні кісткових трабекул, стоншенням і лізисом трабекул, їх фрагментації. У рідкому випадку спостерігається формування кісткової тканини на кордоні туберкульозного горбика. В цілому, губчаста кістка стає розрідженою, трабекулярна мережа практично

зникає. Приєднання синовіту, формування туберкульозних гранулом у синовіальній мембрані і капсулі супроводжуються деструктивними змінами у суглобовому хрящі, тобто туберкульозне запалення переходить на суглобові кінці кісток, викликаючи їх руйнування.

Було простежено стадійність розвитку гоніту у морської свинки і співвіднесено фази його еволюції зі стадіями розвитку туберкульозного артрити, викладеними в загальноприйнятій класифікації Е. Беллендира [5]. Виявлено ідентичність моделі туберкульозу колінного суглоба у морської свинки при метафізарному способі зараження основним клінічним формам туберкульозного гоніту у людини.

Висновки

Створена нами модель артрити колінного суглоба на основі введення культури мікобактерії туберкульозу або *S. aureus* (1 млрд мікробних клітин в 1 мл) в проксимальний метаепіфіз великогомілкової кістки дозволяє простежити всі стадії туберкульозного та неспецифічного артрити колінного суглоба, що створює умови для експериментального обґрунтування оперативних методик і дослідити сучасні особливості патоморфологічного та клініко-рентгенологічного перебігу захворювання.

Література

1. Диагностика и лечение внелегочного туберкулеза : Практич. руководство / под ред. М.И. Перельмана, Ю.Н. Левашева. – М.: Медицина и жизнь, 2002. – 360 с.
2. Порівняльні дані про розповсюдженість туберкульозу та ефективність діяльності проти-туберкульозних закладів України за 2001–2011 рр. / АМН України. – К., 2012. – 82 с.
3. Sharma S.K. Extrapulmonary tuberculosis / S.K. Sharma, A. Mohan // Indian J. Med. Res. – 2004. Vol. 120. – P. 316–353.
4. Патент 70401 (UA) Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання кістково-суглобового туберкульозу у тварин // Корж М.О., Дедух Н.В., Голка Т.Г.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМНУ». – № u20111317; заявл. 21.11.2011; опубл. 11.06.2012, Бюл. № 11.
5. Беллендир Э.Н. Современное представление о патогенезе внелегочного туберкулеза / Э.Н. Беллендир // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза : Научн. тр. Всерос. научн.-практ. конф. (СПб., 20–21 апреля 2006 г.). – СПб., 2006. – С. 225–226.

Г.Г. Голка, А.Г. Истомин, А.А. Олейник, Т.Г. Голка, В.В. Веснин СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ХОДА СПЕЦИФИЧЕСКОГО (ТУБЕРКУЛЕЗНОГО) И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ГОНИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В результате проведенного патоморфологического исследования установлено, что при заражении морских свинок *S. aureus* и *M. tuberculosis* развивается воспалительно-деструктивный процесс в субхондральной кости и коленном суставе животного, однако патоморфологические особенности проявления разные. Созданная нами модель артрити коленного сустава на основе введения культуры микобактерии туберкулеза или *S. aureus* (1 млрд микробных клеток в 1 мл) в проксимальный метаэпифиз большеберцовой кости позволила проследить все стадии туберкульозного и неспе-

цифического артрита коленного сустава, что создает условия для экспериментального обоснования оперативных методик и исследования современных особенностей патоморфологического и клинорентгенологического хода заболевания.

Ключевые слова: *экспериментальный гонит, костно-суставный туберкулез, течение заболевания.*

G.G. Golka, A.G. Istomin, A.O. Oliinyk, T.G. Golka, V.V. Vesnin

CURRENT PECULIARITIES OF PATHOMORPHOLOGICAL PROGRESS OF SPECIFIC (TUBERCULOUS) AND NON-SPECIFIC GONITIS IN EXPERIMENT

During the pathomorphological research it was discovered that when being infected by *S. aureus* and *M. tuberculosis*, the Guinea pigs develop inflammatory destructive pathology of subchondral bone and knee joint, though pathomorphological peculiarities of the disease progress being different. The model of knee joint arthritis following the infiltration of tuberculosis mycobacteria culture or *S. aureus* (1 billion of microbial cells per 1 milliliter) into proximal femur metaepiphysis was made by us, and thus, enabled us to trace all the stages of tuberculous and non-specific knee joint arthritis. This provided the background for experimental justification of the operational methods and for the study of current peculiarities of pathomorphological and clinical-radiological progress of the disease.

Key words: *experimental gonitis, osteoarticular tuberculosis, progress of disease.*

Поступила 11.05.15

УДК 612.017.1:618.145-002-092

Г.Д. Коваль, В.В. Чоп'як, А.М. Камишний

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Запорізький державний медичний університет*

РОЛЬ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ У РОЗВИТКУ ЕНДОМЕТРІОЗУ Й АСОЦІЙОВАНОГО З НИМ БЕЗПЛІДДЯ

Досліджено експресію мРНК TLR2 і TLR4 в тканині ендометрія та проаналізовані рівні прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині у жінок з ендометріозом, асоційованим з безпліддям. Показано, що у жінок з ендометріозом і безпліддям в ендометрії спостерігається підвищення експресії мРНК TLR2 і TLR4 з переважанням TLR2, що корелює зі значним підвищенням рівня прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині.

Ключові слова: мРНК, toll-подібні рецептори, цитокіни, ендометріоз, безпліддя.

Останніми роками все більшого значення набувають проблеми імунологічної регуляції репродуктивних функцій [1, 2], особливо в контексті погіршення репродуктивного здоров'я, зростання частоти безпліддя та недостатньої ефективності існуючих методів діагностики й підходів до лікування [3, 4]. Вивчення імунологічних аспектів розвитку безпліддя може бути ключем у розумінні патогенезу та покращення діагностики і лікування репродуктивних порушень. Серед причин жіночого безпліддя однією з найчастіших є ендометріоз [5]. Ендометріоз – це захворювання, що характеризується розростанням тканини, морфологічно схожої на ендометрій поза межами порожнини матки [5, 6]. Такий імунологічний парадокс зумовлений деякими вродженими механізмами обмеження імунної відповіді проти антигенів не лише сперми та плода, а й ендометрія [1, 7, 8]. Власне особливостям імунологічної регуляції ендометрія приділяється велика увага як можливим причинам безпліддя. У цьому контексті надзвичайно важливе значення має клітинне та гуморальне оточення «вікна імплантації», і однією з причин безпліддя при ендометріозі вважають цитокіновий дисбаланс, індукований активацією вроджених факторів імунітету. Серед факторів уродженого імунітету важливу роль відіграють патерн-розпізнавальні рецептори (Pattern recognition receptors – PRRs), які розпізнають патоген-асоційовані патерни (patho-

gen-associated molecular patterns – PAMPs) та є медіаторами продукції цитокінів, необхідних для розвитку ефективного імунітету. Серед PRRs особливе місце займають toll-like receptors (TLRs) [9]. TLRs еволюційно розвивались як консервативні вроджені рецептори зі здатністю розпізнавати специфічні мікробні детермінанти. Після реагування з мікробними PAMPs більшість TLRs індукують активацію ядерного фактора NFκB і продукцію цитокінів, переважно по MyD88-залежному шляху [10, 11]. В репродуктивному процесі це має надзвичайне значення і відмічено, що на фетоплацентарному кордоні та трофобласті TLRs експресуються великою кількістю не тільки імунних, але й не імунних клітин [12, 13]. У той же час дослідження показують зв'язок між розладами вагітності та внутрішньоутробними інфекціями [14, 15], а будь-яка інфекція є носієм консервативної молекули (патерна) для розпізнавання TLRs, отже, ці рецептори мають бути залученими в репродуктивний процес. Експериментальні роботи вказують на негативну роль активації TLR4 в розвитку передчасних пологів, викликаних, зокрема, введенням антигенів кишкової палички мишам [16]. Показано, що в клітинах слизової цервікального каналу у вагітних з невиношуванням вагітності інфекційного генезу експресія гена TLR2 зростала в декілька разів у порівнянні з групою здорових вагітних [17]. Тим не менш, між експериментальними і клінічними роботами, які вказу-

© Г.Д. Коваль, В.В. Чоп'як, А.М. Камишний, 2015

ють на роль TLRs у формуванні безпліддя у людини, існує великий розрив. У людському ендометрії виявлено та ідентифіковано мРНК дев'яти типів TLR [18, 19], однак, на відміну від тканини плаценти та нижніх відділів репродуктивного тракту, даних про експресію TLR в ендометрії людини недостатньо, особливо при ендометріозі. Тому вивчення TLRs і їх зв'язків з цитокінами при ендометріозі та викликаному ним безплідді й зумовило мету даної роботи – визначити експресію мРНК TLR2 та TLR4 в ендометрії жінок з ендометріозом і безпліддям та проаналізувати зв'язок з рівнями прозапальних цитокінів перитонеальної рідини.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 40 жінок репродуктивного віку, які потрапили до клініки з діагнозом безпліддя впродовж не менше двох років. З метою в'яснення природи безпліддя всім пацієнткам були проведені діагностично-лікувальна лапароскопія та гістероскопія. Досліджувану групу склали 20 жінок з безпліддям, асоційованим з ендометріозом; контрольну – 20 жінок з безпліддям трубного генезу внаслідок перенесеного раніше запального процесу. Всі операції проводилися в інтервалі 14–20 днів менструального циклу. Для дослідження мРНК TLR2 та TLR4 використовувався матеріал тканини еутопічного ендометрія, отриманий інтраопераційно під час гістероскопії. Всі дослідження проводилися з інформованої згоди пацієнтів на умовах конфіденційності.

Визначення мРНК TLR2 та TLR4 в тканині ендометрія проводили за допомогою молекулярно-генетичних досліджень. Перед проведенням дослідження здійснювали депарафінізацію, регідратацію в нисхідних концентраціях етанолу та подрібнення матеріалу.

Для виділення тотальної РНК використовували набір Trizol RNA Prep 100 (Ізоген Lab., LTD, Росія), що містить Trizol reagent (лізуючий реагент, до складу якого входить денатуруючий агент гуанідинтіоціанат і фенол з рН = 4.0) та ExtraGene E (суспензія суміші іонообмінників). РНК виділяли відповідно з протоколом до набору.

Зворотну транскрипцію та отримання кДНК проводили, використовуючи набір ОТ-1 фірми «Синтол» (Росія). Реакційна суміш загальним об'ємом 25 мкл містила 1 мкл Random-6 праймера, 2 мкл тотальної РНК, 8,5 мкл деіонізованої H_2O , очищеної від нуклеаз, 12,5 мкл 2,5X реакційної суміші та

1 мкл ревертази MMLV-RT. Зворотну транскрипцію проводили при 45 °С впродовж 45 хв з наступним нагріванням для інактивації MMLV-RT впродовж 5 хв при температурі 92 °С. Отриману кДНК відразу використовували в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) в кількості 1–10 мкл або зберігали при температурі -20 °С, а також при -70 °С більш тривалий період.

Для визначення рівня експресії досліджуваних генів використовували ампліфікатор CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) і набір реактивів Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, США). Фінальна реакційна суміш для ампліфікації включала забарвлювач SYBR Green, ДНК – полімераза Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase, по 0,2 мкл прямого і зворотного специфічних праймерів, 1 мкл матриці (кДНК). Реакційну суміш доводили до загального обсягу 25 мкл додаванням деіонізованої H_2O .

Специфічні пари праймерів (5'-3') для аналізу досліджуваних і референсного генів були підібрані за допомогою програмного забезпечення Primer Blast (www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast) та виготовлені фірмою Metabion (Німеччина). Ампліфікація складалася з 45–50 циклів і проводилася за таких умов: денатурація – 95 °С, 15 с, відпал – 59–61 °С, 30–60 с, елонгація – 72 °С, 30 с. В якості референт-гена для визначення відносного значення зміни рівня експресії досліджуваних генів був використаний ген гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази (GAPDH). Відносно нормалізовану кількість кДНК таргетних генів визначали за методом $\Delta\Delta Ct$. Статистичний аналіз даних ПЛР проводили за допомогою програмного забезпечення CFX Manager™ (Bio-Rad, США).

Результати та їх обговорення. Аналіз експресії мРНК TLR2 та TLR4 показав, що в досліджуваному ендометрії жінок з безпліддям і ендометріозом спостерігалася підвищення експресії обох показників у порівнянні з такими в ендометрії жінок контрольної групи. Експресія мРНК TLR2 в ендометрії жінок з ендометріозом була більшою, ніж в контрольній групі в 16,1 раза. Експресія мРНК TLR4 в ендометрії жінок з ендометріозом перевищувала дані контролю в 4,17 раза. Рівень експресії мРНК TLR2 був вищим за експресію мРНК TLR4 в 3,88 раза.

Відомо, що TLR2 розпізнає, зокрема, такі структури, як мікробні ліпопептиди, пептидо-

глікан грамполозитивних бактерій, зимозан грибів. У свою чергу TLR4 розпізнає ліпополісахарид (LPS), який входить до складу стінки переважно грамнегативних мікроорганізмів [9, 20, 21]. Мікроорганізми з відповідними патернами часто присутні в репродуктивному тракті при бактеріальних дисбіозах, причому частіше знаходяться мікробні агенти, що є лігандами для TLR2. Власне з цієї позиції ми і пояснюємо отримані результати підвищення мРНК TLR2 та TLR4 в ендометрії жінок з ендометріозом з переважанням TLR2. Дана гіпотеза підтверджується результатами мікробіологічного обстеження вагінального вмісту жінок, згідно з якими виявлялися ознаки дисбіозу, а дані цитоморфологічного обстеження епітелію за ПАП-тестом у 87 % вказували на II тип, що демонстрував запальний процес в шийці матки або піхві.

Відомо, що ендометріоз асоціюється з підвищеним прозапальним характером перитонеальної рідини, а активація TLR2 через MyD88-залежний сигнальний шлях призводить до активації транскрипції NF- κ B і синтезу великої кількості прозапальних цитокінів [10, 11]. Так само бактеріальний LPS, який є лігандом TLR4, потенційно стимулює макрофаги до продукції прозапальних цитокінів і факторів росту, таких як HGF, VEGF, IL-6 та TNF- α в черевній порожнині [21]. Це тверд-

ження узгоджується з даними, отриманими нами в попередніх дослідженнях, де було показано достовірне ($p < 0,01$) зростання рівнів прозапальних цитокінів в перитонеальній рідині. Зокрема, рівень IL-2 у жінок з ендометріозом становив ($112,51 \pm 2,54$) пг/мл при показниках контрольної групи ($3,03 \pm 3,07$) пг/мл, демонструючи зростання в 37,13 раза, рівень ФНП- α був відповідно ($17,03 \pm 0,52$) і ($3,17 \pm 0,40$) пг/мл та зростав в 5,37 раза, а рівень ІФН- γ становив ($41,67 \pm 1,38$) та ($20,51 \pm 0,50$) пг/мл у досліджуваній та контрольній групах відповідно, що демонструвало перевищення в 2,03 раза [22, 23]. В цілому, отримані дані узгоджуються з даними відомих сучасних досліджень [24–26]. Вказані механізми прозапальної медіації через уроджені механізми активації TLRs можуть бути причиною безпліддя при ендометріозі, так як відомо, що вагітність і її успішне виношування залежать від ряду умов, серед яких цитокіновий баланс, що може порушуватися внаслідок надлишкової активації TLRs. Дане питання, безумовно, вимагає подальших досліджень.

Таким чином, в ендометрії жінок з ендометріозом спостерігається підвищена експресія мРНК TLR2 і TLR4, що асоціюється зі зростанням рівнів прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині та може бути однією з причин безпліддя при ендометріозі.

Література

1. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions / C.R. Wira, J.V. Fahey, C. L. Sentman, et al. // *Immunol Rev.* – 2005. – Vol. 206. – P. 306–335.
2. Charles R. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens / R. Charles, C.R. Wira, J.V. Fahey // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 72, № 2. – P. 236–258.
3. Юзько О.М. Застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // *Жіночий лікар.* – 2010. – № 2 (28). – С. 30–34.
4. Дахно Ф.В. Безпліддя в Україні: аналіз ситуації / Ф.В. Дахно // *Здоров'я України.* – 2011. – № 12. – С. 10.
5. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз / Э.К. Айламазян, В.В. Потин, М.А. Тарасова // *Гинекология от пубертата до постменопаузы.* – М.: Медпресс-информ. – 2007. – № 1. – С. 284–302.
6. Burney R.O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis / R.O. Burney, L.C. Giudice // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98. – P. 511–519.
7. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis / C.M. Kyama, S. Debrock, J.M. Mwenda, et al. // *Reprod Biol. Endocrinol.* – 2003. – № 1. – P. 123.
8. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review / K. Khoufache, N. Michaud, N. Harir N., et al. // *Minerva Endocrinol.* – 2012. – Vol. 37, № 1. – P. 75–92.
9. Takeda K. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // *Annu Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 335–376.
10. Guo S.W. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB): an unsuspected major culprit in the pathogenesis of endometriosis that is still at large? / S.W. Guo // *Gynecol Obstet Invest.* – 2007. – Vol. 63. – P. 71–97.

11. Qian C. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses / C. Qian, X. Cao // *Ann N. Y. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1283. – P. 67–74.
12. Expression and regulation of the pattern recognition receptors Toll-like receptor-2 and Toll-like receptor-4 in the human placenta / U. Holmlund, G. Cebers, A.R. Dahlfors, et al. // *Immunology.* – 2002. – Vol. 107, № 1. – P. 145–151.
13. Mitsunari M. Macrophage-activating lipopeptide-2 induces cyclooxygenase-2 and prostaglandin E(2) via toll-like receptor 2 in human placental trophoblast cells / M. Mitsunari, S. Yoshida, T. Shoji, et al. // *J. Reprod Immunol.* – 2006. – Vol. 72. – № 1–2. – P. 6–59.
14. Adverse reproductive outcomes in urban women with adenoassociated virus-2 infections in early pregnancy / F. Arechavaleta-Velasco, L. Gomez, Y. Ma, et al. // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 29–36.
15. Expression and function of Toll-like receptor 4 in the endometrial cells of the uterus / S. Herath, D.P. Fischer, D. Werling, et al. // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147. – P. 562–570.
16. Wang H. Bacterially-induced preterm labor and regulation of prostaglandin-metabolizing enzyme expression in mice: the role of toll-like receptor 4 / H. Wang, E. Hirsch // *Biol. Reprod.* – 2003. – Vol. 69. – № 6. – P. 1957–1963.
17. Роль механізмів вродженого імунітету при невынашиванні вагітності інфекційного генезу / Л.В. Ганковська, О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук і др. // *Алергологія і імунологія.* – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 311.
18. Evidence for the presence of Toll-like receptor 4 system in the human endometrium / T. Hirata, Y. Osuga, Y. Hirota, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 548–556.
19. Differential expression of Toll-like receptors 2 and 4 in tissues of the human female reproductive tract / P.A. Pioli, E. Amiel, T.M. Schaefer, et al. // *Infect. Immunol.* – 2004. – Vol. 72. – P. 5799–5806.
20. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall components / O. Takeuchi, K. Hoshino, T. Kawai, et al. // *Immunity.* – 1999. – Vol. 11. – P. 443–451.
21. Rashidi N. Lipopolysaccharide- and lipoteichoic acid-mediated pro-inflammatory cytokine production and modulation of TLR2, TLR4 and MyD88 expression in human endometrial cells / N. Rashidi, M. Mirahmadian, M. Jeddi-Tehrani, et al. // *J. Reprod. Infertil.* – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 72–81.
22. Коваль Г.Д. Локальна продукція прозапальних цитокінів у жінок з ендометріозом, асоційованим з безпліддям / Г.Д. Коваль // *Імунологія та алергологія. Наука і практика.* – 2012. – № 4. – С. 28–31.
23. Коваль Г.Д. Порівняльна характеристика системної та локальної концентрації прозапальних цитокінів у жінок з ендометріозом, асоційованим з безпліддям / Г.Д. Коваль // *Імунологія та алергологія. Наука і практика.* – 2012. – № 3. – С. 22–25.
24. Toll-like receptor system and endometriosis / K.N. Khan, M. Kitajima, A. Fujishita, et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 8. – P. 1281–1292.
25. Molecular pathogenesis of endometriosis; Toll-like receptor-4 A896G (D299G) polymorphism: a novel explanation. / M. Latha, S. Vaidya, S. Movva, et al. // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 181–184.
26. Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis / Seung Geun Yeo, Won Yong Sung, Lee Ho Yun, et al. // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10, № 9. – P. 1199–1208.

Г.Д. Коваль, В.В. Чопяк, А.М. Камышний

РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОЗА И АССОЦИИРОВАННОГО С НИМ БЕСПЛОДИЯ

Исследована экспрессия мРНК TLR2 и TLR4 в ткани эндометрия и проанализированы уровни провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом, ассоциированным с бесплодием. Показано, что у женщин с эндометриозом и бесплодием в эндометрии наблюдается повышение экспрессии мРНК TLR2 и TLR4 с преобладанием TLR2, что коррелирует со значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости.

Ключевые слова: мРНК, toll-подобные рецепторы, цитокины, эндометриоз, бесплодие.

H.D. Koval, V.V. Chopyak, A.M. Kamyshnyi

**ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS
AND ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY**

The expression of mRNA TLR2 and TLR4 in the tissue of endometrium was studied in the present investigation and the contents of proinflammatory cytokines in peritoneal fluid of women with endometriosis, associated with infertility, were analysed. The increased endometrial expression of mRNA TLR2 and TLR4 with the prevalence of TLR2, correlating with the significant elevation of proinflammatory cytokines contents in peritoneal fluid were shown in women with endometriosis and infertility.

Key words: *mRNA, toll-like receptors, cytokines, endometriosis, infertility.*

Поступила 16.05.15

УДК 615.282:615.015.12:615.074

О.В. Коцар

Харківський національний медичний університет

ВИЗНАЧЕННЯ МІНІМАЛЬНОЇ ІНГІБУЮЧОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ КОМЕРЦІЙНИХ АНТИМІКОТИКІВ І ЇХ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ФОРМ

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації комерційних антимікотиків та їх ліпосомальних форм відносно біоплівок *C. albicans* показало значну активність останніх. Комбіноване застосування хіміотерапевтичних препаратів різних груп пригнічує ріст біоплівки через їх синергічну дію. Застосування ліпосомальних форм лікарських засобів у медичній практиці є перспективним напрямком в сучасній медицині.

Ключові слова: біоплівка *Candida albicans*, тербінафін, бензоїл пероксиду, ліпосоми.

Останнім часом більшістю вітчизняних і зарубіжних мікробіологів визнано, що мікроорганізми в природному і штучно створеному довкіллі існують в основному у вигляді структурованих, прикріплених до поверхні субстрату співтовариств – біоплівок. Ці природні співтовариства бактерій, покриті полісахаридним матриксом, функціонують як скоординований консорціум [1–3]. В ньому бактерії більшість часу розвитку і розмноження знаходяться в складі біоплівки, прикріпленої до поверхонь екосистем, і ці клітини фізіологічно відмінні від клітин того ж штаму, зважених у середовищі. В принципі планктонну стадію можна розглядати лише як спосіб переміщення мікробної клітини від однієї поверхні до іншої, тобто як короткотривалий стан в житті бактерій [4].

Бактерії, що знаходяться у складі мікробних співтовариств і, зокрема, біоплівках, стають менш доступними для дії різних зовнішніх чинників, включаючи антибіотики. На шляху до бактерій антимікробні препарати знаходяться над поверхнею плівки і міжклітинного матриксу, що відокремлює патогени співтовариства від дії хіміопрепаратів. В результаті усередині співтовариств, не змінюючи своєї індивідуальної чутливості, бактерії краще виживають у присутності різних факторів зовнішнього середовища [5, 6].

Відомо, що багатовидові біоплівки більш поширені в природі, ніж одновидові, але біоплівки *C. albicans* представляють особливий інтерес для медичних мікробіологів, зважаючи на їх клінічну значущість.

Враховуючи те, що гриби роду *Candida* належать до умовно-патогенних мікроорга-

нізмів, тобто є компонентом симбіотної для людини мікрофлори, то сам факт їх виявлення в організмі у хворого або здорової людини ні в якому разі не може бути критерієм встановлення діагнозу кандидоз. Суттєвим негативним наслідком нераціональної хіміотерапії і різкого підвищення темпів еволюції умовно-патогенних мікробів для людини стало розширення їх спектра і підвищення питомої ваги в етіопатогенезі деяких інфекційних процесів [6, 7].

Незважаючи на застосування нових високоактивних і малотоксичних протигрибкових препаратів, у багатьох випадках не вдається отримати повного одужання у хворих. Фатально проявляється природна біологічна відповідь грибів на широке й не завжди раціональне використання протимікробних засобів, які створюють селективний тиск в екологічних нішах, сприяючи відбору і розмноженню резистентних штамів мікроорганізмів. Більшість сучасних лікарських препаратів у традиційних формах досить обмежено проникають через клітинні біомембрани. Саме тому при розробці нових лікарських засобів наша увага була зосереджена на вивченні можливості збільшити здатність препаратів легше проникати через біомембрани клітин-мішеней, у тому числі й біомембрани біоплівок. До таких препаратів відносяться ліпосомальні форми антибіотиків, які дозволяють значно підвищити ефективність препаратів, знизити їх токсичність і терапевтичні дози [8].

Ліпосоми, що складаються з одного або декількох бішарів фосфоліпідів, уперше було описано в середині 60-х років ХХ ст. [9]. За доволі короткий термін ліпосоми перетвори-

лись із простої моделі, що імітує клітинні мембрани, на об'єкт активних наукових досліджень і набули різноманітного практичного застосування. На сьогодні існує значна кількість лабораторних методик створення ліпосом з біологічно активними субстанціями і порівняно невелика кількість технологій, які застосовуються у виробництві. Більшість цих методів мають обмеження за включенням біологічно активних субстанцій у ліпосоми внаслідок чутливості останніх до механічних та/або хімічних ушкоджень [10].

Розглядаючи способи взаємодії ліпосом із клітинами-мішенями, варто підкреслити, що подібність ліпідних оболонок ліпосом з біомембранами є принциповою теоретичною основою їхнього контакту.

Питома вага ліпідів у структурі біологічних мембран складає від 20 до 80 %, а більша їхня частина представлена групою ліпідів. Отже, спорідненість до природних клітинних мембран становить принципово важливу особливість ліпосом.

Відомі різні механізми взаємодії ліпосом з клітинами, основними з яких є ендоцитоз, адсорбція, злиття ліпосомної мембрани з клітиною, проникнення ліпосоми через пори клітинної мембрани, контактний лізис і обмін ліпідами [11].

У ліпосоми можна інкапсулювати сполуки, що легко окислюються, і тим самим істотно уповільнити їх деградацію і захистити кінцевий продукт від передчасного розпаду. Нами обрано такі ліпосомальні препарати: тербінафін, який відноситься до групи аліламінів, та антисептик – бензоїл пероксиду.

Тербінафін гідрохлорид – протигрибковий препарат для перорального та місцевого застосування, що призначається при грибкових поразках шкіри, нігтів та волосся, а також при кандидозі слизових оболонок. Препарат може діяти як фунгіцидно, так і фунгістатично. Його протигрибкова активність перевищує активність інших препаратів: флуконазолу, клотримазолу, ітраконазолу, кетоконазолу та амфотерицину В [12].

Бензоїл пероксиду за своїми властивостями відноситься до групи дерматотропних засобів, має антисептичний та дезінфікуючий ефект. Він є активним по відношенню як до бактерій, так і до грибів, що важливо для лікування змішаних інфекцій [13].

Дослідження проводились на базі лабораторії екологічного та епідеміологічного моніторингу Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України¹.

Метою роботи було визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) препаратів тербінафіну і бензоїл пероксиду відносно референс-штаму *Candida albicans* NCTC 885/653.

Матеріал і методи. Досліджували зразки ліпосомальних форм препаратів на основі яєчного лецитину при співвідношенні препарату до ліпідів 1:20, при якому в ліпосоми включається до 99 % препарату.

Для порівняння протигрибкової активності ліпосомальних і комерційних форм антибіотиків стосовно біоплівки *C. albicans* використовували комерційні препарати тербінафіну (ТФ) і бензоїл пероксиду (БП) виробництва фармацевтичної фірми ЗАТ «Космохім».

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації препаратів проводили мікрометодом з використанням 96-лункових плоскодонних планшетів шляхом послідовних двократних розведень у поживному середовищі для грибів, що містить декстрозу (2 %), пептон (2 %), дріжджовий екстракт (1 %) – (ДПДЕ) [14].

Суспензії культури *C. albicans* готували за допомогою стандарту каламутності (0,5 ОД за шкалою McFarland), яку розводили у 100 разів ізотонічним розчином натрію хлориду до концентрації 10^6 КУО/см³. У кожен лунку вносили по 100 мкл культури *C. albicans*. Планшети інкубували при температурі 35 °С протягом 24 годин. Наступної доби відбирали вміст лунок, промивали трикратно 0,1%-вим фосфатним сольовим буфером (ФСБ рН=7,4), висушували та наносили протигрибкові препарати. Після 24 годин інкубування біоплівки з антимікотиками вміст лунок знов відбирали, промивали фосфатним буфером та додавали 50 мкл середовища ДПДЕ. З кожної лунки робили висів на агар Сабуро.

Ефективність сумісної протигрибкової дії тербінафіну та бензоїл пероксиду по відношенню до біоплівки *C. albicans* визначали за допомогою методу checkerboard, згідно з яким один з препаратів вносили від більшої концентрації (лунка планшета № 1), послідовно зменшуючи концентрацію (до лунки № 11).

¹ Автор розробки – канд. хім. наук, провідний науковий співробітник лабораторії патологічної фізіології, молекулярної генетики та патоморфології Інституту венерології та дерматології НАМН України Н.М. Іванова.

Інший препарат починали вносити від останньої лунки (№ 11) до початкової (№ 1). Цей метод дозволяє визначити фракційний індекс інгібуючої концентрації (ФІК) за формулою

$$ФІК = \frac{МІК(ТФ \text{ в комбінації з БП})}{МІК(ТФ) + МІК(БП \text{ в комбінації з ТФ})} / \frac{МІК(БП)}{МІК(ТФ)}$$
 якщо $ФІК < 0,5$ – визначається синергізм дії, $ФІК = 0,5-1,0$ – адитивність, $ФІК = 1,0-4,0$ – індіферентність, $ФІК \geq 4,0$ – антагонізм [15].

Отримані результати обробили методом варіаційної статистики з використанням стандартної похибки частки (S_p) та критерію χ^2 [16].

Результати та їх обговорення. При дослідженні МІК протигрибової активності комерційних препаратів і їх ліпосомальних форм були виявлені принципові відмінності (рисунок).

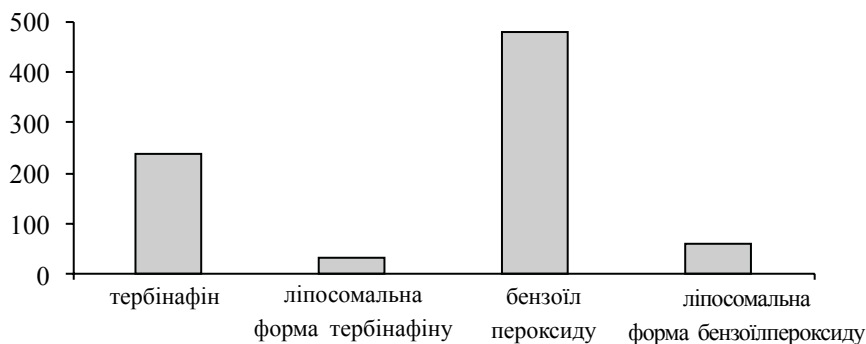
Мінімальна інгібуюча концентрація комерційної форми тербінафіну у відношенні референтного штаму *Candida albicans* (NCTC

протигрибових препаратів дорівнює 0,1625, і за значенням фракційного індексу інгібуючої концентрації вони володіють синергізмом дією, що можна, вірогідно, пояснити суттєвим збільшенням вільних радикалів, які мають антимікробну активність та з'являються при взаємодії бензоїл пероксиду з похідними аліламінів. Цей механізм треба врахувати при лікуванні кандидозів, обумовлених антимікотикорезистентними штамми.

Висновки

1. Встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація комерційного препарату тербінафін відносно біоплівки *C. albicans* склала 240 мкг/мл, ліпосомальна його форма значно менше – 30 мкг/мл.

2. Мінімальна інгібуюча концентрація препарату бензоїл пероксиду відносно біоплівки *C. albicans* склала 480 мкг/мл,



Мінімальна інгібуюча концентрація різних форм протигрибових препаратів відносно біоплівки *C. albicans* (NCTC 885/653)

у біоплівці склала 240 мкг/мл, ліпосомальної форми – 30 мкг/мл.

Ліпосомальна форма бензоїл пероксиду була також ефективнішою в порівнянні з комерційною формою препарату по відношенню до біоплівки *C. albicans*. Мінімальна інгібуюча концентрація інтактного бензоїл пероксиду склала 480 мкг/мл, ліпосомальної форми – 60 мкг/мл.

Отже, мінімальна інгібуюча активність ліпосомальних форм протигрибових препаратів перевищувала активність комерційних препаратів у 8 разів (рисунок).

При сумісному використанні препаратів тербінафіну та бензоїл пероксиду їх мінімальна інгібуюча концентрація вища, ніж кожного препарату окремо і складає $(31,2 \pm 15,6)$ мкг/мл. Фракційний індекс інгібуючої концентрації при сумісному використанні

ліпосомальна форма даного антимікотика – 60 мкг/мл.

3. Показано, що ліпосомальна форма обох препаратів (тербінафіну гідрохлориду та бензоїл пероксиду) активніша в 8 разів у порівнянні з комерційними антимікотиками.

4. Доказано *in vitro* ефективність комбінованого застосування препаратів тербінафіну і бензоїл пероксиду по відношенню до біоплівки *C. albicans* внаслідок їх синергічної дії.

Перспективність дослідження. Проблема боротьби із збудниками кандидозу прямо пов'язана з питаннями його раціонального лікування, що диктує необхідність суттєвого удосконалення підступів щодо створення ліпосомальних препаратів для подолання кандидозної інфекції.

Література

1. Rodney M. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process / M. Rodney // Healthcare epidemiology. – 2001. – № 33. – P. 1387–1392.

2. Николаев Ю.А. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма? / Ю.А. Николаев, В.К. Плакунов // Микробиология. – 2007. – Т. 76, № 2. – С. 149–162.
3. Хмель И.А. Quorum-sensing регуляция экспрессии генов: фундаментальные и прикладные аспекты, роль в коммуникации бактерий / И.А. Хмель // Микробиология. – 2006. – Т. 75, № 4. – С. 457–464.
4. Хмель И.А. Quorum-sensing регуляция экспрессии генов – перспективная мишень для создания лекарств против патогенности бактерий / И.А. Хмель, А.З. Метлицкая // Молекулярная биология. – 2006. – № 40 – С. 195–210.
5. Biofilms: the matrix revised / S.S. Branda, A. Vik, I. Friedman, R. Kolter // Trends Microbiol. – 2005. – № 13. – Р. 21–25.
6. Способность индигенных лактобацилл полости рта человека к формированию биопленок / Ю.В. Червинец, А.М. Самоукина, В.М. Червинец и др. // Журнал микробиологии. – 2010. – № 6. – С. 80–83.
7. Голубка О.В. Поширеність кандидозів, загальна характеристика збудника, особливості лабораторної діагностики. [Електронний ресурс] / О.В. Голубка // Аналіз Мечниківського Інституту. – 2011. – № 2. – С. 51–59. Режим доступу до журналу: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>
8. Іванова Н.М. Антигрибкова активність ліпосомального тербінафіну / Н.М. Іванова, В.М. Васильченко // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 46–51.
9. Фосфолипиды. Методы их выделения, обнаружения и изучения физико-химических свойств липидных дисперсий в воде: Учеб.-метод. пособие по биоорганической химии / под ред. Г.М. Сорокоумова, А.А. Селищева, А.П. Каплун. – М., 2000. – 105 с.
10. Liposomes: structure, properties, methods of introduction into the body for therapeutic purposes / M.O. Kiciakova, G.P. Gavruluk, O.C. Voronkova, et al. // Herald of the Dnepropetrovsk University. Biology. Ecology. – 2010. – Vol. 18, T. 1. – P. 52–57.
11. Шульга С.М. Ліпосоми і наносоми: структура, властивості, виробництво / С.М. Шульга // Biotechnologia Acta. – 2013. – Т. 6, № 5. – Р. 19–40.
12. Аналіз чутливості до антимікотиків грибів *C. albicans* і *Candida non-albicans*, циркулюючих на території Харкова і Харківської області / О.В. Голубка, Т.В. Савінова, І.В. Журавльова та ін. // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 80–84.
13. Burkhardt C.G. Treatment of acne vulgaris without antibiotics: tertiary amine-benzoyl peroxide combination vs. benzoyl peroxide alone (Proactive Solution TM) / C.G. Burkhardt, C.N. Burkhardt // Internat. J. Dermat. – 2007. – Vol. 46, № 1. – P. 89–93.
14. Мінухін В.В. Адгезивні властивості асоціації *C. albicans* і *S. aureus* / В.В. Мінухін, О.В. Кочнева, С.М. Граматюк, М.П. Сухомлін // Вісник проблеми біології медицини. – 2013. – Вип. 2 (100). – С. 89–91.
15. Бузолева Л.С. Влияние тяжелых металлов на размножение патогенных бактерий / Л.С. Бузолева, А.М. Кривошеева // Advances in current natural science. – 2013. – № 7. – С. 31–33.
16. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 р.

Е.В. Коцарь

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ИНГИБИРУЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КОММЕРЧЕСКИХ АНТИМИКОТИКОВ И ИХ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ

Определение минимальной ингибирующей концентрации коммерческих антимикотиков и ее липосомальных форм по отношению к *C. albicans* показало значительную активность последних. Комбинированное использование химиотерапевтических препаратов разных групп приводит к угнетению роста биопленок за счет их синергического действия. Применение липосомальных форм лекарственных препаратов в медицинской практике является перспективным направлением в современной медицине.

Ключевые слова: биопленка *Candida albicans*, тербинафин, бензоил пероксида, липосомы.

Е. V. Kotsar

DETERMINATION OF THE MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION OF COMMERCIAL ANTIMYCOTICS AND FORM OF LIPOSOM

Definition minimum inhibitory concentration commercial antimycotics and its liposomal form against *C. albicans* showed a significant activity of the latter. The combined use of chemotherapy drugs different groups leads to inhibition of growth of biofilms due to their synergistic action. The use of liposomal forms of drugs in medical practice is a promising trend in modern medicine.

Key words: *Candida albicans* biofilm, terbinafine, benzoyl peroxide, liposomes.

Поступила 06.04.15

УДК 616-002.1-02-085.212.7-092.9:612.112

Е.Ю. Литвиненко

Харьковский национальный медицинский университет

РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ БЛОКАДЫ ОПИОИДНЫХ К-РЕЦЕПТОРОВ НОРБИНАЛТОРФИМИНОМ

Использование селективного блокатора опиоидных к-рецепторов норбинаторфимина у крыс с острым асептическим перитонитом, вызванным внутрибрюшинным введением λ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия, показало, что эндогенные опиоиды через к-рецепторы опосредуют усиление в большей степени лимфоцитарной, отчасти нейтрофильной, угнетение моноцитарной реакций, что при остром воспалении характеризуется соответствующим нарушением аккумуляции лейкоцитов в очаге и изменением функциональной активности клеток, а также их выходом из костного мозга в кровь.

Ключевые слова: острое воспаление, система крови, опиоидные к-рецепторы.

Система эндогенных опиоидов представлена опиоидными рецепторами, опиоидными пептидами, их агонистами и ферментами, осуществляющими синтез и инактивацию агониста. Опиоидные пептиды, как важнейшие посредники во взаимодействии нервной, эндокринной и других систем организма, индуцируют различные молекулярно-клеточные события, развивающиеся после лиганд-рецепторного взаимодействия, оказывая существенное влияние на процессы физиологической адаптации [1–3]. Доказана экспрессия на мембранах клеток различных органов и тканей, в том числе иммунной системы, опиоидных рецепторов трех основных классов (μ , δ , κ) [1–4].

Ранее в наших исследованиях было показано модулирующее влияние опиоидных пептидов на реакции системы крови при воспалении (уменьшение эмиграции нейтрофилов и моноцитов и увеличение выхода лимфоцитов из крови в очаг и из костного мозга в кровь) [5]. Введение неселективного лиганда периферических μ - и δ -опиоидных рецепторов – далагина – потенцирует реакцию нейтрофилов [6, 7]. Существенный интерес представляет дальнейшее изучение роли эндогенных опиоидов в патогенезе воспаления.

Целью исследования явилось изучение влияния норбинаторфимина – селективного блокатора опиоидных к-рецепторов – на реакции системы крови при остром воспалении.

© Е.Ю. Литвиненко, 2015

Материал и методы. Исследование проведено на 54 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Модель воспаления – острый асептический перитонит, вызванный внутрибрюшинным введением 5 мг λ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [7]. При воспалении начиная с 3-го часа и по 10-е сутки в экссудате и периферической крови подсчитывали общее количество лейкоцитов и состав их популяций, в костном мозге бедра – общее количество кардиоцитов и миелограмму. О функциональном состоянии нейтрофилов очага и крови судили по активности миелопероксидазы (МПО; К.Ф. 1.11.1.7) и кислой фосфатазы (КФ; К.Ф. 3.1.3.2), моноцитов-макрофагов и лимфоцитов – по активности α -нафтилацетат-эстеразы (α -НАЭ), которые определяли цитохимическими методами Грэхема–Кнолля, Берстона и Леффлера соответственно и выражали в средних цитохимических коэффициентах. Активность α -НАЭ в лимфоцитах выражали в относительном количестве клеток, содержащих α -НАЭ [8]. Норбинаторфимин вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мкг в 1 мл изотонического раствора NaCl за 15 мин до вызывания воспаления [2]. Для статистической обработки результатов использовали непарный критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При остром воспалении общее количество лейкоцитов в экссудате на фоне действия норбинаторфимина имело тенденцию к снижению

по сравнению с таковым при естественном течении воспаления на 6-й и 12-й час, 1-е и 3-и сутки и было достоверно меньше на 5-е и 10-е сутки (рис. 1, а). В исследуемой группе

к увеличению на 3-й час и 1-е сутки и снижению на 12-й час и 5-е сутки (рис. 1, з).

Таким образом, при остром воспалении на фоне действия норбинаторфимина в очаге

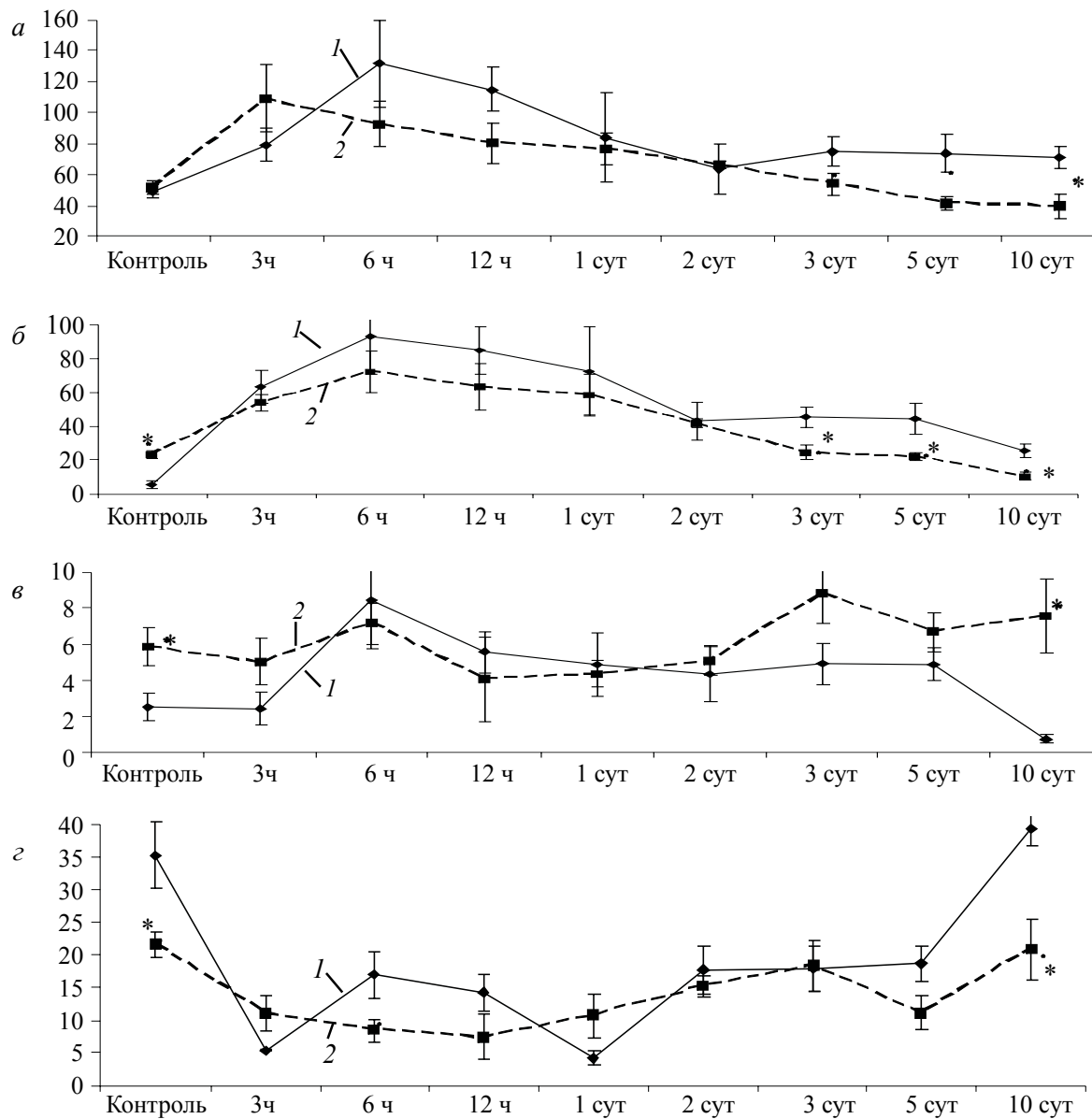


Рис. 1. Общее количество лейкоцитов (а) и содержание сегментоядерных нейтрофилов (б), моноцитов (в) и лимфоцитов (з) ($\times 10^6$) в экссудате у крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия норбинаторфимина (2)

содержание сегментоядерных нейтрофилов достоверно превышало таковое в контроле, а затем несколько снижалось на 3-й, 6-й, 12-й час и 1-е сутки и было достоверно меньше на 3-и, 5-е и 10-е сутки (рис 1, б). Число моноцитов-макрофагов в группе контроля было исходно больше, затем продолжало увеличиваться на 3-й час, 3-и и 5-е сутки и существенно преобладало на 10-е сутки (рис. 1, в). Количество лимфоцитов в контрольной группе было достоверно меньше, имело тенденцию

происходит уменьшение общего количества лейкоцитов, особенно в более поздние сроки исследования (3-и – 10-е сутки), содержания сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, а также увеличение числа моноцитов-макрофагов.

О функциональном состоянии лейкоцитов экссудата свидетельствовала активность миелопероксидазы в нейтрофилах, которая в большинстве сроков исследования была достоверно выше таковой в контрольной группе,

за исключением 2-х суток (рис. 2, а), что отражало снижение функциональной активности нейтрофилов. Активность КФ была достоверно выше таковой в контроле, на 1-е, 3-и и 5-е сутки и снижалась на 10-е (рис. 2, б). В моноцитах-макрофагах активность α -НАЭ была достоверно меньше, чем в контроле, с 12-го часа по 10-е сутки (рис. 2, в), что указывало на усиление дегрануляции и, соответственно, функциональной активности клеток. Количество лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, увеличивалось на 3-й час и 3-и сутки и уменьшалось на 10-е сутки (рис. 2, г); подобная динамика согласовывалась с изменениями аккумуляции лимфоцитов в очаге воспаления.

Таким образом, полученные данные о количественных изменениях клеток очага воспаления согласуются с данными динамики

функционального состояния лейкоцитов экссудата, где отмечалось снижение аккумуляции и функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов и увеличение – моноцитов-макрофагов.

Показатели костномозгового кровотока при остром воспалении на фоне действия норбинаторфимина по сравнению с таковым при естественном течении воспаления характеризовались увеличением общего количества кариоцитов в костном мозге, которое было существенно больше в контрольной группе во все сроки исследования (рис. 3, а), причем незрелых нейтрофилов было больше на 3-й и 6-й час и меньше с 12-го часа по 10-е сутки (рис. 3, б), а зрелых было больше в контроле на 3-й и 6-й час и меньше на 12-й час, 2-е и 10-е сутки (рис. 3, в), количество моно-

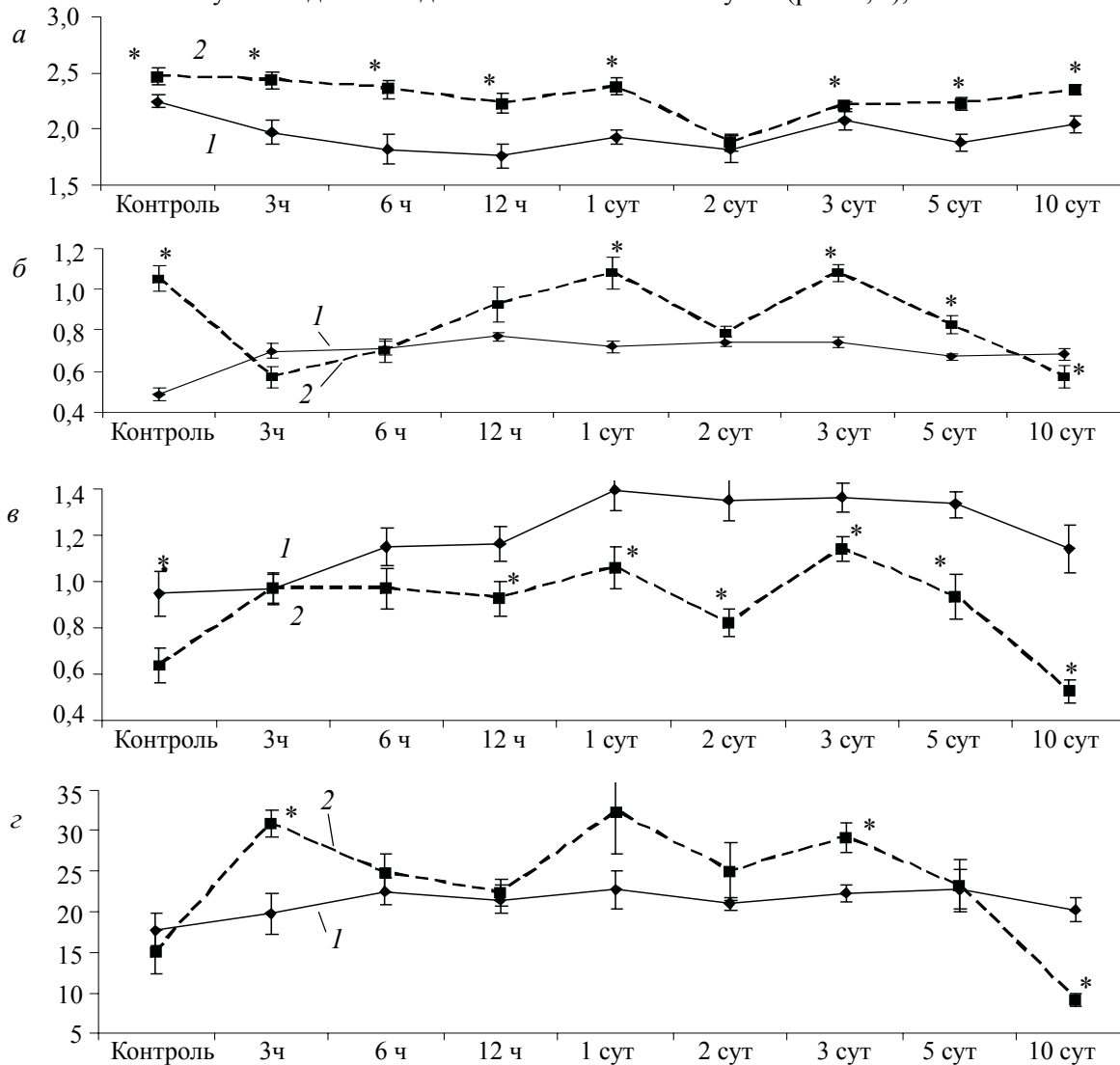


Рис. 2. Активность миелопероксидазы (а) и кислой фосфатазы (б) в нейтрофилах, α -нафтилацетат-эстеразы в моноцитах (в) (в СЦК) и лимфоцитах (г) (в %) экссудата у крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия норбинаторфимина (2); * $p > 0,01$

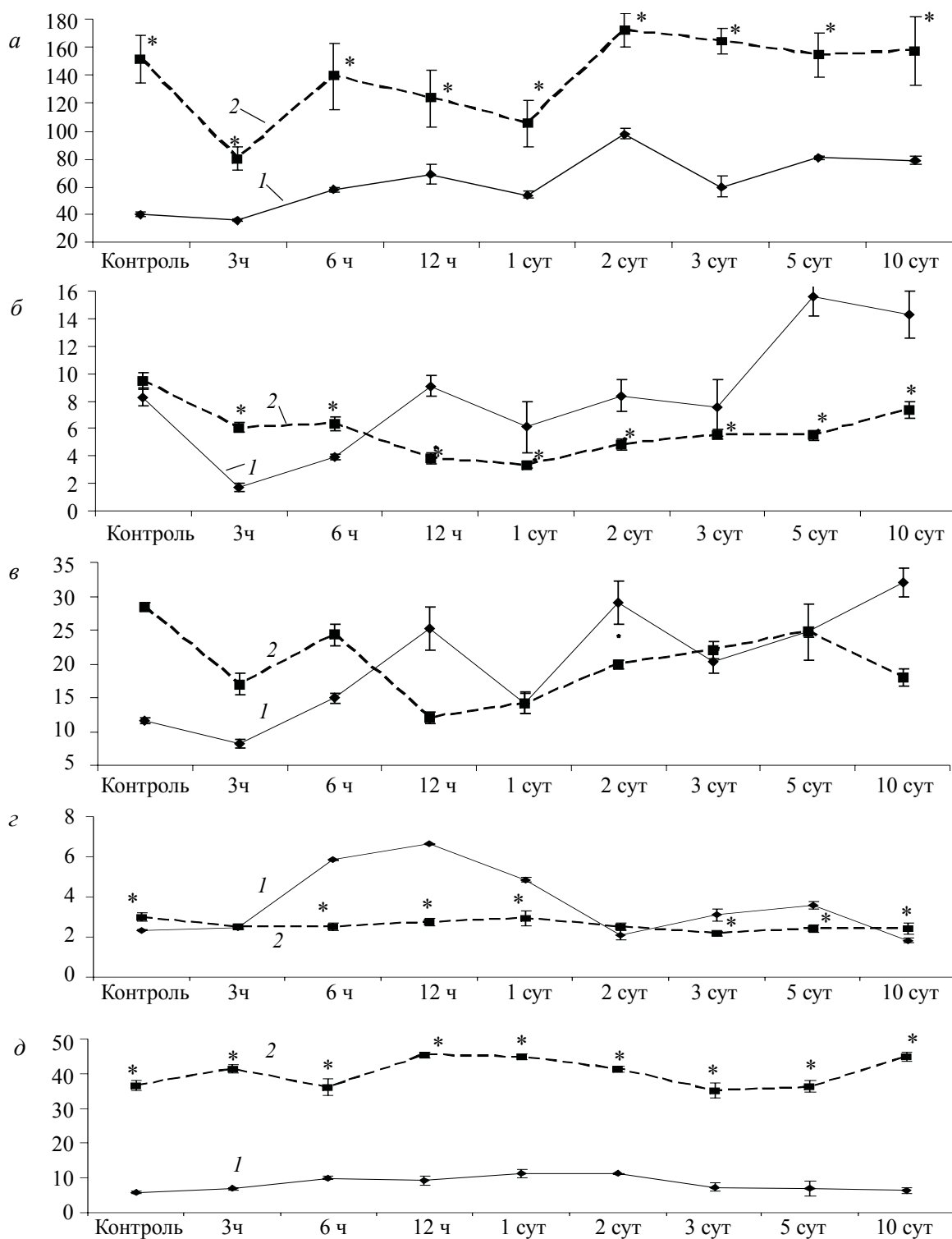


Рис. 3. Общее количество кариоцитов (а) и содержание незрелых (б) и зрелых (в) гранулоцитов, моноцитов (г) и лимфоцитов (д) (x10⁹) в костном мозге бедра крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии (1) и на фоне действия норбинаторфимина (2); *p > 0,01

цитов преобладало в контрольной группе на 10-е сутки и уменьшалось на 6-й и 12-й час, 1-е, 3-и и 5-е сутки (рис. 3, г), количество лимфоцитов было существенно больше в группе контроля во все сроки исследования

(рис. 3, д). Все это свидетельствует о снижении выхода в кровь и затем в очаг в первую очередь лимфоцитов и в меньшей мере нейтрофилов, а также об увеличении выхода моноцитов.

При остром асептическом воспалении на фоне действия норбинаторфимина общее количество лейкоцитов в периферической крови несколько уменьшалось на 3-й час и 3-и сутки, достоверно на 2-е и 10-е сутки и было больше на 12-й час по сравнению с таковым при естественном ходе воспаления (рис 4, *а*). Содержание сегментоядерных нейтрофилов преобладало в группе контроля, несколько снижалось на 3-й час и 2-е сутки и увеличивалось на 5-е сутки (рис. 4, *б*). Число моноцитов увеличивалось на 3-й и 6-й час и 1-е сутки, снижалось на 2-е сутки и было

достоверно выше на 12-й час (рис. 4, *в*). Количество лимфоцитов периферической крови было достоверно ниже на 6-й час, 3-и и 10-е сутки (рис. 4, *г*).

Полученные результаты подтверждают снижение выхода в кровь и затем в очаг лимфоцитов, нейтрофилов и увеличение выхода моноцитов.

Анализ функционального состояния лейкоцитов периферической крови показал, что активность МПО в нейтрофилах была достоверно меньше на 3-й и 12-й час и больше на 3-и и 5-е сутки (рис. 5, *а*), активность КФ

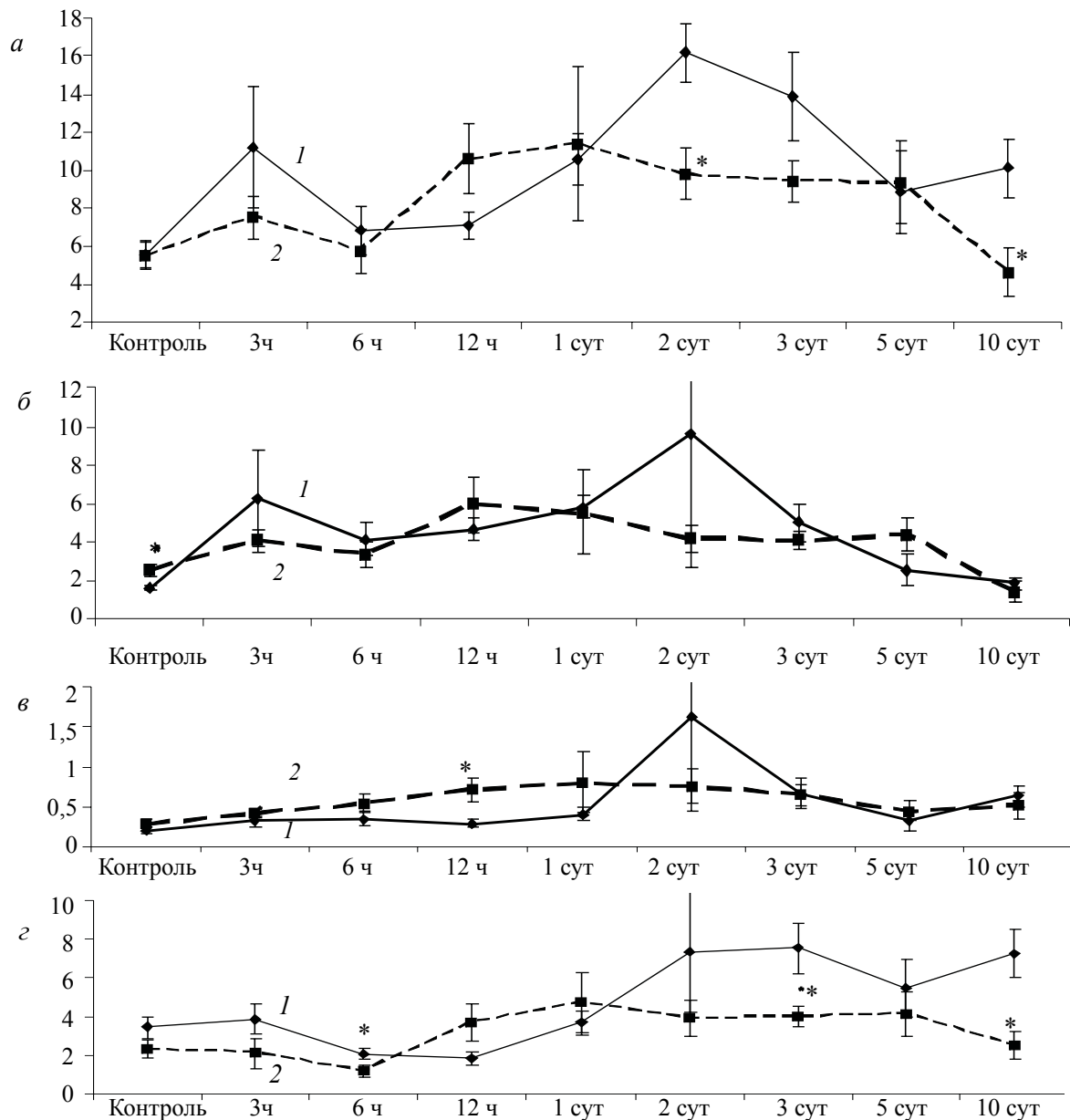


Рис. 4. Общее количество лимфоцитов (*а*) и содержание сегментоядерных нейтрофилов (*б*), моноцитов (*в*) и лимфоцитов (*г*) ($\times 10^9$) в периферической крови крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (*1*) и на фоне действия норбинаторфимина (*2*); * $p > 0,01$

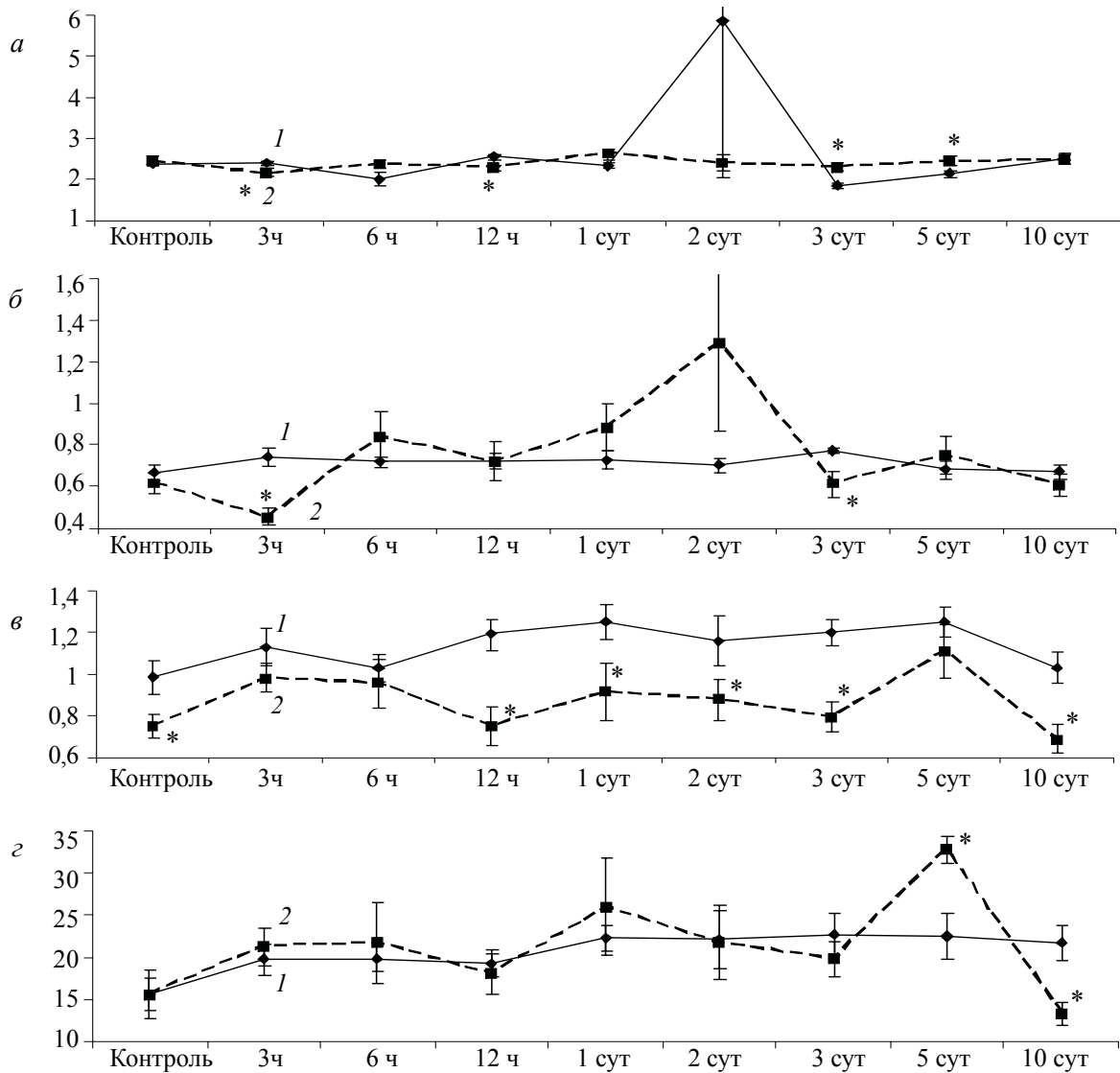


Рис. 5. Активность миелопероксидазы (а) и кислой фосфатазы (б) в нейтрофилах, α-нафтилацетат-эстеразы в моноцитах (в) (в СЦК) и лимфоцитах (г) (в %) периферической крови крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия норбиналторфимина (2); *р > 0,01

меньше на 3-й час и 3-и сутки (рис 5, б), а активность α-НАЭ в моноцитах меньше, чем в контроле, во все сроки исследования, из них достоверно на 12-й час, 1-е, 2-е, 3-и и 10-е сутки (рис 5, в). Количество лимфоцитов, содержащих α-НАЭ, было достоверно больше на 5-е и меньше на 10-е сутки (рис. 5, г). Динамика количества лейкоцитов в периферической крови отражает изменения функциональной активности ферментов в нейтрофилах и лимфоцитах, которая в основном обусловлена снижением их выхода из костного мозга в кровь, а в моноцитах – усиленную их дегрануляцию, то есть повышение функциональной активности.

Таким образом, при остром воспалении на фоне действия НТ-селективного блокатора опиоидных k-рецепторов угнеталась нейтрофильная и лимфоцитарная реакция, а усиливалась моноцитарная, что сопровождалось нарушением аккумуляции лейкоцитов в очаге и изменением функциональной активности клеток, а также снижением их выхода из костного мозга в кровь. Последнее свидетельствует о том, что опиоидные k-рецепторы опосредуют обратные явления – усиление лимфоцитарной и нейтрофильной и угнетение моноцитарной реакции. Следует заметить, что при воспалении на фоне действия неселективного ингибитора опиоидных рецепторов налоксона

нейтрофильная реакция характеризовалась пролонгированием нейтрофильной инфильтрации в очаге [2], что касается лимфоцитарной реакции, то она кроме k-рецепторов опосредуется также μ - и (или) δ -рецепторами, так как введение даларгина – синтетического аналога лейэнкефалина, являющегося неселективным лигандом периферических μ - и δ -опиоидных рецепторов, приводило к значительному усилению лимфоцитарной реакции.

Литература

1. Роль блокады различных типов опиоидных рецепторов в регуляции иммуномодулирующих эффектов ротационного стресса / Т.А. Баева, С.В. Гейн, И.Л. Шаравьева, С.П. Тендрякова // Международная конференция «Проблемы загрязнения окружающей среды – 2005»: Тез. научн. конф. – Пермь, 2005. – С. 56.
2. Lesniak A. Opioid peptides in peripheral pain control / A. Lesniak, A. W. Lipkowski // Acta Neurobiol Exp. – 2011. – Vol. 71. – P. 129–138.
3. Stress-induced analgesia and endogenous opioid peptides: the importance of stress duration / D. Parikh, A. Hamid, T.C. Friedman, et al. // Eur. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 650. – P. 563–567.
4. Efficacy of on-demand asimadoline, a peripheral kappa-opioid agonist, in females with irritable bowel syndrome / L.A. Szarka, M. Camilleri, D. Burton, et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – P. 1268–1275.
5. Клименко Н.А. Влияние налоксона на реакции системы крови при воспалении / Н.А. Клименко, Е.Ю. Литвиненко // Медицина сьогодні і завтра. – 2004. – № 4. – С. 76–80.
6. Клименко Н.А. Влияние даларгина на реакции системы крови при воспалении / Н.А. Клименко, Е.Ю. Литвиненко // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. – № 2. – С. 4–11.
7. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – Т. 116, № 9. – С. 249–253.
8. Лабораторные методы исследования в клинике : Справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

О.Ю. Литвиненко

РЕАКЦІЇ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ГОСТРОМУ ЗАПАЛЕННІ НА ТЛІ БЛОКАДИ ОПІОЇДНИХ К-РЕЦЕПТОРІВ НОРБІНАЛТОРФІМІНОМ

Використання селективного блокатора опіоїдних k-рецепторів норбіналторфіміну у щурів з гострим асептичним перитонітом, викликаним внутрішньочеревним введенням λ -карагінену в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, показало, що ендogenous опіоїди через k-рецептори опосередковують посилення більшою мірою лімфоцитарної, частково нейтрофільної, пригнічення моноцитарної реакцій, що при запаленні характеризується відповідним порушенням акумуляції лейкоцитів у вогнищі і зміною функціональної активності клітин, а також їх виходом з кісткового мозку в кров.

Ключові слова: гостре запалення, система крові, опіоїдні k-рецептори.

Ye.Ju. Litvinenko

REACTIONS OF THE BLOOD SYSTEM IN ACUTE INFLAMMATION ON THE BACKGROUND BLOCKADE OF THE K-OPIOID RECEPTORS BY NORBINALTORFIMIN

Using selective blocker k-opioid receptor Norbinaltorfimin in rats with acute aseptic peritonitis caused by intraperitoneal administration of λ -karaginen in 1 ml of isotonic sodium chloride solution, showed that endogenous opioids through k-receptors to mediates amplification largely lymphocytic, partly neutrophilic, inhibition of monocytic reactions, which is characterized by corresponding disturbance of leukocytes accumulation in the focus of inflammation and changes of the functional activity of cells, as well as their release from the bone marrow into the blood.

Key words: acute inflammation, blood system, opioid k-receptors.

Поступила 14.05.15

УДК 616.831-099-092.9:543.395:577.112.3

Д.І. Маракушин

Харківський національний медичний університет

ВМІСТ НЕЙРОАКТИВНИХ АМІНОКИСЛОТ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОЇ ПЕРОРАЛЬНОЇ ДІЇ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ НОНІЛФЕНОЛІВ І ЇХ ПОХІДНИХ

Досліджено вплив промислових хімічних забруднювачів довкілля – оксиетильованих нонілфенолів і їх похідних у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 на вміст глутамату, аспартату, гліцину та гамма-амінобутирату в гомогенаті головного мозку. Встановлено, що тривалий вплив оксиетильованих нонілфенолів і їх похідних у дозі 1/10 ДЛ50 виснажує адаптаційні резерви через реалізацію ексайтотоксичного ефекту глутамату, накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, порушення цілісності мембран та внутрішньоклітинного метаболізму. У дозі 1/100 ДЛ50 речовини знижують вміст глутамату, аспартату на тлі підвищення гліцину, гамма-амінобутирату, що свідчить про включення захисно-приспосувальних механізмів в організмі експериментальних тварин.

Ключові слова: оксиетильовані нонілфеноли, глутамат, аспартат, гліцин, гамма-амінобутират.

Характерною особливістю сучасного промислового виробництва є наявність значної кількості потенційно небезпечних хімічних сполук, що можуть створювати загрозу здоров'ю людини. При цьому тільки науково обґрунтований підхід до вивчення механізмів дії цих факторів забезпечить вирішення складних завдань у сфері профілактики порушення здоров'я людини [1–3]. До числа високоперспективних хімічних сполук відносяться оксиетильовані нонілфеноли (ОЕНФ) і їх похідні – натрієві солі карбоксиметилатів оксиетильованих ізононілфенолів (КМ-ОЕНФ), які за фізико-хімічними властивостями та особливостями будови молекул належать до іоногенних детергентів. ОЕНФ і їх похідні характеризуються доволі значними об'ємами синтезу, широким використанням у різних галузях народного господарства (як основа промислового випуску пластмас, поліуретанів, мийних засобів, емульгаторів, антикорозійних препаратів, гідравлічних і охолоджуючих речовин тощо), надходженням до джерел питного водопостачання та завдяки цьому можливим впливом на здоров'я людини [4, 5]. Згідно із сучасними даними, особливою чутливістю до ряду хімічних сполук характеризується головний мозок [6–8]. У передачі нервових імпульсів у ЦНС і на периферії

принципово важлива роль належить кільком амінокислотам, одні з яких виконують функцію збуджувальних, інші – гальмівних нейротрансмітерів. До числа перших відносяться кислоти (дикарбонові) амінокислоти глутамат і аспартат, до числа других – гамма-амінобутират і гліцин. Порушення їх вмісту є однією з причин виникнення різних патологічних процесів [9]. Нейротоксичні ефекти ОЕНФ і їх похідних, дані щодо кількісного вмісту збуджувальних і гальмівних амінокислот за умов їх тривалого впливу вивчено недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для всебічного розкриття механізмів дії на організм і розробки засобів їх корекції.

Метою даного дослідження було визначення вмісту глутамату, аспартату, гліцину та гамма-амінобутирату в гомогенаті головного мозку щурів за умов тривалого перорального впливу ОЕНФ і їх похідних у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ50.

Матеріал і методи. Використано зразки речовин з регламентованими фізико-хімічними характеристиками: ОЕНФ з числом оксиетильованих груп 4, 10 (ОЕНФ_{4,10}) і КМ-ОЕНФ з числом оксиетильованих груп 5 (КМ-ОЕНФ₅). Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії WAG масою тіла 180–220 г. Утримання і маніпуляції над тваринами виконували відповідно до основ-

© Д.І. Маракушин, 2015

них принципів у сфері біоетики. Тварин піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами речовин щоденно одноразово протягом 45 діб у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ50. Середньолетальні дози (ДЛ50) для ОЕНФ₄ складала 5,8 г/кг, ОЕНФ₁₀ – 4,3 г/кг, КМ-ОЕНФ₅ – 2,8 г/кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Показники оцінювали через 45 діб від початку експерименту. В кожній групі було по 15 тварин. Щурів декапітували, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію. Для отримання гомогенату головного мозку наважку тканини подрібнювали на холоді й гомогенізували протягом 1–2 хв за допомогою скляного гомогенізатора Поттера з тефлоновим товчачиком в охолоджену середовищі виділення, що складалося з 0,32 М сахарози на 0,05 М трис-НСІ буфері, рН=7,4. Співвідношення тканина/середовище (маса/об'єм) складало 1 г/9 мл. Вміст глутамату, аспартату та гліцину в депротейнізованому гомогенаті головного мозку щурів визначали методом рідинної хроматографії на автоматичному аналізаторі типу ААА-339 (Чехія). Для проведення калібрувальних тестів, а також кількісної оцінки хроматограм використовували промислові стандартні розчини амінокислот виробництва фірми «Lachema» (Чехія), що поставляються в наборі реактивів до автоматичного аналізатора амінокислот. Вміст гамма-амінобутирату визначали спектрофлуориметрично після його виділення хроматографічним методом

[10] на колонках з катіонообмінною смолою Dowex 50Wx4, 200-400 mesh, натрієва форма, параметри колонки: d=4 мм, h=75 мм. Після екстракції хлорною кислотою та нейтралізації до рН 3,0 зразок пропускали через колонку; елюювання проводили 0,025 М натрій-цитратним буфером (рН 4,5). Для кількісного визначення гамма-амінобутирату здійснювали реакцію з нінгідрином; флюоресценцію вимірювали при довжині хвилі збудження 380 нм і флюоресценції 450 нм. Отримані дані статистично обробили. Первинне статистичне опрацювання даних починали з перевірки припущення про відповідність вибірок закону гаусівського розподілу ймовірності. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками, у разі відсутності нормального розподілу – непараметричними – Ме та інтерквартильним розмахом. Застосовували t-критерій Стьюдента, критерій Манна–Уїтні. За критичний рівень значущості приймали p<0,05.

Результати та їх обговорення. Отримані дані свідчили, що тривалий вплив ОЕНФ₄, ОЕНФ₁₀ та КМ-ОЕНФ₅ у дозі 1/10 ДЛ50 супроводжувався статистично значущим (p<0,026) порівняно з контролем підвищенням вмісту глутамату в головному мозку щурів у середньому в 1,5 раза (таблиця). Дія ОЕНФ₁₀ і КМ-ОЕНФ₅ у дозі 1/100 ДЛ50, навпаки, призводила на 45-ту добу спостереження до достовірного зниження рівня глутамату (p<0,014) у середньому в 1,3 раза. Для найменш токсичного ОЕНФ₄ у цій дозі також ви-

Вміст нейроактивних амінокислот у головному мозку щурів на 45-ту добу впливу оксиетильованих нонілфенолів і їх похідних (мкмоль/г тканини, n=15; Ме [25%; 75%] або M±s)

Речовина	Доза, ДЛ50	Глутамат	Аспартат	Гліцин	Гамма-амінобутират
ОЕНФ ₄	1/10	11,0 [8,4; 12,0] p=0,026	7,3±1,74 p=0,1	1,8±0,36 p=0,05	0,9 [0,7; 1,2] p=0,025
	1/100	7,2±1,56 p=0,15	5,4±1,26 p=0,062	2,8±0,37 p<0,001	2,6 [2,0; 3,1] p<0,001
ОЕНФ ₁₀	1/10	12,2 [9,0; 14,5] p=0,007	8,0±1,41 p=0,005	1,9 [1,5; 2,3] p=0,205	0,95±0,28 p=0,002
	1/100	6,9 [4,8; 7,8] p=0,014	5,4 [4,9; 6,2] p=0,065	3,4 [2,9; 4,0] p<0,001	3,0 [2,2; 3,3] p<0,001
КМ-ОЕНФ ₅	1/10	13,2 [10,4; 15,6] p<0,001	9,0±1,61 p<0,001	1,7 [1,5; 2,0] p=0,014	0,7 [0,7; 1,3] p=0,001
	1/100	6,4±1,15 p=0,004	5,2 [4,2; 5,5] p=0,006	3,9±0,73 p<0,001	3,5 [2,8; 3,9] p<0,001
Контроль		8,2±1,71	6,0 [5,3; 7,4]	2,2 [1,7; 2,5]	1,5±0,53

Примітка. p – рівень значущості порівняно з контролем.

значалося зменшення концентрації цієї амінокислоти, але воно було недостовірним ($p=0,15$). Що стосується аспартату, то його вміст статистично значуще порівняно з контрольною групою тварин підвищувався лише за умов дії КМ-ОЕНФ₅ і ОЕНФ₁₀ у дозі 1/10 ДЛ50 відповідно в 1,5 і 1,3 раза. Вплив ОЕНФ₄ у вказаній дозі виявився недостовірним на вміст цієї нейроактивної амінокислоти ($p=0,1$). Тривале пероральне введення в організм щурів КМ-ОЕНФ₅ у дозі 1/100 ДЛ50, навпаки, призвело до незначного, але достовірного ($p=0,006$) зниження вмісту цього показника в 1,2 раза. Інші речовини у цій дозі практично не впливали на рівень аспартату в головному мозку щурів.

Залежною від дози речовин була й динаміка змін гальмівних амінокислот – гліцину і гамма-амінобутирату. Так, на 45-ту добу дії КМ-ОЕНФ₅ у дозі 1/10 ДЛ50 у головному мозку щурів визначалося статистично значуще ($p=0,014$) порівняно з контролем зниження вмісту гліцину в 1,3 раза. Зниження рівня гліцину спостерігалось й за умов тривалого перорального впливу ОЕНФ₄ та ОЕНФ₁₀ (у середньому в 1,2 раза), але воно було недостовірним ($p=0,05$ і $p=0,205$). Вплив ОЕНФ і їх похідних у дозі 1/100 ДЛ50, навпаки, викликав статистично значуще ($p<0,001$) відносно контролю зростання рівня гліцину: в 1,8; 1,5 та 1,3 раза відповідно для КМ-ОЕНФ₅, ОЕНФ₁₀ та ОЕНФ₄. Усі досліджувані речовини у дозі 1/10 ДЛ50 викликали зменшення концентрації гамма-амінобутирату: майже в 2 рази у випадку дії КМ-ОЕНФ₅ ($p=0,001$), в 1,6 раза – ОЕНФ₁₀ ($p=0,002$), в 1,7 раза – ОЕНФ₄ ($p=0,025$). Протилежна динаміка змін спостерігалась для дози 1/100 ДЛ50: підвищення ($p<0,001$) гамма-амінобутирату в 2,3; 2,0; 1,7 раза відповідно для КМ-ОЕНФ₅, ОЕНФ₁₀ та ОЕНФ₄.

Отримані результати свідчать про суттєві зсуви у системі нейроактивних амінокислот, які залежать від дози ОЕНФ і їх похідних. Тривала дія 1/10 ДЛ50 призводить до збільшення вмісту збуджувальних амінокислот на тлі зниження гальмівних. Це опосередковано свідчить про виснаження адаптаційних можливостей організму щурів з розвитком іонного дисбалансу, утворенням вільних радикалів, які сприяють вивільненню надлишкової кількості глутамату пресинаптичними нервовими закінченнями, що може призвести до реалізації його ексайтотоксичного ефекту.

Література

1. Белозерова С.М. Особенности формирования заболеваемости в условиях индустриального труда и новых технологий / С. М. Белозерова // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 3. – С. 13–19.

Сутність останнього полягає в гіперстимуляції медіаторами збудження NMDA-рецепторів, які провокують дилатацію кальцієвих каналів, масивне надходження кальцію в клітини з подальшою активацією протеаз і фосфоліпаз. У результаті цього нейрони й глія становляться об'єктом впливу каскаду нейродеструктивних процесів, що викликають порушення їх структурно-функціональної цілісності [11]. Тривала дія ОЕНФ і їх похідних у дозі 1/100 ДЛ50, навпаки, супроводжується зменшенням вмісту збуджувальних амінокислот на тлі збільшення гальмівних, що опосередковано свідчить про активацію захисно-компенсаторних реакцій організму експериментальних тварин. Як відомо, гальмування обмежує розповсюдження збудження на іншу нервову структуру, попереджує порушення їх нормального функціонування, забезпечує захист організму від ушкоджуючої дії факторів довкілля.

Висновки

1. Тривалий вплив оксиетильованих нонілфенолів і їх похідних у дозі 1/10 ДЛ50 супроводжується підвищенням у головному мозку щурів вмісту глутамату, аспартату на тлі зниження гліцину, гамма-амінобутирату, що свідчить про виснаження адаптаційних резервів внаслідок реалізації ексайтотоксичного ефекту глутамату, накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, порушення цілісності мембран та внутрішньоклітинного метаболізму.

2. Тривалий вплив оксиетильованих нонілфенолів і їх похідних у дозі 1/100 ДЛ50, навпаки, супроводжується зниженням вмісту глутамату, аспартату на тлі підвищення гліцину, гамма-амінобутирату, що свідчить про включення захисно-приспосувальних механізмів в організмі експериментальних тварин.

3. Порушення балансу між збуджувальними і гальмівними амінокислотами у головному мозку є однією з патогенетичних ланок механізмів дії оксиетильованих нонілфенолів і їх похідних, що необхідно враховувати при розробці засобів їх корекції.

Перспективи подальших досліджень.

Планується провести комплекс досліджень, спрямованих на вивчення структурно-функціонального стану клітинних мембран при тривалому впливі оксиетильованих нонілфенолів і їх похідних.

2. Оценка воздействия химического загрязнения окружающей среды как фактора риска для здоровья человека: аналитический обзор / Н.Ю. Келина, Н.В. Безручко, Г.К. Рубцов, С.Н. Чичкин // Вестник ТГПУ. – 2010. – Вып. 3 (93). – С. 156–161.

3. *Аманжол И.А.* Реакция организма на воздействие вредных производственных факторов: оценка профессионального риска / И.А. Аманжол, З.Т. Мухаметжанова, Д.С. Абитаев. – Lambert Academic Publishing, 2013. – 116 с.

4. Детергенти сучасності: технологія виробництва, екологія, економіка використання / В.А. Бурлака, Г.Б. Руденко, І.Г. Грабар, А.Д. Біба. – Житомир: ЖДТУ, 2004. – 745 с.

5. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, Н.Г. Щербань и др. – Белгород, 2001. – 442 с.

6. *Тарских М.М.* Исследование нейротоксичности акрилатов в эксперименте и у рабочих акрилонитрильного производства / М.М. Тарских, Л.Г. Климацкая, С.И. Колесников // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра. – 2012. – № 3 (85), Ч. 2. – С. 316–318.

7. *Наконечная О.А.* Влияние простых полиэфиров на ультраструктуру головного мозга крыс / О.А. Наконечная, В.И. Жуков, С.А. Стеценко // Современный научный вестник. – 2010. – № 12 (94). – С. 82–87.

8. Нарушение морфогенеза корковых и подкорковых структур двигательной системы крыс на ранних этапах постнатального развития после интоксикации толуолом и коррекция этих нарушений с помощью антиоксиданта / Д.П. Мусеридзе, И.К. Сванидзе, Е.В. Дидимова и др. // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 2–3. – С. 29–32.

9. *Кертис Д.Р.* Аминокислотные нейромедиаторы / Д.Р. Кертис // Фармакология и токсикология. – 1999. – Т. 52, № 6. – С. 4–18.

10. *Carmona F.* Purification of GABA on small columns of DOWEX 50W, combination with a method for separation of biogenic amines / F. Carmona, C. Gomes, G. Trolin // Acta Pharmacol. et Toxicol. – 1980. – Vol. 46. – P. 235–240.

11. *Хижняк А.А.* Участие возбуждающих аминокислотных трансмисмиттеров в механизмах нейродеструкции и перспективные методы патогенетической коррекции / А.А. Хижняк // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2003. – № 1. – С. 43–46.

Д.И. Маракушин

СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОАКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ОКСИЭТИЛИРОВАННЫХ НОНИЛФЕНОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Исследовано влияние промышленных химических загрязнителей окружающей среды – оксиэтилированных нонилфенолов и их производных в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ50 на содержание глутамата, аспартата, глицина и гамма-аминобутирата в гомогенате головного мозга. Установлено, что длительное влияние оксиэтилированных нонилфенолов и их производных в дозе 1/10 ДЛ50 истощает адаптационные резервы через реализацию эксайтотоксического эффекта глутамата, накопление продуктов перекисного окисления липидов, нарушение целостности мембран и внутриклеточного метаболизма. В дозе 1/100 ДЛ50 вещества снижают содержание глутамата, аспартата на фоне повышения глицина, гамма-аминобутирата, что свидетельствует о включении защитно-приспособительных механизмов в организме экспериментальных животных.

Ключевые слова: оксиэтилированные нонилфенолы, глутамат, аспарат, глицин, гамма-аминобутират.

D.I. Marakushin

CONTENT OF NEUROACTIVE AMINO ACIDS IN THE BRAIN OF RATS IN CONDITIONS OF THE LONG-TERM PERORAL ACTION OF OXYETHYLIZED NONYLPHENOLS AND THEIR DERIVATIVES

The influence of industrial chemical contaminants of environment – oxyethylized nonylphenols and their derivatives was investigated at doses of 1/10 and 1/100 DL50 on content of glutamate, aspartate, glycine and gamma-aminobutyric acid in homogenate of the brain. It was established, that long-term influence of oxyethylized nonylphenols and their derivatives at a dose of 1/10 DL50 exhausts of adaptative reserves by realization of excitotoxic effect of glutamate, accumulation of LPO products, disturbance of membrane integrity and intracellular metabolism. At a dose of 1/100 DL50 compounds decrease content of glutamate, aspartate on a background of the increase of glycine and gamma-aminobutyric acid, that testifies about the activation of protective adaptive mechanisms in the organism of experimental animals.

Key words: oxyethylized nonylphenols, glutamate, aspartate, glycine, gamma-aminobutyric acid.

Поступила 13.02.15

УДК 612.359-053.31:618.2:57.084.1

В.Д. Марковский, И.В. Сорокина, О.В. Калужина, А.А. Сакал

Харьковский национальный медицинский университет

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПОТОМСТВА КРЫС С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В статье представлены данные о морфофункциональном состоянии печени плодов и новорожденных крысят от матерей с физиологической беременностью в раннем постнатальном периоде. Эти данные могут быть использованы в качестве сравнения при изучении патоморфологических особенностей ткани печени плодов и новорожденных, страдавших хронической внутриутробной гипоксией.

Ключевые слова: *печень, крысы, беременность, постнатальный период.*

Процесс родов является мощным стрессом для плода, активирующим процессы его постнатальной адаптации [1, 2]. В первые часы жизни новорожденного ребенка происходят морфофункциональные изменения во многих органах и системах [3]. Изучение влияния родового стресса на организм новорожденных от матерей как с осложненной беременностью, так и с физиологическим ее течением необходимо для понимания процессов адаптации к условиям постнатальной жизни, на которые влияет даже способ родоразрешения [1]. Особенно ценно для установления характера патологических изменений указанных процессов представление об их морфофункциональных особенностях у детей, рожденных от матерей с физиологической беременностью.

В современной литературе скудно освещены эти процессы в активно функционирующей печени, как органе, выполняющем в процессе эмбриогенеза одновременно свои собственные функции и функции кровотока [4, 5].

Целью исследования было изучить морфофункциональное состояние печени новорожденных крысят от матерей с физиологической беременностью в раннем постнатальном периоде.

Материал и методы. Исследование проведено на базе экспериментальной биологической клиники ХНМУ. Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с правилами «Европейской конвенции

по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, март 1986 г.) и директивами Совета Европейского экономического общества по защите позвоночных животных (Страсбург, ноябрь 1986 г.). Материалом для исследования служила ткань печени доношенных плодов и новорожденных от здоровых лабораторных крыс линии WAG с физиологическим течением беременности. Весь материал был разделен на две группы: контрольную, в которую вошли 9 плодов от крыс с физиологической беременностью, и группу сравнения, ее составили 9 новорожденных от крыс с физиологической беременностью. Новорожденных крысят выводили из эксперимента в конце первых суток. Для морфологического исследования из ткани печени вырезали кусочки и фиксировали их в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Затем материал подвергали стандартной проводке, после чего на микротоме Microm HM 340 изготавливали серийные срезы толщиной 5–6 мкм. Препараты печени окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизона и методу Маллори и оценивали с помощью микроскопа Olympus VX-41 (Япония). Каждый случай исследовали с помощью обзорной микроскопии, при которой оценивали общий характер строения печени, особенности стромального и паренхиматозного компонентов, состояние микроциркуляторного русла, наличие или отсутствие очагов кровотока,

© В.Д. Марковский, И.В. Сорокина, О.В. Калужина, А.А. Сакал, 2015

наличие или отсутствие вторичных изменений (кровоизлияния, некроз, воспаление, склероз). В ходе морфометрического исследования определяли площадь ядра, цитоплазмы, клетки в целом, объем ядра, цитоплазмы, клетки, ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ), а также подсчитывали плотность расположения гепатоцитов в 1 мм^2 .

Полученные данные обрабатывали методами математической статистики с использованием вариационного и корреляционного анализов [5].

Результаты. Макроскопическое исследование показало, что печень крысят обеих групп имела эластичную консистенцию, покрывающая ее капсула была тонкой, полупрозрачной, блестящей. На разрезе паренхима органа красно-коричневатого цвета, однородная, печеночные вены развиты правильно, неравномерно полнокровны. Микроскопически в печени плодов и новорожденных гистоархитектоника сохранена, балочно-радиарное строение прослеживается четко. В центральных венах отмечалось умеренное полнокровие, синусоиды были неравномерно расширены. Гепатоциты были с эозинофильной зернистой цитоплазмой и округлым базофильным ядром.

При морфометрическом исследовании печени выявлены существенные различия между группой новорожденных и группой контроля (табл. 1).

В группе новорожденных увеличение площади и объема клетки происходит в резуль-

тате увеличения площади и объема цитоплазмы. Данный факт, по нашему мнению, можно объяснить завершением процессов дифференцировки гепатоцитов, развитием основных клеточных органелл, участвующих в синтетических и энергетических процессах (митохондрии, рибосомы, полисомы, гранулярный эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи), которые располагаются в цитоплазме [6]. Соответственно площадь и объем ядра у новорожденных при этом уменьшаются по сравнению с таковыми у плодов, что, по-видимому, связано с течением биосинтетических процессов с высокой активностью транскрипции ядерной ДНК в период эмбриогенеза в развивающихся гепатобластах и гепатоцитах [7]. При сравнении указанных показателей группы плодов и группы новорожденных установлено достоверное отличие их друг от друга по таким показателям, как площадь клетки ($p < 0,01$), площадь цитоплазмы ($p < 0,001$), объем клетки ($p < 0,001$), объем цитоплазмы ($p < 0,001$), объем ядра ($p < 0,05$) и ЯЦИ ($p < 0,001$), табл. 1.

Нами установлено, что плотность клеток на 1 мм^2 в печени плодов составила $20148,7 \pm 450,5$, а в печени новорожденных – $12537,5 \pm 280,3$ ($p < 0,01$), что являлось результатом изменения площади и объема клеток у новорожденных.

Проведенный корреляционный анализ (табл. 2) показал наличие сильной положительной корреляционной связи между показателями площади клетки, ядра и цитоплазмы

Таблица 1. Морфометрические показатели печени крыс у плодов и новорожденных

Параметры	1-я группа (контроль)	2-я группа (новорожденные)
Площадь клетки, мкм^2	$39,03 \pm 0,90$	$42,59 \pm 1,00^*$
Площадь ядра, мкм^2	$19,10 \pm 0,45$	$18,16 \pm 0,42$
Площадь цитоплазмы, мкм^2	$19,93 \pm 0,46$	$24,43 \pm 0,57^*$
Объем клетки, мкм^3	$187,40 \pm 4,41$	$211,10 \pm 4,97^*$
Объем ядра, мкм^3	$64,97 \pm 1,53$	$58,74 \pm 1,38^v$
Объем цитоплазмы, мкм^3	$122,40 \pm 2,88$	$152,40 \pm 3,59^*$
ЯЦИ	$0,53 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,009^*$
Плотность клетки на 1 мм^2	$20148,7 \pm 450,5$	$12537,5 \pm 280,3^\#$

Примечание. v $p < 0,05$; $\#$ $p < 0,01$; $*$ $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля.

Таблица 2. Корреляционная связь между показателями печени крыс у плодов и новорожденных

Параметры	Плоды			Новорожденные		
	площадь клетки	площадь ядра	площадь цитоплазмы	площадь клетки	площадь ядра	площадь цитоплазмы
Площадь клетки	–	0,888	0,844	–	0,369	0,914
Площадь цитоплазмы	0,844	0,502	–	0,914	-0,009	–

у плодов, тогда как такая же связь отмечается у новорожденных между показателями площади клеток и цитоплазмы, а связь между площадью ядра и цитоплазмы отсутствует.

Таким образом, у плодов размеры клетки определяются площадью ядра и цитоплазмы, которые также связаны между собой. У новорожденных площадь клетки определяется лишь площадью цитоплазмы.

Выводы

1. В раннем постнатальном периоде в печени новорожденных крысят отмечается

достоверное увеличение площади и объема гепатоцита ($p < 0,001$), вследствие чего уменьшается плотность клеток в 1 мм^2 ($p < 0,01$).

2. Увеличение площади и объема гепатоцита происходит вследствие увеличения цитоплазмы, что, возможно, обусловлено изменением морфофункционального состояния основных ультраструктурных компонентов клетки.

Перспективным является проведение морфологического исследования ткани печени плодов и новорожденных, страдавших хронической внутриутробной гипоксией.

Литература

1. Еникеева Ю.Д. Влияние способа родоразрешения на процессы постнатальной адаптации новорожденных детей / Ю.Д. Еникеева, Э.Н. Ахмадеева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 5. – С. 145–150.

2. Короткова Н.А. Стресс после родов – последствия для матери и ребенка (обзор литературы) / Н.А. Короткова, Т.А. Федорова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 139.

3. Hillman N. Physiology of Transition from intrauterine to Extrauterine life / N. Hillman, S.G. Rallapur, A. Jobe // Clinics in Perinatology. – 2012. – № 39 (4). – P. 769–783.

4. Проценко Е.С. Морфометрические и морфофункциональные показатели печени доношенных новорожденных от здоровых матерей с физиологически протекавшей беременностью / Е.С. Проценко, Н.А. Ремнева // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 1, Т. 2 (99). – С. 269–274.

5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

6. Дифференцировка гепатоцитов человека в эмбриогенезе и ранние периоды фетогенеза / Б.Л. Пономарев, Л.Е. Обухова, Ю.А. Высоцкий и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 67, № 1. – С. 28–31.

7. Волков О.В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О.В. Волков, М.И. Пекарский. – М.: Медицина, 1976. – 415 с.

В.Д. Марковський, І.В. Сорокіна, О.В. Калужина, А.А. Сакал МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПОТОМКІВ ЩУРІВ З ФІЗІОЛОГІЧНОЮ ВАГІТНІСТЮ В РАНЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

В статті представлені дані про морфофункціональний стан печінки плодів і новонароджених щурят від матерів з фізіологічною вагітністю в ранньому постнатальному періоді. Ці дані можуть бути використані в якості порівняння при вивченні патоморфологічних особливостей тканини печінки плодів і новонароджених, які страждали на хронічну внутрішньоутробну гіпоксію.

Ключові слова: печінка, щури, вагітність, постнатальний період.

V.D. Markovsky, I.V. Sorokina, O.V. Kaluzhina, A.A. Sakal MORPHOFUNCTIONAL LIVER CONDITION OF OFFSPRING OF RATS WITH PHYSIOLOGICAL PREGNANCIES IN EARLY POSTNATAL PERIOD

This work presents data of morphofunctional state of rats fetuses and newborns liver, who were born from mothers with physiological pregnancy in early postnatal period, which can be used as a comparison in study of pathological features of liver tissue of fetuses and newborns suffering from chronic intrauterine hypoxia.

Key words: liver, rat, pregnancy, postnatal period.

Поступила 11.05.15

УДК 616.438-091.8-053.31-001.8-02:618.3-06-022-036.12

О.Н. Плитень

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ И ИМЕЮЩИХСЯ У МАТЕРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ НА ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

В результате проведенного гистологического исследования тимуса плодов и новорожденных, подвергшихся влиянию хронической антенатальной гипоксии, и от матерей, беременность которых протекала на фоне хронической инфекционной патологии, выявлено, что микроскопические изменения ткани тимуса при воздействии обоих факторов однотипны и проявляются акцидентальной трансформацией тимуса. Установлено, что инфекционная патология матери, по сравнению с хронической антенатальной гипоксией, является более тяжелым повреждающим фактором, приводящим к усилению акцидентальной трансформации тимуса.

Ключевые слова: тимус, морфология, плод, новорожденный, антенатальная гипоксия, инфекционная патология матери, акцидентальная трансформация тимуса.

Беременность и роды являются наиболее естественными и физиологическими событиями в человеческой жизни, однако эти основополагающие процессы подвержены многочисленным эндо- и экзогенным воздействиям. Причины, негативно влияющие на течение беременности и родов, столь многообразны, что трудно найти фактор, который не мог бы способствовать нарушению их гармоничного течения [1, 2].

Известно, что основы здоровья человека закладываются в раннем онтогенезе, поэтому заболевания плода и новорожденного могут негативно сказываться на всей последующей жизни [3–6], а нередко ведут к смерти плода и новорожденного.

На фоне низкой рождаемости показатель перинатальной смертности, хотя и имеет тенденцию к снижению, все же остается достаточно высоким. Так, по данным ВОЗ, частота перинатальной смертности колеблется в разных странах от 20 до 50 на 1000 рождений и зависит от целого ряда факторов и причин [6]. Основными причинами перинатальной смертности являются внутриутробная гипоксия, асфиксия, врожденные аномалии развития плода, инфекционные заболевания, осложнения беременности и родов [7–10].

Самой частой причиной хронического неблагополучия эмбриона, плода и новорожденного является гипоксия. За последние годы выделены различные этиологические факторы и отдельные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития гипоксии плода. Исследование факторов риска данного осложнения беременности показало, что их влияние на плаценту и плод не является специфическим и связано, главным образом, с развитием перинатальной гипоксии, сопровождающейся гемодинамическими и метаболическими нарушениями в фетоплацентарной системе [11, 12].

Эффекты антенатальной гипоксии на организм зависят от сроков и тяжести ее воздействия, индивидуальной толерантности и срока внутриутробного развития [1]. У детей, перенесших в анамнезе антенатальную гипоксию, регистрируют задержку физического развития, изменение баланса висцеральных систем и биогенных аминов, морфологические и функциональные повреждения мозга, сердца, легких и др. [13].

Наличие у беременной женщины латентной, хронической инфекции является существенной причиной возникновения различных осложнений во время течения бере-

менности, родов, широкого спектра перинатальной патологии. Носительство хронических инфекций у матери во время беременности способствует длительной внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы плода и приводит к нарушению формирования адекватного иммунного ответа новорожденного [14, 15].

Иммунная система является интегрирующей и, наряду с центральной нервной и эндокринной системами, участвует в поддержании гомеостаза организма ребенка и установлении оптимального баланса во взаимоотношениях с окружающей средой. Иммунные механизмы, по-видимому, участвуют в патогенезе основных заболеваний перинатального периода и во многом обуславливают возможность полноценной реабилитации заболевшего ребенка.

Известно, что к моменту рождения доношенного плода у него уже сформирована иммунная система. Несмотря на то, что в отношении ее зрелости единого мнения в доступной литературе нет, ни у кого не вызывает сомнения способность иммунной системы новорожденных детей реагировать на антигенное воздействие четко выраженными иммунными реакциями [16, 17]. Особое место в иммунной системе новорожденного занимает центральный орган – тимус, необходимый для развития всей иммунной системы, а также для становления и поддержания иммунологической компетенции организма в дальнейшем онтогенезе [17, 18]. Из всех органов лимфоидной системы тимус выделяется чрезвычайной лабильностью своей морфологической структуры в детском возрасте. Реактивные морфологические изменения в тимусе возникают легко и быстро. Эти реактивные изменения органа были подмечены J. Hammar (1929) и названы им акцидентальной инволюцией (от лат. accidents – случайность), поскольку случайной является не инволюция органа, а причина, вызвавшая этот процесс. Сущность таких изменений вилочковой железы состоит в том, что ее размеры и вес уменьшаются в течение нескольких суток и даже часов от начала действия стрессора [19]. Акцидентальная трансформация (инволюция) тимуса является закономерным его ответом, имеющим стереотипный фазовый характер, отражающий функциональную активность структурных элементов тимуса. Встречается у детей при многих заболеваниях, причем степень ее тем

больше, чем длительнее и тяжелее течет заболевание.

О значении акцидентальной трансформации в нарушениях иммунологического гомеостаза нет единого мнения. Не исключено, что повреждение тимуса наступает вторично в связи с массивной и длительной антигенной стимуляцией. Но возможно и участие нуклеопротеидов (их значительный расход, в частности, при голодании, хронических болезнях, инфекциях, тяжелых травмах, изнуряющей мышечной работе, интоксикациях, лучевой болезни [19]) распадающихся тимочитов в информации лимфоидной ткани о состоянии иммуногенеза.

Результаты многолетних исследований, проводимых на кафедре патологической анатомии ХНМУ, убедительно свидетельствуют о том, что при крупноплодии и задержке внутриутробного развития, сахарном диабете 1-го типа и ВИЧ-инфекции матери формируются существенные морфологические изменения в органах иммуногенеза, в том числе в тимусе, развивающегося плода [18, 20–22]. Однако сведения о влиянии хронической антенатальной гипоксии и имеющихся у матери хронических инфекционных заболеваний различных органов и систем на органы иммунной системы плода и новорожденного в научной литературе немногочисленны, что открывает перспективы начатого нами исследования «Влияние плодово-материнской инфекции на эмбриогенез и фетогенез потомства (клинико-морфологическое исследование)».

Цель настоящего исследования – выявить влияние хронической антенатальной гипоксии и имеющихся у матери хронических инфекционных заболеваний различных органов и систем на гистологические особенности тимуса плодов и новорожденных.

Материал и методы. Материалом исследования служила ткань тимуса, взятая во время проведения аутопсий плодов и новорожденных, гистологические препараты которой, окрашенные гематоксилином и эозином, подвергались обзорной микроскопии. Исследуемый материал разделен на три группы: 1-я (контрольная) группа (5 случаев) – плоды и новорожденные, смерть которых наступила в результате острой гипоксии, обусловленной острым нарушением маточно-плацентарного кровообращения; 2-я (5 случаев) – плоды и новорожденные, подвергшиеся воздействию хронической антена-

тальной гипоксии (анемия, преэклампсия легкой степени у матери) и 3-я (7 случаев) – плоды и новорожденные от матерей с инфекционной патологией (инфекции мочевыводящей, половой систем и др. – пиелонефрит, бактериальный вагиноз, уреоплазмоз, герпес, листериоз). Для оценки микроскопических изменений в тимусе использовали схему морфогенеза акцидентальной трансформации тимуса Т.Е. Ивановской [23].

Результаты и их обсуждение. Оценка микроскопических изменений в тимусе плодов и новорожденных контрольной группы показала, что гистологическая картина соответствовала преимущественно I фазе (3 случая – 60 %) либо I–II фазам акцидентальной трансформации тимуса (2 случая – 40 %).

В отнесенных к I фазе случаях обнаруживалась умеренная гиперплазия тимуса, обусловленная пролиферацией лимфобластов и макрофагов субкапсулярной зоны с расширением коркового слоя, появлением так называемой картины «звездного неба», или «дырчатого просветления». Проллиферативные процессы сопровождалась полнокровием органа, отеком междольковой соединительной ткани, активизацией эндотелия мелких сосудов.

II фаза характеризовалась гнездовой убылью лимфоцитов коркового слоя, налипанием их на макрофаги и последующим фагоцитозом. Видны были зоны умеренного опустошения коры и одновременно очаговые скопления лимфоцитов, очевидно, возникающие от того, что часть лимфоцитов, которая находится как бы на дне ячеек (вместилищ), образованных отростками звездчатых эпителиальных клеток-«нянек», сохраняется дольше. Со стороны тимических телец (телец Гассалья) в этой фазе особых изменений не наблюдалось, хотя их количество могло несколько увеличиваться.

В случаях, отнесенных к I–II фазам, в тимусе встречались зоны с гистологической картиной, характерной и для I фазы, и для II фазы акцидентальной трансформации.

Во 2-й группе (плоды и новорожденные, подвергшиеся воздействию хронической антенатальной гипоксии) микроскопическое строение ткани тимуса соответствовало большей частью I–II фазам акцидентальной трансформации (4 случая – 80 %), а в одном случае (20 %) – II–III фазам, где гистологическая картина местами соответствовала

II фазе, местами III фазе акцидентальной трансформации.

III фаза характеризовалась дальнейшей убылью лимфоцитов из коркового слоя (при сохранности их в мозговой зоне), что приводило к его истончению либо полному исчезновению в отдельных участках и к начинающемуся коллабированию ретикулярной сети долек. При этом возникала инверсия слоев – мозговое вещество оказывалось богаче лимфоцитами, чем корковое, и поэтому при окраске гематоксилином и эозином выглядело темнее (в норме – наоборот). Количество мелких телец Гассалья нарастало, они располагались не только в мозговом, но и в корковом слое, отмечалось появление немногочисленных тимических телец среднего и крупного размера. В просвете некоторых телец Гассалья можно было видеть погибающие лимфоциты в стадии рексиса. Некоторые тельца подвергались гиалинозу или кератинизации. Тяжи междольковой соединительной ткани утолщались и обильно инфильтрировались гранулоцитами.

В 3-й группе (плоды и новорожденные от матерей с инфекционной патологией) микроскопические изменения в тимусе также соответствовали I–II фазам акцидентальной трансформации (4 случая – 57,15 %), но в трех (42,85 %) случаях – II–III фазам.

IV и V фазы акцидентальной трансформации тимуса в нашем исследовании обнаружены не были.

Таким образом, в ходе микроскопического исследования ткани тимуса нами выявлены однотипные изменения, однако в 1-й (контрольной) группе плодов и новорожденных, смерть которых наступила в результате острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения, гистологическая картина тимуса соответствовала преимущественно I фазе акцидентальной трансформации тимуса; во 2-й группе плодов и новорожденных, подвергшихся воздействию хронической антенатальной гипоксии, соответствовала, главным образом, I–II фазам, а в 3-й группе обнаружено значительное количество случаев со II–III фазами акцидентальной трансформации.

I фазу акцидентальной трансформации тимуса раньше было принято считать как бы контрольной, соответствующей изначальному состоянию нормальной тимической дольки (Т.Е. Ивановская, 1968). Однако в дальнейшем было экспериментально доказано, что в условиях антигенной стимуляции в I фазе про-

исходит усиленная пролиферация лимфоцитов субкапсулярной зоны, что приводит к увеличению массы органа [24–26]. Вероятно, в результате кратковременности воздействия этиологического фактора – острой гипоксии плода при остром нарушении маточно-плацентарного кровообращения – в 1-й группе, выступающей в роли контроля, в значительной части случаев встречается картина акцидентальной трансформации тимуса только I фазы.

Во 2-й и 3-й группах встречаются как I–II, так и II–III фазы акцидентальной трансформации тимуса, однако большее количество случаев со II–III фазами в 3-й группе плодов и новорожденных от матерей с инфекционной патологией по сравнению со 2-й группой плодов и новорожденных, подвергшихся воздействию хронической антенатальной гипоксии, скорее всего свидетельствует о более тяжелом повреждающем действии инфекционного фактора. Тем не менее, следует отметить, что при всем разнообразии повреждающих факторов, по-видимому, одним из универсальных патогенетических механизмов их повреждающего действия на плод является гипоксия.

Литература

1. Заднипряный И.В. Применение антигипоксантов в коррекции антенатальной гипоксии с позиций ее морфофункциональных особенностей (обзор литературы) / И.В. Заднипряный, Т.П. Сатаева // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 13–21.
2. Влияние различных вариантов гипоксии на количество крысят в помете и на их соматометрические показатели (экспериментальное исследование) / В.Д. Марковский, И.В. Сорокина, М.С. Мирошниченко [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3 (64). – С. 91–94.
3. Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты / А.А. Баранов // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 4. – С. 5–7.
4. Кобозева Н.В. Перинатальная эндокринология: Руководство для врачей / Н.В. Кобозева, Ю.А. Гуркин. – Л.: Медицина, 1986. – 312 с.
5. Ранние сроки беременности (1-е изд.) / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: МИА, 2005. – 448 с.
6. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 2004. – 449 с.
7. Баринев Е.Х. Профилактика неблагоприятных исходов в неонатологии – важная проблема современного здравоохранения / Е.Х. Баринев, Б.М. Муздыбаев, П.О. Ромодановский // Актуальные вопросы судебной медицины и права : Сб. научн.-практ. работ. – Казань, 2011. – Вып. 2. – С. 17–21.
8. Кулаков В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция: руководство для врачей / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М., 2004. – 494 с.
9. Савельева Г.Н. Пути снижения младенческой заболеваемости и смертности / Г.Н. Савельева, Л.Г. Сичинова, О.Б. Панина // Южно-Российский медицинский журнал. – 1999. – № 2–3. – С. 15–18.

Выводы

1. В ходе проведенного микроскопического исследования ткани тимуса плодов и новорожденных, подвергшихся влиянию хронической антенатальной гипоксии, и от матерей, беременность которых протекала на фоне хронической инфекционной патологии, выявлены однотипные гистологические изменения, а именно акцидентальная трансформация тимуса, которая является стереотипным ответом на различные неблагоприятные воздействия, но, в свою очередь, может и способствовать развитию иммунодефицитного состояния.

2. Инфекционная патология матери является более тяжелым повреждающим фактором, приводящим к усилению акцидентальной трансформации тимуса.

Перспективой дальнейших исследований является проведение гистохимических, иммуногистохимических, морфометрических исследований тимуса плодов и новорожденных, подвергшихся влиянию хронической антенатальной гипоксии, и от матерей, беременность которых протекала на фоне хронической инфекционной патологии.

10. Перинатальная смертность: причины, факторы риска, пути снижения / В.В. Симрок, Ю.Н. Слепичко, Т.П. Жмурко, А.А. Аверина // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 280–282.
11. Шевченко Л.И. Влияние гипоксических состояний различного генеза на развитие плода и течение раннего неонатального периода у новорожденных / Л.И. Шевченко, Т.К. Знаменская, Е.В. Розова // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, № 1. – С. 113–118.
12. Семенников М.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики внутриутробной гипоксии и прогнозирование перинатального исхода у беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Семенников М.В.; ГОУ высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Челябинск, 2007. – 24 с.
13. Зубков В.В. Особенности раннего неонатального периода и первого года жизни детей, родившихся у матерей с плацентарной недостаточностью инфекционного генеза / В.В. Зубков, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 13–17.
14. Перинатальные инфекции : практическое пособие / под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – М. : МИА, 2005. – 318 с.
15. Новикова О.Н. Состояние здоровья и медиаторы иммунного ответа у новорожденных при внутриутробном инфицировании / О.Н. Новикова, Г.А. Ушакова, Г.В. Вавин // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 59–63.
16. Ивановская Т.Е. Морфология лимфоидной системы в перинатальном периоде при антигенном воздействии / Т.Е. Ивановская, Л.Е. Кокшунова // Архив патологии. – 1979. – Т. 41, вып. 10. – С. 15–22.
17. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека / З.С. Хлыстова. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
18. Яковцова А.Ф. Иммунная система плода человека при крупноплодии и ЗВРП / А.Ф. Яковцова, И.В. Сорокина, И.Е. Алещенко. – Харьков: Антика, 2004. – 216 с.
19. Возрастная физиология: Учеб.-метод. пособие / под ред. Ю.М. Досина. – Минск: БГПУ, 2006. – 266 с.
20. Сорокина И.В. Иммунофенотипические особенности лимфоидной популяции тимуса плодов с признаками задержки внутриутробного развития от матерей, страдающих сахарным диабетом 1 типа / И.В. Сорокина, Л.С. Куприянова // Вісник Української стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7, вип. 4 (20). – С. 291–294.
21. Сорокина И.В. Морфологические особенности тимусов умерших детей в возрасте от 1 до 6 месяцев от ВИЧ-инфицированных матерей / И.В. Сорокина, С.А. Шерстюк // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 12–15.
22. Сорокина И.В. Морфологические особенности тимуса плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией / И.В. Сорокина, Д.И. Галата // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 203–205.
23. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство для врачей: в 2-х томах. Изд. 2-е перераб. и доп. / под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. – М.: Медицина, 1989. – Т. 2. – 415 с.
24. Юрина Н.А. Особенности микро- и ультраструктуры тимуса и его реактивности в постнатальном онтогенезе / Н.А. Юрина, Л.С. Румянцева // Физиология, морфология и патология тимуса: Сб. научн. трудов. – М., 1986. – С. 4–7.
25. Ельцинская М.П. Цитопатология тимуса при экспериментальной туберкулезной инфекции / М.П. Ельцинская, В.В. Ерохин // Физиология, морфология и патология тимуса: Сб. научн. трудов. – М., 1986. – С. 51–54.
26. Влияние полипептидов тимуса и костного мозга на морфофункциональное состояние вилочковой железы крыс после стрессорного воздействия / И.И. Гринцевич, Т.К. Супиев, И.М. Воропанов и др. // Изв. АН КССР. Сер. биол. – 1988. – № 3. – С. 88–93.

О.М. Плітень

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ ТА ІСНУЮЧИХ У МАТЕРІ ХРОНІЧНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ РІЗНИХ ОРГАНІВ І СИСТЕМ НА ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТИМУСА ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО

В результаті проведеного гістологічного дослідження тимуса плодів і новонароджених, що зазнали впливу хронічної антенатальної гіпоксії, і від матерів, вагітність яких протікала на тлі хронічної інфекційної патології, виявлено, що мікроскопічні зміни тканини тимуса при дії обох чинників однотипні і виявляються акцидентальною трансформацією тимуса. Встановлено, що інфекційна патологія матері в порівнянні з хронічною антенатальною гіпоксією є більш важким ушкоджуючим чинником, що приводить до посилення акцидентальної трансформації тимуса.

Ключові слова: тимус, морфологія, плід, новонароджений, антенатальна гіпоксія, інфекційна патологія матері, акцидентальна трансформація тимуса.

О.Н. Pliten

INFLUENCE OF CHRONIC ANTENATAL HYPOXIA AND MATERNAL CHRONIC INFECTIOUS DISEASES OF VARIOUS ORGANS AND SYSTEMS ON HISTOLOGICAL FEATURES OF FETUS AND NEWBORN THYMUS

As a result of histological examination of the thymus of fetuses and newborns exposed to the influence of chronic antenatal hypoxia and from mothers, which pregnancy occur on the background of chronic infectious diseases, it was found that microscopic changes of the thymus tissue under the influence of both factors are similar and appear of accidental transformation of the thymus. It was established that maternal infectious pathology, as compared with antenatal chronic hypoxia, is more severe damaging factor resulting strengthening accidental transformation of the thymus.

Key words: thymus, morphology, fetus, newborn, antenatal hypoxias, infectious pathology of mothers, accidental transformation of thymus.

Поступила 06.04.15

УДК 616.348+616.351]-006.6-005.1

П.Д. Фомін, П.В. Іванчов, С.Г. Гичка, О.М. Андрусенко

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ
Київський медичний університет Української асоціації нетрадиційної медицини*

КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ ВАЖКОСТІ ГЕМОРАГІЇ ПРИ ГОСТРОКРОВОТОЧИВОМУ КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ

Проведено аналіз визначення ступеня важкості кишкових кровотеч у 241 хворого з гострокровоточивим колоректальним раком. Ступінь важкості крововтрати визначали за даними гемодинамічних і гематологічних показників з урахуванням клінічних проявів геморагії, виділяючи три ступені важкості крововтрати. За результатами проведеного аналізу визначено залежність ступеня важкості кровотечі від локалізації, розповсюженості, морфологічних особливостей та гістологічного типу злоякісних колоректальних пухлин. Також проведено вивчення структурного підґрунтя факторів залежності ступеня важкості крововтрати при колоректальному раку шляхом гістологічного дослідження операційного (27) і секційного (9) матеріалів.

Ключові слова: кишкова кровотеча, колоректальний рак, патоморфологічне дослідження.

Гострі кишкові кровотечі являють велику проблему в невідкладній хірургії органів черевної порожнини. Вони складають 10,8 – 18,5 % від загальної кількості гострих шлунково-кишкових кровотеч. У 8,2 – 14,8 % пацієнтів джерелом кишкової кровотечі є колоректальний рак, який у 13,5 – 52,0 % випадків стає причиною смерті від гострих кишкових кровотеч. За даними нашої клініки, пацієнти з гострокровоточивим колоректальним раком (ГКРР) складають 21,6 % у структурі кишкових кровотеч і 29,7 % у структурі ускладненого колоректального раку, і на сьогоднішній день частота товстокишкових пухлинних кровотеч не має тенденції до зменшення [1–3].

Шляхи покращення результатів лікування хворих з гострокровоточивими злоякісними пухлинами колоректальної зони полягають як у ранній діагностиці захворювання, так і у пошуку критеріїв прогнозу перебігу пухлинних кровотеч і факторів важкості геморагій [4, 5]. Важлива роль належить вивченню клініко-ендоскопічних параметрів, а також гістологічних і морфологічних факторів, що відкривають розуміння інвазивності злоякісного пухлинного росту та визначають сутність тканинно-стромальних взаємовідношень і особливостей пухлинної ангіоархитектоники, що має важливе значення для

прогнозування важкості пухлинних кишкових кровотеч [6, 7].

Метою роботи було визначити фактори залежності ступеня важкості кровотеч при злоякісних пухлинах товстої кишки.

Матеріал і методи. Об'єктом досліджень став 241 хворий на гострокровоточивий колоректальний рак, які були госпіталізовані в Київський міський центр по наданню допомоги хворим з шлунково-кишковими кровотечами за період з 2002 по 2013 р. Вік хворих коливався від 41 до 94 років. Чоловіків було 126 (52,3 %), вік – від 41 до 94 років, середній вік (66,9±11,8) років; жінок – 115 (47,7 %), вік – від 50 до 89 років, середній вік (69,0±8,4) років. Осіб похилого та старечого віку було 81,3 %.

Ступінь важкості крововтрати визначали за даними гемодинамічних і гематологічних показників з урахуванням клінічних проявів (загальний вигляд шкірних покривів, наявність ортостатичних колапсів, анамнестичні дані про частоту кривавих випорожнень), виділяючи три ступені важкості крововтрати. Дана класифікація розроблена проф. В.Д. Братусем у 2001 р. і підтверджена В.М. Сидоренком на основі паралельних досліджень рівня ОЦК.

Глибина пухлинної інвазії T1 була у 5 (2,1 %) пацієнтів, T2 – у 30 (12,4 %), T3 – у 95

© П.Д. Фомін, П.В. Іванчов, С.Г. Гичка, О.М. Андрусенко, 2015

(39,4%), T4 – у 111 (46,1%). Екзофітні форми виявлені у 129 (53,5%) хворих: війчасто-папілярний – у 106 (82,2%), поліпоподібний – у 14 (10,8%), вузловий – у 9 (7,0%). Ендофітні форми виявлені у 112 (46,5%) хворих: виразково-інфільтративний – у 57 (50,9%), дифузно-інфільтративний – у 55 (49,1%).

Гістологічний тип ГКРР визначений у 211 (87,6%) хворих. У 208 (98,6%) випадках виявлена аденокарцинома, по одному випадку (0,5%) залозисто-плоскоклітинний рак (G-3), низькодиференційована нейроендокринна карцинома (NETG-3), диморфна пухлина (високодиференційована аденокарцинома (G-1) та високодиференційована нейроендокринна карцинома (NETG-1). Серед аденокарцином: 35 (16,8%) – високодиференційована (G-1), 105 (50,5%) – помірнодиференційована (G-2), 58 (27,9%) – низькодиференційована (G-3), 10 (4,8%) – слизова (муциозна) (G-3).

Для вивчення морфологічного підґрунтя факторів залежності ступеня важкості крововтрати при ГКРР нами було досліджено 36 випадків тканинних матеріалів (операційного – 27, секційного – 9).

Операційний матеріал досліджувався макроскопічно, а потім з пухлини та перифокальних ділянок вирізали шматочки тканини, які фіксували в 10%-вому нейтральному формаліні. В подальшому матеріал проводився по спиртах і заливався в парафінові блоки, з яких готувались парафінові зрізи товщиною 6–8 мкм. Отримані гістологічні препарати забарвлювались гематоксиліном і еозином. Використано також гістохімічні методики: компоненти сполучної тканини вивчали за допомогою забарвлення препаратів толуїдиновим синім і за методикою Пікро-Малорі.

Результати та їх обговорення. Помірний ступінь важкості геморагії визначено у 99 (41,1%) пацієнтів, середній – у 49 (20,3%), важкий – у 93 (38,6%). Співвідношення ступеня важкості кровотечі: помірний/середній/важкий – 1,0/0,5/0,9.

Проаналізувавши залежність ступеня важкості кровотечі від локалізації ГКРР, встановили, що при локалізації пухлини в правій половині ободової кишки важкі кровотечі спостерігалися в 36 (62,1%) випадках, середнього ступеня – в 9 (15,5%), помірною – в 13 (22,4%). При локалізації пухлинного ураження в лівій половині ободової кишки важкі кровотечі спостерігалися в 27 (31,8%)

випадках, середнього ступеня – у 18 (21,2%), помірною – в 40 (47,0%). При ураженні прямої кишки важкі кровотечі визначено в 27 (29,4%) випадках, середнього ступеня – в 21 (22,8%), помірною – в 44 (47,8%).

Отже, більшість важких кровотеч (62,1%) спостерігалася при локалізації ГКРР в правій половині ободової кишки, а в лівій половині ободової кишки та в прямій кишці більше кровотеч помірною ступеня важкості – 47,0 та 47,8% відповідно.

Таким чином, ГКРР правої половини ободової кишки зустрічався рідше порівняно з лівою – 58 (40,6%) випадків проти 85 (59,4%), однак в абсолютному значенні частота важких кровотеч при пухлинному ураженні правої половини ободової кишки була вищою у 2 рази по відношенню до злоякісного пухлинного ураження лівої половини ободової кишки та у 2,1 рази по відношенню до злоякісних пухлин прямої кишки.

Аналіз залежності ступеня важкості кровотечі від глибини пухлинної інвазії показав, що з інвазією T1 було 5 (2,1%) хворих, T2 – 30 (12,4%), T3 – 95 (39,4%), T4 – 111 (46,1%). При цьому кількість хворих з кровотечею помірною ступеня важкості прогресивно зменшувалася зі збільшенням глибини пухлинної інвазії і становила при T1 5 (100%), T2 – 28 (93,3%), T3 – 33 (34,7%), T4 – 33 (29,7%). У протипагу цьому важких кровотеч не відмічено взагалі у хворих з ГКРР із глибиною інвазії T1 та T2. У пацієнтів з глибиною інвазії T3 кровотечі важкого ступеня визначено у 41 (43,2%), а T4 у 52 (48,6%) хворих. Загалом із 206 хворих з глибиною інвазії T3–T4 кровотечі середнього та важкого ступеня мали місце у 140 (68,0%) пацієнтів, складаючи 58,1% від усіх хворих з ГКРР.

Отже, при збільшенні глибини інвазії ракової пухлини зростає і кількість кишкових кровотеч середнього і важкого ступенів.

Аналіз залежності ступеня важкості кровотечі від морфологічного типу карцином товстої кишки показав, що серед екзофітних форм ГКРР помірний ступінь кровотечі зустрічався в більшості випадків – у 54,3% хворих, а кровотечі середнього та важкого ступенів – у 16,3 та 29,4% відповідно. В протипагу серед ендофітних форм ГКРР майже половину випадків складають кровотечі важкого ступеня – 49,1%, кровотечі помірною та середнього ступеня – 25,9 та 25,0% випадків відповідно.

Таким чином, кровотечі важкого ступеня у 1,7 раза визначалися частіше при ендofітних формах у порівнянні з екзофітними. При цьому кровотечі середнього і важкого ступенів визначалися у 67,3 % із 55 хворих з дифузно-інфільтративною формою та у 80,7 % із 57 хворих з виразково-інфільтративною формою, що є вищим у 2,1 та 4,2 рази у порівнянні з частотою кровотеч помірною ступеня відповідно до вказаних груп ендofітних форм ГКРР.

Проведено аналіз залежності ступеня важкості кишкової кровотечі від гістологічного типу ГКРР. У 36 пацієнтів з високодиференційованими пухлинами (G-1) кровотечі помірною ступеня спостерігалися в 19 (52,8 %) випадках, середнього – в 11 (30,5 %), важкого – в 6 (16,7 %). Серед 105 хворих з діагностованими карциномами помірною ступеня диференціювання (G-2) кровотечі помірною ступеня спостерігались у 54 (51,4 %), середнього – у 22 (21,0 %), важкого ступеня – у 29 (27,6 %). Низькодиференційовані пухлини (G-3) виявлено у 70 пацієнтів, серед яких з кровотечами помірною ступеня – 13 (18,6 %), середнього – 11 (15,7 %), важкого ступеня – 46 (65,7 %).

Із представлених даних видно, що частота кровотеч помірною ступеня при високодиференційованих карциномах (G-1) перевищує частоту кровотеч середнього ступеня в 1,7 раза, а кровотеч важкого ступеня – у 3,2 раза. При злоякісних пухлинах помірною ступеня диференціювання (G-2) частота кровотеч помірною ступеня перевищує частоту кровотеч середнього ступеня у 2,4 раза, а важкого – в 1,9 раза. При низькодиференційованих пухлинах (G-3), навпаки, частота важких кровотеч перевищує частоту середніх і помірних кровотеч у 4,2 та 3,5 рази відповідно.

Таким чином, із зниженням показника диференціювання колоректальних злоякісних пухлин частота важких кровотеч зростає. Загалом у групі хворих з карциномами низького ступеня диференціювання (G-3) кількість хворих з середніми та важкими кровотечами становить 81,4 % (57 випадків із 70).

Для вивчення морфологічного підґрунтя факторів залежності ступеня важкості крововтрати при ГКРР нами було досліджено 36 випадків операційного (27) і секційного (9) матеріалу.

Низькодиференційована карцинома характеризувалася наявністю виразкової поверхні з боку просвіту і проростанням пух-

лини в стінку кишки, ближче до виразкової поверхні спостерігалось вростання пухлини в стінки вен з деструкцією їх стінок. Глибше пухлина вросла в періартеріальні зони, стінки артерій, як правило, не пошкоджувались, однак більш тонкі стінки вен частково зазнавали деструкції. Для цих пухлин притаманні розповсюджені некрози як з боку поверхні, так і в глибині стінки. Утворювалася суцільна поверхня виразкування (некроз) з деструкцією стінок судин, крововиливами, тромбозом просвіту частини вен і артерій. При дифузно-інфільтративних формах утворювались масивні центральні некрози в пухлині з подальшим формуванням глибокої виразки. В ділянках dna і стінок виразки знаходились пошкоджені кровоносні судини як невеликого, так і більш крупного калібру, що зумовлювало виникнення важких кровотеч (рис. 1).

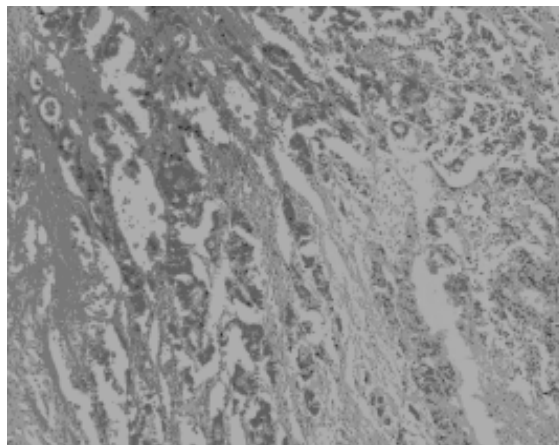


Рис. 1. Дифузний ріст пухлини з деструкцією кровоносних судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином, x100

Наявність низькодиференційованих аденокарцином часто зумовлює розвиток ускладнень в ділянці росту пухлини, наприклад, абсцедування, підвищує вірогідність пошкодження стінок кровоносних судин внаслідок літичної дії ферментів, які виділяються гранулоцитами. В тканинах утворюються крововиливи, хоча кров у просвітах судин часто перебуває в рідкому стані (рис. 2). Пошкоджуються в тому числі і досить крупні судини, зумовлюючи важкі кровотечі. В самій пухлині спостерігався ангиогенез з утворенням атипичних кровоносних судин, які мали переважно синусоїдальну форму і тонкі стінки.

Пухлина росте, розпушуючи сполучну тканину, викликаючи набряк, повнокров'я судин, мукоїдний набряк стінок. Периваску-

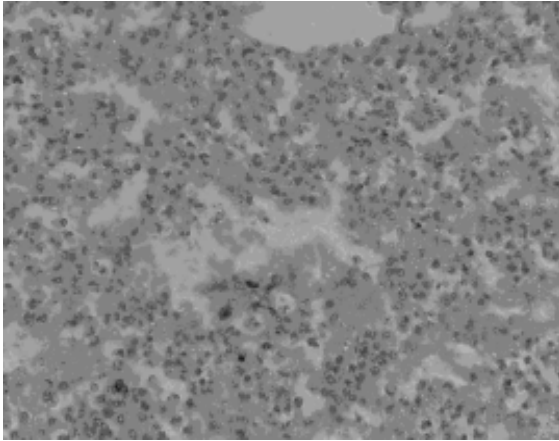


Рис. 2. Деструкція кровоносних судин в ділянці абсцесу. Забарвлення гематоксилином і еозином, x400

лярно виявлялась велика кількість дегранулюючих тучних клітин, які, виділяючи гепарин, сприяли незгортанню крові в просвіті судин. Не виключено, що гепариноподібні речовини виділялись і пухлинними клітинами. При зниженні ступеня диференціювання спостерігається посилений ангиогенез навіть в зоні пухлини з боку просвіту кишки. Поряд з ростом пухлини, утворювались поля грануляційної тканини, багаті на судини. Причому навіть в зоні некрозу кров у більшості судин не згорталась або спостерігалось часткове утворення тромботичних мас (тромбоемболів) у рідкій крові навіть при явному пошкодженні стінки судини (рис. 3).

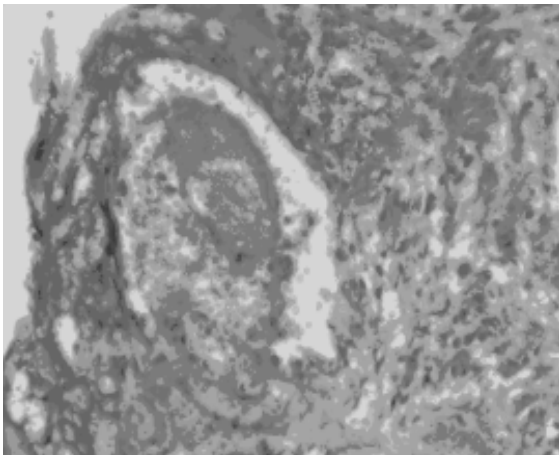


Рис. 3. Фібринові маси і рідка кров у просвіті пошкодженої судини в зоні некрозу. Забарвлення гематоксилином і еозином, x400

При рості пухлини в безпосередньому контакті з кровоносними судинами можлива їх деструкція. Місцем кровотечі можуть бути або невелика ділянка кишкової поверхні пухлини, як правило, на ділянці некрозу, або вся поверхня пухлини, що зазнала некрозу і

відповідно деструкції стінок судин. Однак поверхневі некрози пухлини були асоційовані, як правило, з деструкцією стінок судин невеликого калібру, тому кровотеча була незначною або помірно вираженою. В самій пухлині в глибині теж можуть виникати некрози. Однак при цьому відбуваються деструкція стінок дрібних судин і крововиливи, незначні за об'ємом. Низькодиференційовані пухлини сприяють розпушуванню тканин стінки кишки, проникненню мікроорганізмів, розвитку некрозів і гнійного запалення – тим факторам, що зумовлюють пошкодження більш крупних судин і, відповідно, сприяють розвитку важких кровотеч. Вірогідність пошкодження стінок крупних кровоносних судин зростає при більш глибокому проростанні стінки кишки.

В запальних інфільтратах виявлялась велика кількість еозинофілів (рис. 4), а периваскулярно – велика кількість дегранулюючих тучних клітин. В кровоносних судинах в оточенні запального інфільтрату і пухлинних комплексів спостерігалась рідка кров. Відмічалась запальна інфільтрація перифокальних ділянок.

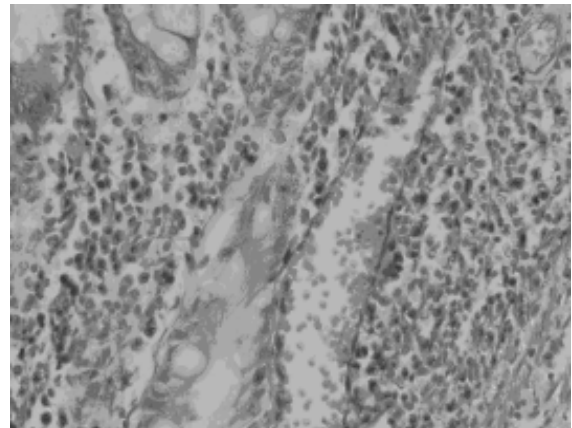


Рис. 4. Периваскулярний запальний інфільтрат з великою кількістю еозинофілів. Забарвлення гематоксилином і еозином, x400

Безпосередні контакти пухлинних комплексів з кровоносними судинами не приводили навіть до феномену агрегації, не говорячи про тромбоз (рис. 5). Помірнодиференційовані аденокарциноми характеризувались проростанням стінки кишки і вростанням пухлини в параректальну клітковину. Внаслідок некрозу пухлини з боку просвіту спостерігалось виразкування поверхні. В цій ділянці визначались як тромбовані судини, так і судини з наявністю рідкої крові у просвіті. Вени зазнавали дилатації в зоні росту пухлини, включаючи ділянки, близькі

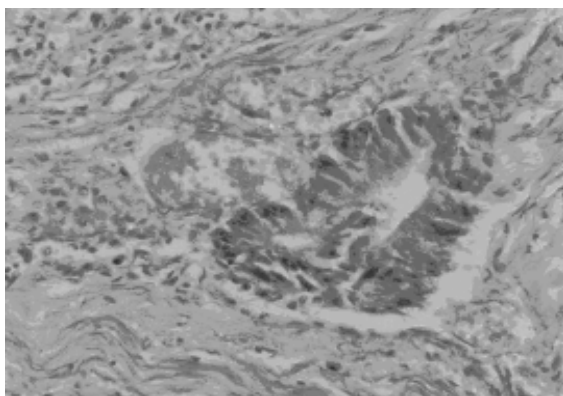


Рис. 5. Рідка кров в просвіті судин, які безпосередньо пошкоджені раковими комплексами. Забарвлення гематоксилином і еозином, x400

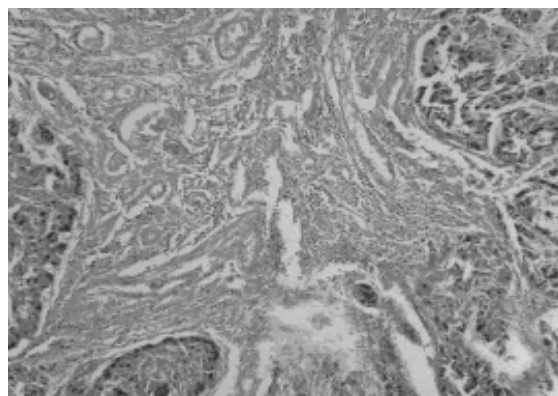


Рис. 6. Відтиснення пухлиною кровоносних судин. Забарвлення гематоксилином і еозином, x100

до просвіту кишки, що, очевидно, пов'язано з утрудненням відтоку крові в колекторні судини, тобто в тканинах створювалась певна гіпертензія.

Некроз пухлини спостерігався виключно з боку просвіту і був практично відсутнім в товщі стінки, яка інфільтрувалась пухлиною. В цих ділянках пухлина росла переважно по ходу лімфатичних колекторів як периартеріально, так і по ходу вен, не пошкоджуючи при цьому стінок судин. Навіть при безпосередньому контакті пухлинних комплексів з кровоносною судиною стінка останньої не пошкоджувалась. Пошкодження, вірогідно, більш пов'язані з запальною інфільтрацією.

При наявності високодиференційованої аденокарциноми з боку поверхні пухлини спостерігались некрози більш коагуляційного типу з деструкцією дрібних судин і формуванням крововиливів. У глибині стінки відмічався як інфільтративний вогнищевий ріст, так і ознаки експансивного росту – кровоносні судини відтіснялись пухлиною і знаходились перифокально, тому не зазнавали деструкції при некрозах пухлини.

Некрози в глибині пухлини були не виражені. При високодиференційованій аденокарциномі спостерігався ріст пухлини не дифузний, а, як правило, множинно-вогнищевий.

Спостерігалось відносно збереження гістоархітекτονіки стінки кишки (рис. 6), при цьому кровоносні судини не проростали пухлинними комплексами, а відтіснялися, що зменшувало вірогідність виникнення важких кровотеч.

Висновки

1. Гострокровоточивий рак правої половини ободової кишки зустрічається рідше, ніж

лівої половини, однак в абсолютному значенні частота важких кровотеч при пухлинному ураженні правої половини ободової кишки є вищою в 2 рази по відношенню до злоякісного пухлинного ураження лівої половини ободової кишки та у 2,1 раза по відношенню до злоякісних пухлин прямої кишки.

2. При збільшенні глибини інвазії ракової пухлини зростає і кількість кишкових кровотеч середнього та важкого ступенів, досягаючи 68,0 % при глибині пухлинної інвазії T3–T4.

3. Кишкові кровотечі важкого ступеня визначаються в 1,7 раза частіше при ендofітних формах у порівнянні з екзофітними, причому частота кровотеч середнього та важкого ступенів при дифузно-інфільтративних і виразково-інфільтративних формах вища у 2,1 та 4,2 рази у порівнянні з частотою кровотеч помірнього ступеня відповідно до вказаних груп ендofітних форм гострокровоточивого колоректального раку.

4. Із зниженням ступеня диференціювання колоректальних злоякісних пухлин частота важких кровотеч зростає – у групі хворих з карциномами низького ступеня диференціювання (G-3) кровотечі середнього та важкого ступенів зустрічаються в 81,4 % випадків.

5. Розвиток кишкових кровотеч при карциномах товстої кишки пов'язаний з некрозом пухлини, пошкодженням стінок кровоносних судин раковими комплексами та запальним інфільтратом; процес пошкодження кровоносних судин більш виражений при низькодиференційованих аденокарциномах з інфільтративно-виразковою формою росту.

6. В зоні росту пухлини в тканинах значно зростає концентрація протизгортальних факторів (фактори тучних клітин, еозинофілів,

власне ракових клітин), що зумовлює наявність рідкої крові в просвіті судин, навіть в умовах пошкодження, що сприяє незгортанню крові і розвитку тривалої кровотечі.

Література

1. *Денисенко В.Л.* Осложнения колоректального рака: проблемы и перспективы / В.Л. Денисенко, Ю.М. Гаин // *Новости хирургии.* – 2011. – № 1. – С. 103–111.
2. *Циммерман Я.С.* Колоректальный рак: современное состояние проблемы / Я. С. Циммерман // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2012. – № 4. – С. 5–16.
3. *Compton C.C.* Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features / C.C. Compton // *Mod. Pathol.* – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 376–388.
4. *Gaddam S.* Endoscopic tumor diagnosis and treatment / S. Gaddam, S.A. Edmundowicz // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. – Vol. 78, № 3. – P. 421–427.
5. Management of bleeding GI tumors / S.J. Heller, J.L. Tokar, M.T. Nguyen, et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – Vol. 72, № 4. – P. 817–824.
6. *Русин В.І.* Морфологічні особливості злоякісних колоректальних пухлин / В.І. Русин, А.В. Сочка // *Наук. вісник Ужгород. ун-ту. Сер. Медицина.* – 2013. – № 2. – С. 82–86.
7. *Сочка А.В.* Ендоскопічна діагностика та лікування кровотеч із нижніх відділів травного тракту / А.В. Сочка // *Харк. хірург. школа.* – 2012. – № 1. – С. 140–142.

П.Д. Фомин, П.В. Иванчов, С.Г. Гичка, А.Н. Андрусенко

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ГЕМОРРАГИИ ПРИ ОСТРОКРОВОТОЧАЩЕМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Проведен анализ степени тяжести кишечных кровотечений у 241 больного с острокровоточащим колоректальным раком. Степень тяжести кровопотери определяли по данным гемодинамических и гематологических показателей с учетом клинических проявлений геморрагии, выделяя три степени тяжести кровопотери. По результатам проведенного анализа определена зависимость степени тяжести кровотечения от локализации, распространенности, морфологических особенностей и гистологического типа злокачественных колоректальных опухолей. Также проведено изучение структурной основы факторов зависимости степени тяжести кровопотери при колоректальном раке путем исследования операционного (27) и секционного (9) материалов.

Ключевые слова: кишечное кровотечение, колоректальный рак, патоморфологическое исследование.

P.D. Fomin, P.V. Ivanchov, S.G. Gichka, O.M. Andrusenko

CLINICO-PATHOMORPHOLOGIC FACTORS OF GRAVITIES OF A HEMORRHAGE AT ACUTE BLEEDING COLORECTAL CANCER

An analysis of the severity of intestinal bleeding in 241 patients with acute bleeding colorectal cancer. The severity of blood loss was determined according to hemodynamic and hematological parameters with the clinical manifestations of hemorrhage, highlighting three degrees of severity of blood loss. According to the results of the analysis, the dependence of the severity of bleeding on the location, distribution, morphological features and histological type of malignant colorectal tumors. Also studied the morphological basis of factors depending on the severity of blood loss in colorectal cancer, by examining the operational (27) and section (9) materials.

Key words: intestinal bleeding, colorectal cancer, pathomorphologic research.

Поступила 17.04.15

УДК 616.343-018.75:577.114.7:617.55-002:[616-089.844:615.361].001.5

К.В. Шепітько

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ДОСЛІДЖЕННЯ СТУПЕНЯ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ЛЕКТИНІВ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПОРОЖНЬОЇ КИШКИ В НОРМІ І ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ НА ТЛІ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ ОЧЕРЕВИНИ

На 140 статевозрілих щурах-самцях проведено експериментальне дослідження порожньої кишки. Зондування слизової оболонки порожньої кишки комплексом лектинів показало, що галактозоспецифічні лектини виявляли сильний і різкий ступінь зв'язування в ентероцитах ворсинок, у той час як в ентероцитах крипт – слабкий ступінь зв'язування. Сіалоспецифічні лектини мали сильний і різкий ступінь зв'язування як в ентероцитах ворсинок, так і крипт. Фукозоспецифічний лектин проявляв сильний ступінь зв'язування тільки з ентероцитами крипт, а манозоспецифічний лектин – з ентероцитами ворсинок. Сильний і різкий ступінь зв'язування визначався при введенні кріоконсервованої плаценти на 7-му добу, а при моделюванні гострого асептичного запалення очеревини – на 14-ту добу. При введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини виявлявся сильний ступінь зв'язування на 7-му–14-ту добу.

Ключові слова: порожня кишка, лектини, кріоконсервована плацента, запалення.

Резистентність порожньої кишки залежить від збереження цілісності епітеліального покриву, що досягається завдяки фізіологічній регенерації і виробленню слизу клітинами і залозами, що продукують слизовий секрет у ворсинках і криптах [1–7].

Для виявлення фізіологічної регенерації та слиноутворення застосовують лектини, які за рахунок специфічних реакцій з різноманітними вуглеводними рецепторами, розташованими на поверхні клітин, дозволяють деталізувати морфофункціональні зміни в стінці порожньої кишки у щурів в умовах експерименту [8].

Останніми роками набули актуальності методи корекції запальних процесів шляхом введення в організм препаратів біологічного походження, а саме кріоконсервованої плаценти, яка є сильним імуномодулятором і тканинним протектором, що містить велику кількість біологічно активних речовини [9, 10].

Метою роботи було встановлення змін вуглеводної специфічності клітинних поверхонь структурних компонентів стінки порожньої кишки після введення кріоконсервованої пла-

центи на тлі гострого запалення очеревини та у інтактних щурів.

Матеріал і методи. Досліджували стінки порожньої кишки, вилучені від 140 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар. Експеримент був проведений згідно з «Правилами використання лабораторних експериментальних тварин» (2006, додаток 4) та Гельсінською декларацією про гуманне відношення до тварин. Тварин було розподілено на чотири групи: 1-ша група – інтактні тварини (5 особин), 2-га – 45 тварин, яким одноразово підшкірно була введена кріоконсервована плацента (медичний імунобіологічний препарат «Платекс-плацентарний», сертифікат про державну реєстрацію № 73408-30020000 від 09.07.08); 3-тя – 45 тварин, яким внутрішньоочеревинно одноразово вводили 5мг λ-карагінену (Sigma, США) в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду на одну тварину, що викликав гостре асептичне запалення очеревини, та 4-та – 45 тварин, яким на тлі гострого асептичного запалення очеревини, викликаного внутрішньоочеревинним введенням λ-карагінену, одноразово підшкірно була введена кріоконсервована плацента (медичний

© К.В. Шепітько, 2015

імунобіологічний препарат «Платекс-плацентарний»). Тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталового наркозу. Фрагменти порожньої кишки занурювали в парафін за загальноприйнятою методикою, виготовляли з них гістологічні зрізи та спостерігали за лектинохімічними реакціями.

За допомогою підбраної панелі лектинів визначали вуглеводні детермінанти клітинних поверхонь стінки порожньої кишки на різних термінах експерименту – коли порушення структури (за даними гістологічного, електронікроскопічного і морфометричного досліджень) є найбільш вираженими (1-ша, 7-ма та 14-та доба експерименту), табл. 1.

Таблиця 1. Спектр лектинів для вивчення структурних компонентів порожньої кишки

Лектин	Скорочена назва	Джерело отримання	Вуглеводна специфічність
Виноградного слимака	HPA	<i>Helix pomatia</i>	α GalNAc
Арахісу	PNA	<i>Arachis hypogaea</i>	β Gal
Насіння сої	SBA	<i>Glycine max</i>	α GalNAc
Ікри окуня	PFA	<i>Laburnum anagyroides</i>	α LFuc
Сочевиці	LCA	<i>Lens culinaris</i>	α Man
Бузини чорної	SNA	<i>Sambucus nigra</i>	α NeuNAc
Зародків пшениці	WGA	<i>Triticum vulgare</i>	β GlcNAc > α NeuNAc

Примітка. GalNAc – N-ацетил-галактозамін; Gal – галактоза; Glc – глюкоза; Fuc – фукоза; Man – маноза; NeuNAc – N-ацетилнейрамінова (сіалова) кислота; GlcNAc – N-ацетил-глюкозамін.

Інтенсивність лектиногістохімічної реакції визначали в залежності від кольору (від світло- до темно-коричневого). Інтенсивність забарвлення оцінювали напівкількісним методом за наступними критеріями: 0 балів – відсутність реакції, 1 бал – слаба реакція, 2 бали – помірна реакція, 3 бали – сильна реакція, 4 бали – різка реакція.

Використовували мікроскоп BIOREX-3 з цифровою мікрофотонасадкою фірми DCM-900.

Результати та їх обговорення. Дослідження ступеня зв'язування (маркування) галактозоспецифічного лектину HPA з рецепторами клітин кишкових ворсинок і крипт (ентероцити, келихоподібні клітини, клітини Панета) порожньої кишки показало, що реакція зв'язування в 1-й групі тварин (інтактні) була на рівні 100 %, окрім ентоцитів з облямівкою (0 %), табл. 2.

У тварин 2-ї групи на 1-шу добу реакція зв'язування лектину в ворсинках виявлена тільки в ентоцитах з облямівкою на рівні 75 %, а в криптах реакція зв'язування не виявлена. На 7-му добу виявлено різку ре-

акцію в ентоцитах ворсинок і сильну в келихоподібних клітинах на рівні 75 %, у крипті виявлено різку реакцію з боку келихоподібних клітин і клітин Панета 100 %. На 14-ту добу виявлено закономірність, характерну для 7-ї доби дослідження.

Аналіз ступеня зв'язування ворсинок і крипт у тварин 3-ї групи показав, що на 1-шу добу він знаходився на рівні 0 %. На 7-му добу у клітин, що розташовані у ворсинці, ступінь зв'язування знаходився на рівні 75 %, а в крипті реакція зв'язування була відсутня. На 14-ту добу клітини, розташовані у ворсинці, відреагували помірною реакцією зв'язування, у крипті виявлено закономірність, що характерна для 7-ї доби дослідження.

У тварин 4-ї групи на 1-шу добу ступінь зв'язування лектину HPA з глікокон'югатами на поверхні ентоцитів з облямівкою у ворсинці був на рівні 50 %, а в крипті не був установлений. На 7-му добу в ворсинці ступінь зв'язування в клітинах знаходився в межах 100 %, у криптах ентоцити без облямівки не забарвилися, а келихоподібні клітини і клітини Панета забарвилися на 100 %. На 14-ту добу ступінь зв'язування у ворсинках показав, що експресія в ентоцитах з облямівкою і в келихоподібних клітинах склала 100 %. На цей термін в крипті ступінь забарвлення ентоцитів без облямівки склав 0 %, а келихоподібних клітин і клітин Панета – на 100 %.

Аналіз ступеня зв'язування галактозоспецифічного лектину PNA в групі інтактних тварин показав помірну реакцію в ентоцитах з облямівкою у ворсинці і слабку реакцію в ентоцитах без облямівки в крипті (табл. 2).

У тварин 2-ї групи виявлено помірну реакцію ентоцитів з облямівкою на 1-шу добу на рівні 50 % і підвищення ступеня зв'язування на 25 % у келихоподібних клітинах,

Таблиця 2. Ступінь зв'язування галактозоспецифічних лектинів

Лектин	Експеримент	Доба	Ворсинка		Крипта			
			ентероцит з облямівкою	келихоподібні клітини	ентероцит без облямівки	келихоподібні клітини	клітини Панета	
HRA	Інтакт		4	4	0	4	4	
	Плацента	1-ша	3	0	0	0	0	
		7-ма	4	3	0	4	4	
		14-та	4	3	0	4	4	
	Запалення	1-ша	0	0	0	0	0	
		7-ма	3	3	0	0	0	
		14-та	2	2	0	0	0	
	Запалення+ плацента	1-ша	2	0	0	0	0	
		7-ма	4	4	0	4	4	
		14-та	4	4	0	4	4	
	PNA	Інтакт		2	0	1	0	0
		Плацента	1-ша	2	0	0	3	0
7-ма			3	0	0	0	0	
14-та			3	0	0	0	0	
Запалення		1-ша	0	0	0	0	4	
		7-ма	0	0	0	3	4	
		14-та	4	0	0	0	0	
Запалення+ плацента		1-ша	4	0	1	0	0	
		7-ма	2	0	0	0	0	
		14-та	2	4	0	0	0	
SBA		Інтакт		2	3	0	3	0
		Плацента	1-ша	4	4	0	4	4
	7-ма		2	3	2	3	3	
	14-та		2	3	2	3	3	
	Запалення	1-ша	4	4	0	0	0	
		7-ма	3	4	1	0	0	
		14-та	0	0	0	0	0	
	Запалення+ плацента	1-ша	2	3	0	4	0	
		7-ма	3	3	1	3	3	
		14-та	4	4	0	4	4	

що розташовані в крипті. На 7-му–14-ту добу сильну реакцію проявили ентероцити з облямівкою – на рівні 75 %. Всі інші клітини два останні терміни дослідження не вступали в реакцію з даним лектином.

У тварин 3-ї групи на реакцію зв'язування відреагували два типи клітин, розташовані в крипті. На 1-шу добу різку реакцію виявили клітини Панета – 100 %. На 7-му добу проявили реакцію зв'язування келихоподібні клітини на 75 % і клітини Панета на 100 %. Реакцію зв'язування на рівні 100 % проявили ентероцити з облямівкою у ворсинці.

У тварин 4-ї групи на 1-шу добу дослідження ступінь зв'язування даного лектину з ентероцитами у ворсинках складав 100 і 25 %

з ентероцитами, розташованими в крипті. На 7-му добу ентероцити з облямівкою виявили помірну реакцію, яка склала 25 %. На 14-ту добу виявлено помірну і сильну реакцію в ентероцитах без облямівки і келихоподібних клітинах. В крипті реакція зв'язування не відбулася (табл. 2).

Аналіз ступеня зв'язування галактозоспецифічного лектину SBA в групі інтактних тварин виявив помірну реакцію ентероцитів з облямівкою – 50 %, і сильну з келихоподібними клітинами – 75 % у ворсинці, з таким же відсотком прореагували келихоподібні клітини в крипті (табл. 2).

У тварин 2-ї групи на 1-шу добу виявлено різку реакцію ентероцитів, келихоподібних

клітин у ворсинках і келихоподібних клітин з клітинами Панета в криптах на рівні 100 %. На 7-му–14-ту добу ступінь зв'язування ентероцитів з облямівкою знаходився на рівні 50 %, келихоподібних клітин – на рівні 75 % у ворсинці. В крипті ентероцити без облямівки прореагували на 50 %, а келихоподібні клітини і клітини Панета на 75 %.

У тварин 3-ї групи на 1-шу добу клітини, що розташовані у ворсинках, прореагували на 100 %, а розташовані в криптах реакцію зв'язування не виявили. На 7-му добу у ворсинці ентероцити з облямівкою забарвилися на 75 %, келихоподібні клітини – на 100 %, у крипті виявили слабку експресію до цього лектину тільки ентероцити без облямівки. На 14-ту добу не виявлено реакцію забарвлення у ворсинках і криптах.

При зондуванні слизової оболонки у тварин 4-ї групи на 1-шу добу дослідження забарвлення відбулося в ентероцитах з облямівкою на 50 %, келихоподібних клітин – на 75 %. В крипті на цей термін ентероцити без облямівки з клітинами Панета не забарвилися, а келихоподібні клітини проявили різку реакцію – на 100 %. На 7-му добу всі клітини системи ворсинка–крипта забарвилися на

75 %, окрім ентероцитів без облямівки, ступінь їх забарвлення склав 25 %. На 14-ту добу ступінь забарвлення у ворсинках становив 100 %, у крипті ентероцити без облямівки не прореагували на лектин, а сильну реакцію зв'язування виявили тільки келихоподібні клітини з клітинами Панета (табл. 2).

При зондуванні слизової оболонки порожньої кишки фукозоспецифічним лектином PFA в інтактній групі тварин виявлено наступні зміни: у ворсинці реакція зв'язування ентероцитів з облямівкою і келихоподібних клітин дорівнювала 50 %. У крипті реакція зв'язування з клітинами не відбулася (табл. 3).

У тварин 2-ї групи на 1-шу добу реакція зв'язування фукозоспецифічним лектином PFA з ентероцитами у ворсинці була помірною – 50 %, у крипті ентероцити без облямівки виявили слабку реакцію, келихоподібні клітини забарвилися на 75 %, клітини Панета – на 75 %. На 7-му добу ентероцити і келихоподібні клітини забарвилися на 75 %, а клітини в крипті не забарвилися, аналогічну картину спостерігали на 14-ту добу дослідження, але ступінь забарвлення зменшився до 25 %.

У тварин 3-ї групи на 1-шу добу дослідження ентероцити у ворсинці проявили слаб-

Таблиця 3. Ступінь зв'язування фукозо- і манозоспецифічних лектинів

Лектин	Експеримент	Доба	Ворсинка		Крипта			
			ентероцит з облямівкою	келихоподібні клітини	ентероцит без облямівки	келихоподібні клітини	клітини Панета	
PFA	Інтакт		2	2	0	0	0	
		Плацента	1-ша	2	0	1	3	3
			7-ма	0	3	0	0	0
	14-та		0	2	0	0	0	
	Запалення	1-ша	2	0	0	0	0	
		7-ма	2	0	0	3	0	
		14-та	4	4	0	3	0	
	Запалення+ плацента	1-ша	4	0	0	0	0	
		7-ма	3	0	0	2	0	
		14-та	3	0	0	3	0	
	LCA	Інтакт		4	0	0	0	0
			Плацента	1-ша	3	0	0	0
7-ма				4	3	0	0	0
14-та		4		3	0	0	0	
Запалення		1-ша	0	0	0	0	0	
		7-ма	0	0	0	0	0	
		14-та	0	4	0	0	0	
Запалення+ плацента		1-ша	4	0	0	0	0	
		7-ма	4	0	0	0	0	
		14-та	3	2	1	2	3	

ку реакцію, а келихоподібні клітини не відреагували на лектин арахісу. В крипті не виявлено реакцію зв'язування з лектином арахісу. На 7-му добу в ворсинці виявлена слабка реакція забарвлення тільки ентероцитів з обляміркою на 50 %, у крипті ступінь зв'язування виявили келихоподібні клітини на рівні 75 %, усі інші клітини не вступили в реакцію зв'язування. З 14-ї доби ступінь зв'язування клітин у ворсинках встановлений на рівні 100 %, у крипті виявлено характерну для 7-ї доби картину.

У тварин 4-ї групи на 1-шу добу тільки ентероцити у ворсинці проявили реакцію забарвлення на 100 %, усі інші клітини в слизовій оболонці порожньої кишки не виявили реакцію зв'язування. З 7-ї доби реакція забарвлення знизилася на 25 % в ентероцитах з обляміркою, в крипті келихоподібні клітини прореагували на рівні 50 %. На 14-ту добу в ворсинці залишалась аналогічна виявленій на 7-му добу картина, а в крипті ступінь забарвлення келихоподібних клітин збільшився на 25 %.

В процесі дослідження ступеня зв'язування манозоспецифічного лектину LCA з рецепторами клітин кишкових ворсинок і крипт слизової оболонки порожньої кишки було встановлено, що реакція забарвлення у тварин 1-ї групи була неоднаковою. Так, ентероцити у ворсинках забарвилися на 100 %, усі інші клітини у слизовій оболонці не виявили зв'язування з лектином сочевиці (табл. 3).

У тварин 2-ї групи на 1-шу добу дослідження тільки в ентероцитах з обляміркою виявлено сильну експресію з лектином α Man. Усі інші клітини на 1-шу добу не виявили реакції зв'язування. На 7-му–14-ту добу у ворсинці виявлено різку реакцію в ентероцитах з обляміркою і сильну в келихоподібних клітинах, у крипті зберігалася закономірність, виявлена на 1-шу–7-му добу дослідження.

У тварин 3-ї групи лектин LCA зв'язувався тільки з келихоподібними клітинами у ворсинках на 14-ту добу (табл. 3).

У тварин 4-ї групи на 1-шу–7-му добу дослідження у ворсинках реакція зв'язування була виявлена тільки з ентероцитами з обляміркою на рівні 100 %. На 14-ту добу ступінь зв'язування у ворсинці з ентероцитами без облямірки знизився на 25 %, з келихоподібними клітинами підвищився на 50 %. У крипті відбулися наступні зміни: ступінь зв'язування ентероцитів без обля-

мівки з лектином дорівнював 25 %, келихоподібних клітин – 50 %, і клітини Панета мали сильний ступінь зв'язування з лектином сочевиці (табл. 3).

Результати дослідження ступеня зв'язування сіалоспецифічного лектину SNA з рецепторами клітин ворсинок і крипт порожньої кишки інтактної групи тварин наведені в табл. 4.

У тварин 2-ї групи ступінь зв'язування цього лектину з клітинами був різної інтенсивності. Так, на 1-шу добу в ворсинках з ентероцитами і келихоподібними клітинами він знаходився на рівні 75 %, а клітин, що розташовані в крипті, на 25 % менше. З 7-ї по 14-ту добу всі клітини системи ворсинка–крипта мали ступінь зв'язування 75 %.

У тварин 3-ї групи на 1-шу добу дослідження ступінь зв'язування клітин з лектином у ворсинках був на рівні 75 %, а в криптах тільки келихоподібні клітини мали такий же ступінь реакції на лектин. На 7-му добу в ворсинці ентероцити з обляміркою забарвилися на 75 %, келихоподібні клітини – на 100 %, в крипті ентероцити без облямірки мали помірний ступінь забарвлення, келихоподібні клітини проявляли сильну реакцію забарвлення, в клітинах Панета реакція була відсутня. На 14-ту добу всі показники залишилися незмінними, окрім келихоподібних клітин – ступінь їх забарвлення знизився на 25 %, і на 25 % знизився ступінь зв'язування з ентероцитами без облямірки в крипті (табл. 4).

Аналіз забарвлення ворсинок і крипт тварин 4-ї групи показав, що на 1-шу добу дослідження ступінь зв'язування з лектином був на рівні 75 % тільки в клітинах ворсинки. На 7-му добу ентероцити і келихоподібні клітини у ворсинках мали ступінь зв'язування, характерний для 1-ї доби, у крипті келихоподібні клітини виявили реакцію на рівні 75 %, клітини Панета прореагували на 25 %. На 14-ту добу в ворсинці ентероцити забарвилися на 100 %, келихоподібні клітини – на 75 %, а в крипті сильний ступінь забарвлення виявлений тільки в келихоподібних клітинах.

Аналіз інтенсивності забарвлення клітин слизової оболонки порожньої кишки сіалоспецифічним лектином WGA показав, що в інтактній групі тварин у ворсинці ступінь забарвлення клітин складав 100 %, у крипті аналогічний ступінь забарвлення виявили тільки келихоподібні клітини (табл. 4).

У тварин 2-ї групи ступінь зв'язування цього лектину з клітинами у ворсинці і крипті

Таблиця 4. Ступінь зв'язування сіалоспецифічних лектинів

Лектин	Експеримент	Доба	Ворсинка		Крипта		клітини Панета	
			ентероцит з облямівкою	келихоподібні клітини	ентероцит без облямівки	келихоподібні клітини		
SNA	Інтакт		3	3	3	3	0	
		Плацента	1-ша	3	3	2	2	2
			7-ма	3	3	3	3	3
	14-та		3	3	3	3	3	
	Запалення	1-ша	3	3	0	3	0	
		7-ма	3	4	2	3	0	
		14-та	3	3	0	3	0	
	Запалення+ плацента	1-ша	3	3	0	0	0	
		7-ма	3	3	0	3	2	
		14-та	4	3	0	3	0	
	WGA	Інтакт		4	4	0	4	0
			Плацента	1-ша	4	4	0	4
7-ма				4	4	0	4	0
14-та		4		4	0	4	0	
Запалення		1-ша	2	0	0	0	0	
		7-ма	2	2	2	2	2	
		14-та	2	4	0	4	0	
Запалення+ плацента		1-ша	4	4	3	3	3	
		7-ма	4	4	3	3	3	
		14-та	4	4	0	4	0	

проявився на 1-шу–14-ту добу на рівні 100 %, окрім ентероцитів без облямівки і клітин Панета (0 %).

У тварин 3-ї групи в системі ворсинка–крипта на 1-шу добу реакція забарвлення була виявлена на рівні 50 % тільки в ентероцитах з облямівкою. На 7-му добу реакція зв'язування була однаковою в усіх клітинах системи ворсинка–крипта – 50 %. На 14-ту добу клітини вступили в реакцію зв'язування в цій системі і забарвилися наступним чином. У ворсинці ентероцити проявили помірну, а келихоподібні клітини різку реакцію зв'язування. В крипті різку реакцію зв'язування проявили тільки келихоподібні клітини.

Дослідження ступеня зв'язування лектину з клітинами в 4-й групі тварин показали наступне. На 1-шу добу лектин зв'язувався з глікокаліксом ентероцитів з облямівкою, келихоподібними клітинами на 100 % у ворсинці. В крипті на цю добу ступінь забарвлення всіх клітин був високим. Аналогічна картина спостерігалася на 7-му добу. У ворсинці така ж картина зберігалась і на 14-ту

добу, а в крипті реакцію зв'язування виявили тільки келихоподібні клітини на рівні 100 %.

Висновки

1. Зондування слизової оболонки порожньої кишки комплексом лектинів показало, що галактозоспецифічні лектини виявляли сильний і різкий ступінь зв'язування в ентероцитах ворсинок, у той час як в ентероцитах крипт – слабкий ступінь зв'язування. Сіалоспецифічні лектини мали сильний і різкий ступінь зв'язування як в ентероцитах ворсинок, так і крипт; фукозоспецифічний лектин проявляв сильний ступінь зв'язування тільки з ентероцитами крипт, а манозоспецифічний лектин – з ентероцитами ворсинок.

2. Сильний і різкий ступінь зв'язування визначався при введенні кріоконсервованої плаценти на 7-му добу, а при моделюванні гострого асептичного запалення очеревини – на 14-ту. При введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини виявлявся сильний ступінь зв'язування на 7-му–14-ту добу.

Література

1. Акоюн В.Б. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами: Ультразвук в медицине, ветеринарии и экспериментальной биологии / В.Б.Акоюн, Ю.А.Ершов. – М.: МГТУ им. Н.Э.Баумана, 2005. – 224 с.

2. Дудченко М.А. Болезнь оперированного желудка или постгастрорезекционный синдром, их лечение / М.А. Дудченко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 3. – С. 83–86.
3. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков. – СПб.: Лань, 2001. – 464 с.
4. Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика, лечение / И.Л. Халиф, И.Д. Лоранская. – М.: Миклош, 2004. – 88 с.
5. Чайковський Ю.Б. Стовбурові клітини: Монографія / Ю.Б. Чайковський, О.І. Дельцова, С.Б. Герашенко. – Івано-Франківськ: Місто НВ, 2014. – С 242.
6. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel disease (IBD): variability with time and treatment // Colorectal Dis. – 2001. – Vol. 3. – P. 2–12.
7. Tuomola E.M. Chemical, physical and enzymatic pretreatments of adhesion to human intestinal mucus glycoproteins / E.M. Tuomola, A.C. Ouwehand, S.J. Salminen // Int. J. Food Microbiol. – 2001. – Vol. 60, № 1. – P. 75–81.
8. Яценко А.М. Рецептори фукозоспецифічних лектинів у структурних компонентах окремих органів / А.М. Яценко, О.В. Смолькова, О.Д. Луцик // Таврический медико-биологический вестник. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 174–176.
9. Гладких Д.П. Идентификация фенотипических характеристик и оценка влияния различных режимов криоконсервирования на функциональный потенциал клеток фетальной печени / Д.П. Гладких, А.Н. Гольцев // Світ медицини та біології. – 2010. – Вип. 1, Т. 6. – С. 18–22.
10. Кріоконсервована плацента, вплив на перебіг експериментального сіаладеніту / В.І. Шепітько, Г.А. Єрошенко, Т.М. Юрченко, І.В. Шепітько. – Полтава: Копирсервіс, 2013. – 122 с.

К.В. Шепітько

ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕПЕНИ СВЯЗЫВАНИЯ ЛЕКТИНОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЩЕЙ КИШКИ В НОРМЕ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

На 140 половозрелых крысах-самцах проведено экспериментальное исследование степени связывания лектинов в слизистой оболочке тощей кишки. Зондирование слизистой оболочки комплексом лектинов показало, что галактозоспецифические лектины проявляли сильную и резкую степень связывания в энтероцитах ворсинок, в то время как в энтероцитах крипт – слабую степень связывания. Сялоспецифические лектины проявляли сильную и резкую степень связывания как в энтероцитах ворсинок, так и крипт. Фукозоспецифический лектин проявлял сильную степень связывания только с энтероцитами крипт, а манозоспецифический лектин – с энтероцитами ворсинок. Сильная и резкая степень связывания определялась при введении криоконсервированной плаценты на 7-е сутки, а при моделировании острого асептического воспаления брюшины – на 14-е. При введении криоконсервированной плаценты на фоне острого асептического воспаления брюшины проявлялась сильная степень связывания на 7-е–14-е сутки.

Ключевые слова: тощая кишка, лектины, криоконсервированная плацента, воспаление.

К. V. Shepitko

CARBOHYDRATE SPECIFICITY OF JEJUNUM MUCOSA IN INTACT RATS AND IN ADMINISTRATION OF CRYOPRESERVED PLACENTA ACCOMPANIED BY ACUTE ASEPTIC INFLAMMATION OF PERITONEUM

The experimental study has been carried out on the jejunum extracted from 140 senior male rats. Intubation of jejunum mucosa by complex of lectins has established that: galactose-specific lectins showed the high and harsh degree of binding in villi enterocytes, and weak degree of binding in crypt enterocytes; sialo-specific lectins showed high and harsh degree of binding both in both villi and crypt enterocytes; fucose-specific lectin showed strong degree of binding only with crypt enterocytes, and mannose-specific lectin with villi enterocytes. High and harsh degree of binding was detected on day 7 in administration of cryopreserved placenta, and on day 14 in simulation of acute aseptic inflammation of peritoneum. High degree of binding was found on day 7–14 in administration of cryopreserved placenta accompanied by the acute aseptic inflammation of peritoneum.

Key words: jejunum, lectins, cryopreserved placenta, inflammation.

Поступила 27.04.15

УДК 611.817.18:572.087

*Д.Н. Шиян**Харьковский национальный медицинский университет***АСИММЕТРИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ЗУБЧАТОГО ЯДРА МОЗЖЕЧКА**

В работе использованы многочисленные методы изучения артериального русла зубчатого ядра мозжечка. Артериальное кровоснабжение правого и левого зубчатых ядер мозжечка в большинстве случаев отличается по количеству вступающих в данное ядро артериальных ветвей. Изучены ход и топография артериальных ветвей зубчатого ядра и их количество. Установлена выраженная асимметрия в количестве артериальных ветвей левого и правого зубчатых ядер мозжечка. В 85,88 % случаев на наших препаратах отмечается асимметрия количества артериальных ветвей к левому и правому зубчатым ядрам мозжечка.

Ключевые слова: артерии, зубчатое ядро, мозжечок.

Сосудистая и нервная системы, тесно связанные между собой как морфологически, так и функционально, являются важнейшими составными частями любого органа, поэтому изучение структуры сосудов и нервов необходимо для понимания и физиологических, и патологических процессов, происходящих в организме [1].

Установление морфофункциональных особенностей строения артерий зубчатого ядра мозжечка имеет существенное значение при острых нарушениях мозгового кровообращения, определении границ инфаркта мозжечка, возникающего при тромбозе или стенозе сосудов, а также при выявлении зон поражения в случаях кровоизлияний в мозжечок [2–9].

Целью данного исследования было установить особенности кровоснабжения зубчатого ядра мозжечка.

Объект и методы. Исследование проведено на 340 препаратах мозжечка людей (180 – от мужчин, 160 – от женщин), умерших в возрасте от 20 до 99 лет вследствие заболеваний, не связанных с поражением центральной нервной системы. Выполнено 40 коррозионных препаратов, 180 препаратов, где артериальное русло наполнено смесью окрашенного латекса и рентгеноконтрастного вещества, с которых выполнено 60 рентгенологических снимков. В работе использованы макромикроскопический (препаровка артериального русла под бинокулярной лупой по В.П. Воробьеву), морфометрический, рент-

генологический, гистологический (окраска гематоксилин-эозином, по Крутсай, по Пат. 65245, Украина [10]) методы изготовления коррозионных препаратов сосудистого русла [11, 12], одномоментной наливки артерий мозжечка подкрашенным латексом [13], а также статистического анализа.

Результаты. Артериальное кровоснабжение правого и левого зубчатых ядер в большинстве случаев несколько отличается по количеству вступающих в ядро артериальных ветвей, а также некоторыми особенностями вступления их в вещество ядра (рис. 1).

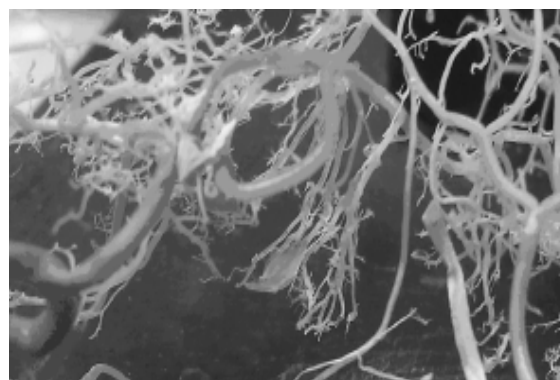


Рис. 1. Препарат артерий зубчатого ядра мозжечка, изготовленный коррозионным методом

В ходе данной работы изучены ход и топография артериальных ветвей зубчатого ядра и их количество (рис. 2).

Установлена выраженная асимметрия в количестве артериальных ветвей левого и правого зубчатых ядер мозжечка. В 52,94 % случаев (180 препаратов) левое зубчатое ядро

© Д.Н. Шиян, 2015

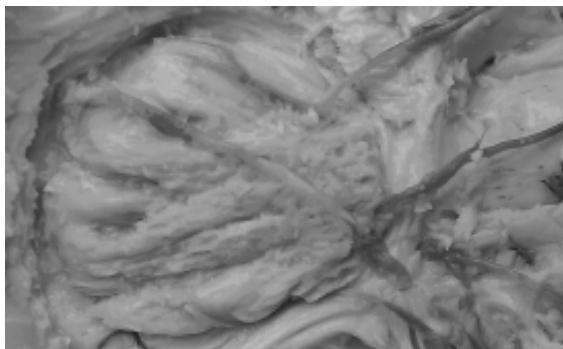


Рис. 2. Артерии левого зубчатого ядра мозжечка. Дорсальная поверхность зубчатого ядра мозжечка. Мужчина 48 лет. Макромикроскопический метод по В.П. Воробьеву

получает на 1–8 ветвей больше, чем соответствующее правое зубчатое ядро. В 55,56 % случаев (100 препаратов) левое зубчатое ядро получает на одну артериальную ветвь больше, чем правое, в 16,67 % случаев (30 препаратов) на две ветви, в 12,22 % случаев (22 препарата) на три ветви, в 7,78 % случаев (14 препаратов) на четыре ветви, в 3,33 % случаев (6 препаратов) на пять ветвей, в 2,24 % случаев (4 препарата) на шесть ветвей, в 1,64 % случаев (3 препарата) на семь ветвей и в 0,56 % случаев (1 препарат) на восемь ветвей.

В 32,94 % случаев (112 препаратов) правое зубчатое ядро получает на 1–6 ветвей больше, чем левое, в 50,0 % из этих случаев (56 препаратов) правое зубчатое ядро получает на одну ветвь больше, чем левое, в 20,54 % случаев (23 препарата) на две ветви, в 12,5 % случаев (14 препаратов) на три ветви, в 8,04 % случаев (9 препаратов) на четыре ветви, в 5,36 % случаев (6 препаратов) на пять

Литература

1. *Крупачев И.Ф.* Артериальная система мозжечка человека : автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.Ф. Крупачев. – М., 1956. – 23 с.
2. *Дьяченко О.П.* Анатомия идентичных объектов и сосуды мозжечка человека / О.П. Дьяченко // Украинський медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 52–54.
3. *Жданович В.Н.* Межполушарная асимметрия мозжечка в различные возрастные периоды (по данным компьютерной томографии) / В.Н. Жданович, В.В. Коваленко, Е.К. Шестерина // Актуальные проблемы медицины : Сб. научн. ст. Республ. научн.-практ. конф. и 19-й итоговой научн. сессии Гомельского гос. мед. ун-та (Гомель, 23–24 февраля 2010 г.). – Гомель, 2010. – Т. 2. – С. 59–61.
4. *Огнев Б.В.* Кровоснабжение зубчатого ядра мозжечка человека / Б.В. Огнев // Кровоснабжение коры головного мозга в норме и патологии / под ред. Б.В. Огнева; АМН СССР. – М.: Изд-во АМН СССР, 1950. – С. 213–218.
5. *Шиян Д.Н.* Морфометрические особенности зубчатого ядра мозжечка / Д.Н. Шиян // Галицький лікарський вісник. – Івано-Франківськ: Івано-Франків. мед. академія, 2013. – Т. 20, № 1. Ч. 2. – С. 94–95.

ветвей и в 3,56 % случаев (4 препарата) на шесть ветвей.

В 14,12 % случаев (48 препаратов) правое и левое зубчатое ядро получают одинаковое количество артериальных ветвей, причем в 33,33 % из этих случаев (16 препаратов) оба ядра получают по семь артериальных ветвей, в 25,0 % случаев (12 препаратов) – по восемь, в 18,75 % случаев (9 препаратов) – по девять, в 14,58 % случаев (7 препаратов) – по 10 и в 8,33 % случаев (4 препарата) – по 11.

Таким образом, в 85,88 % случаев (292 препарата) имеется асимметрия количества артериальных ветвей к левому и правому зубчатым ядрам мозжечка.

Выводы

1. Установлена выраженная асимметрия в количестве артериальных ветвей левого и правого зубчатых ядер мозжечка в 85,88 % случаев (292 препарата).

2. В 52,94 % случаев (180 препаратов) левое зубчатое ядро получает на 1–8 ветвей больше, чем соответствующее правое зубчатое ядро.

3. В 32,94 % случаев (112 препаратов) правое зубчатое ядро получает на 1–6 ветвей больше, чем левое.

4. В 14,12 % случаев (48 препаратов) правое и левое зубчатые ядра получают одинаковое количество артериальных ветвей.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные данные могут быть использованы в практической нейрохирургии, нейрофизиологии, неврологии и нейроморфологии. Они дополняют существующие представления об общепринятых закономерностях кровоснабжения ядер мозжечка.

6. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure / J. Diedrichsen, S. Maderwald, M. Kuper [et al.] // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 1786–1794.
7. The dentate nucleus and its projection system in the human cerebellum: the dentate nucleus microsurgical anatomical study / A. Akakin, M. Peris-Celda, T. Kilic [et al.] // *Neurosurgery*. – 2014. – Vol. 74, № 4. – P. 401–424.
8. *Baumel Y.* Implications of functional anatomy on information processing in the deep cerebellar nuclei / Y. Baumel, G.A. Jacobson, D. Cohen // *Front Cell Neurosci*. – 2009. – Vol. 3. – P. 14.
9. *Rodriguez-Hernandez A.* Segmental anatomy of cerebellar arteries: a proposed nomenclature. Laboratory investigation / A. Rodriguez-Hernandez, A.L.Jr. Rhoton, M.T. Lawton // *J. Neurosurg*. – 2011. – Vol. 115, № 2. – P. 387–397.
10. Пат. 65245 Україна, МПК G01N 1/30. Спосіб забарвлювання нервових волокон гістологічного препарату / Кихтенко О.В.; Коробова Л.К.; Лупир В.М.; Лупир М.В.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u201107297; заявл. 09.06.2011; опубл. 25.11.2011. Бюл. № 22.
11. *Гавашели О.А.* К методике исследования ядра мозжечка человека / О.А. Гавашели // *Вопросы морфологии нервной системы* / под ред. действ. члена АМН СССР В. Н. Терновского. – М. : Медгиз, 1960. – С. 224–230.
12. *Руководство по препарированию и изготовлению анатомических препаратов* / Н.И. Гончаров, Л.С. Сперанский, А.И. Краюшкин, С.В. Дмитриенко. – Н. Новгород: НГМА, 2002. – 192 с.
13. *Гренадеров Ю.В.* Артериальное кровоснабжение зубчатого ядра мозжечка человека : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Гренадеров; 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н. И. Пирогова. – М., 1959. – 16 с.

Д.М. Шиян

АСИМЕТРИЯ КРОВОПОСТАЧАННЯ ЗУБЧАСТОГО ЯДРА МОЗОЧКА

У роботі використані численні методи вивчення артеріального русла зубчастого ядра мозочка. Артеріальне кровопостачання правого і лівого зубчастих ядер мозочка в більшості випадків різнилося за кількістю артеріальних гілок, що вступають у дане ядро. Вивчено хід і топографію артеріальних гілок зубчастого ядра та їх кількість. Встановлена асиметрія в кількості артеріальних гілок лівого і правого зубчастих ядер мозочка. В 85,88 % випадків на наших препаратах спостерігається асиметрія кількості артеріальних гілок до лівого і правого зубчастих ядер мозочка.

Ключові слова: артерії, зубчасте ядро, мозочок.

D.N. Shiyan

ASYMMETRY OF BLOOD SUPPLY OF THE CEREBELLAR DENTATE NUCLEUS

In this work we used many methods for studying of the arterial bed dentate nucleus of the cerebellum. Arterial blood supply to the left and right cerebellar dentate nucleus in most cases differ in the number of entering arterial branches into this core nucleus. We have studied the course and the topography of the arterial branches of dentate nucleus, their quantity. We revealed pronounced asymmetry in the amount of the arterial branches of the left and right dentate cerebellar nuclei. 85.88% cases there is an asymmetry quantity of the arterial branches to the left and right toothed cerebellar nuclei on the our formulation.

Key words: arteries, dentate nucleus, cerebellum.

Поступила 12.05.15

УДК 616.314.17–008.1–085.27

O.M. Babay, Yu.V. Merkulova, T.V. Deieva

*Kharkiv National Medical University
State Scientific Center of drugs, Kharkiv*

COMPARATIVE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE PERIODONTITIS OF DIFFERENT GENESIS

The injections of the bacterial endotoxin to animals leads to the development of inflammatory and degenerative changes of the periodont. These changes are analogous to human periodontitis too. This allows to use this model for the study of parodontoprotecting activity of new drugs.

Key words: *periodontal disease, rats, experiment.*

Chronic generalized periodontitis (CGP) is one of the most common stomatological diseases. Morbidity of population is not reduced, despite of a number of studies of periodontal disease and methods of treatment [1, 2]. Several factors play a role in the development of periodontal disease. The violation of the periodontal trophic as a result of deterioration of the microcirculation, microbial factor, imbalance in the immune and barrier systems, biochemical changes, violations of SRO and AOP are considered the most important in the pathogenesis of periodontitis. Emotional stress, antioxidant deficiency, intoxication with pro-oxidants can also play a role. However, many fundamental aspects of CGP remain unclear and controversial [3, 4].

Objectives of the study – a comparative analysis of pathomorphological data obtained during the experimental modeling of the inflammatory and degenerative changes of the periodont of different genesis. We used a homogeneous food (pasty diet) and endotoxins of gram-negative bacteria to reproduce this pathology.

It is known, that endotoxins (lipopolysaccharides) play an important role in etiology of the periodontitis, causing rapid development of the pathology, accompanied by functional and biochemical changes characterized for human generalized periodontitis [5, 6]. Model of reduction of chewing function in which animals get a special paste-like diet, is common in experimental pharmacology and traditionally used in study of parodontoprotecting activity of new drugs [7].

Materials and methods. A group of 40 sexually mature Wistar rats, male and female wei-

ghing 183–250 g, was divided into a control group of 20 rats and an experimental group of 20 rats. In the first experimental group periodontitis was reproduced by the special paste diet during 30 days (model of reduction of chewing function) – the first group.

In the second experimental group periodontitis was reproduced by 4 multiple injections of the bacterial lipopolysaccharide (LPS) in to the gum tissue and dentogingival junction (50 MKRL LPS *Escherichia coli*; 1 mg / ml) in the lower region of the first molar jaw every 48 hours for two weeks – the second group.

Every day, before the manipulation, animals were examined. State of periodontal tissues were determined by the results of visual and instrumental studies [8].

Animals were killed by decapitation under tiopental narcosis according to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for research and other scientific purposes [9]. Then morphological examination of the gum tissues and pieces of jaw with teeth was performed.

The material was fixed in 10% neutral formalin solution, decalcified in 5% of 1N formic acid solution. After decalcification biological samples were embedded in paraffin-celloidin. Sections of 6–8 microns thickness were stained with hematoxylin and eosin. Morphometric measurements were made for objectification of data [10, 11].

Statistical data analysis was performed on a PC using the software system «Statistica 6.0» with using of the nonparametric methods (Krus-

kal–Wallis test and test Mann–Whitney). The differences between the values of comparable parameters were regarded as statistically significant when you reach the level of statistical significance (p) less than 0.05 (p <0.05).

Results. Both models successfully reproduced the experimental periodontitis in animals, but had their own peculiarities. Animals of both experimental groups exhibit clinical symptoms of the periodontitis: varying degrees of the gums hyperemia was detected in 70% of cases in the first model and in 100% of cases in the second (table 1). Significant swelling of the gums was developed in 50% of the animals with experimental periodontitis in the first model, and in 80% – in the second model. Periodontal pockets between teeth and gums were found in half of animals in both groups.

on of gum epithelial cells. Active lacunar resorption of the bone tissue was found: alveolar bones had rounded crests, corrugated lateral surfaces, apices of the interractical septums were resorbed too.

Formed deepening and lacunas were replaced by a connective tissue. The morphometric parameters were changed respectively: compared with the control distance between cemento-enamel junction and the crest of alveolar bone increased, as well as distance between the point of bifurcation and interractical septum (Table 2).

Dystrophic changes of the soft tissues surrounding the tooth led to the formation of the periodontal pockets: the moderate hyperplasia of the epithelial layer was observed and subsequent apical migration of the junctional epithelium of the most teeth (Picture 1, a). Perinuclear swelling of the spinosum cells has been founded, a typical

Table 1. State of the periodontal tissues in rats with experimental periodontitis

Model of periodontitis	Indicators of periodontal, %			
	hyperemia	swelling	periodontal pocket	loosening of teeth
Model of reduction of chewing function	70	50	50	10
Model of the bacterial endotoxin	100	80	50	30
Control	0	0	0	0

Notes: 1. Quantity animals in each model – 10.

2. Calculated as quantity of animals to a specific pathological condition in periodontal, expressed as a percentage (%) to the total amount in the model.

Pathological pockets were marked mainly near the first molar of the lower jaw. Pockets were sufficiently deep and opened the tooth roots, this has led to loosening of the teeth in 10 and 30% of the rats.

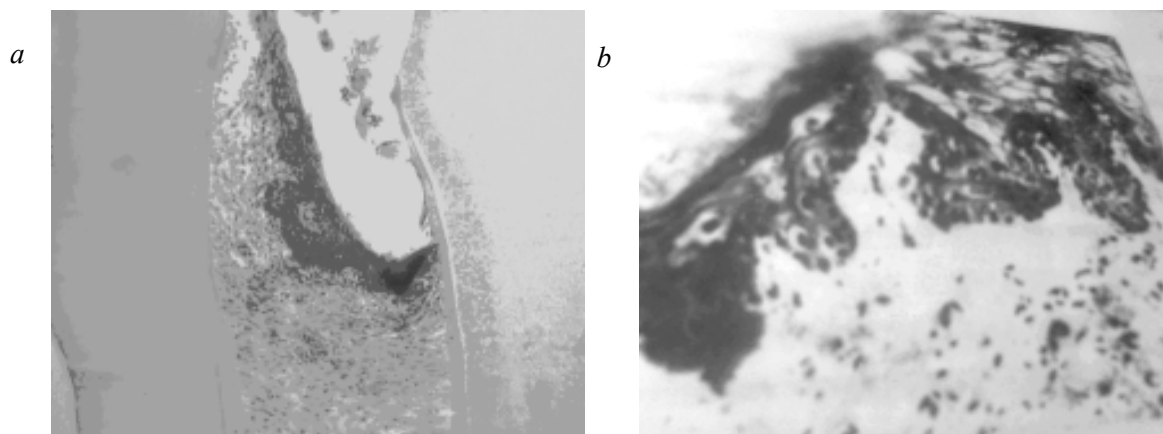
In animals of the first group histological changes were observed in microcirculatory bed, bone tissue and in the periodontal soft tissues. Vessels (mainly veins) have been dilated, their lumens were lined with swollen endothelium and contain blood cells. Despite of the damage of the vessels, investigations at this stage found only a moderate and minor inflammatory processes in the soft tissues of periodontal and vacuolizati-

arrangement of the nuclei of the basal cells has been broken (Picture 1, b). The epithelial junction was located above the cemento- enamel junction level only in 15 % of the cases, in 60% – equal with it, and in 23% cases destruction of gingival sulcus, denudation of the anatomical tooth root, formation of the pathological tooth-gingival pockets were noted. The bottom of this pockets was located lower of the cemento-enamel junction at 20–200 microns. At the same time formation of the pathological pockets in intact animals were not found.

More active vegetation of the epithelium bands along the cementum of the tooth root and

Table 2. Morphometric parameters of the periodontal tissues of rats

Model	Indicators				
	height of the gingival papilla, mk	distance between the point of bifurcation and interractical septum, mk	distance between cemento-enamel junction and alveolar bone, mk	number of teeth exposing tooth root (%)	depth of periodontal pocket, mk
Control	238,6±22,8	72,0±10,28	291,1±30,9	0	167,0±30,3
Reduction of chewing function	343,2±43,0	155,0±33,7	344,6±38,09	23	345,0±70,1
Bacterial endotoxin introduction	272,0±34,7	130,0±33,7	650,0±111,7	55,5	476,0±142,8



Picture 1. Rat with periodontitis provoked a decrease of chewing efficiency: *a* – periodontal pocket, the epithelial layer is fixed below the level of cemento-enamel junction (arrow), leukocytes are collected in periodontal pocket. Hematoxylin and eosin, x 150; *b* – perinuclear swelling of the spinosum cells, a typical arrangement of the nuclei of the basal cells are broken. Hematoxylin and eosin, x 400

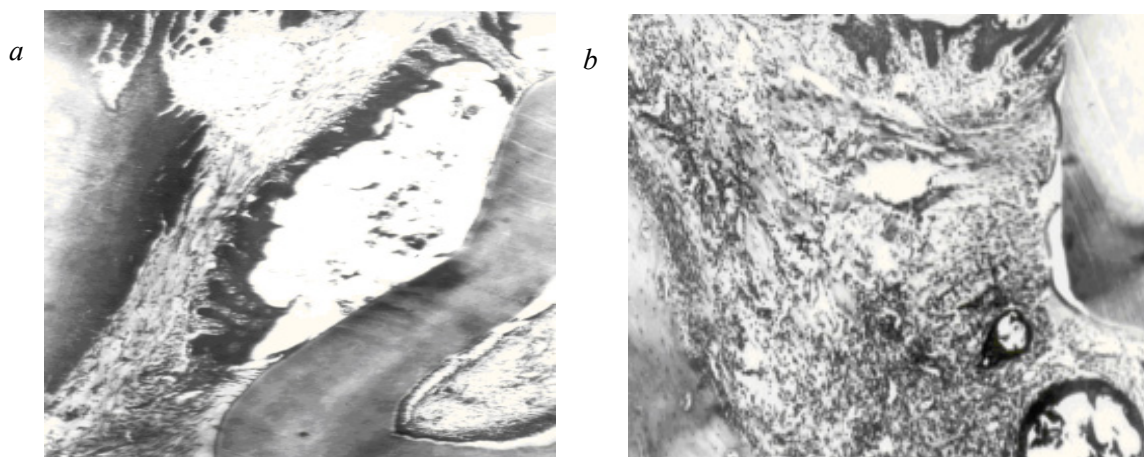
a more significant depth of periodontal pockets were fixed in the animals with endotoxin-induced periodontitis (Table 2). The epithelial junction never was located above the cemento- enamel junction level, in 44.4% of cases equal with it and in 55.5% – dipped below at 40-1000 microns. The epithelium of the gum pocket was differentiated, hyperplastic and forms like bulb thickening. Sometimes the epithelium falls to the bottom third of the tooth root or to the bifurcation in multi-rooted teeth (Picture 2, *a*).

Compared with the previous group is more much expressed inflammatory processes along the minimal vascular reaction.

gered by decreasing of chewing function. Alveolar processes were significantly lower, their arexes lost conical shape.

In some cases, the resorption was so strongly expressed that in place of alveolar bone a few thinned bone lamellae were only. The lamellae were located among infiltrated by leukocytes fibrous connective tissue in the form of islands (Picture 2, *b*).

Sometimes large cysts filled with dreggy contents were defined in the apex of the tooth root. Resorption of the alveolar processes and simultaneously teeth pushing upon the destruction of gingival sulcus led to an increase of the



Picture 2. The rat with periodontal endotoxin-induced periodontitis: *a* – periodontal pocket, the epithelial layer migrated into pericement and moved to the lower third of the root; Hematoxylin and eosin, x 250; *b* – resorption of the alveolar bone, vacant proliferation of the connective tissue, cellular infiltration, epithelial cysts. Hematoxylin and eosin, x 160

A migrating deeply epithelial layer was infiltrated with leukocytes, cellular infiltration sometimes defined in subepithelial connective tissue. Horizontal and vertical bone resorption occurred more much active than that was trig-

distance from the cemento-enamel junction to alveolar process. And distance increases from the bifurcation point to the interradsial septum, that is significant for atrophy of this part of the alveolar bone.

Discussion of research results. According to the results of histological examination it is obviously that both models leads to development of periodontitis of moderate severity with generalized character of lesion in the experimental animals.

Characterized for this disease inflammatory, dystrophic and destructive processes, exact formation of the periodontal pockets, due to damage of the cemento-epithelial junction and apical migration of the junctional epithelium; lacunar resorption of alveolar bones and inter-radical septums were observed.

However, each model has its own characteristics. Periodontitis caused by special paste diet, has a predominantly destructive nature with mild inflammation. At the same time, the endotoxin-

induced periodontitis, along with the destruction of solid tissues leads to the development of more strongly expressed inflammatory-dystrophic process in soft tissues.

Conclusions. Thus, injections of the bacterial endotoxin cause the development of inflammatory and degenerative changes of periodontal analogous to human periodontitis. So we substantiate appropriateness of the model in the study of parodontoprotecting activity of new drugs.

Prospects studies. The study of mineral metabolism changes taking place in the alveolar crest at a selected model of experimental periodontitis. This allows to use this model for the study of parodontoprotecting activity of new drugs.

References

1. *Мащенко И.С.* Болезни пародонта / И.С. Мащенко. – Дрогобич: Коло, 2003. – 272 с.
2. *Цепов Л.М.* Факторы агрессии и факторы защиты в патологии пародонта воспалительного характера / Л.М. Цепов, И.И. Николаев, Е.А. Михеева // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). – С. 3–7.
3. *Герберт Ф. Вольф.* Пародонтология / Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак / под ред. Г.М. Барера. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
4. Протеиназы и белки в эпителиальной и мезенхимальной тканях при нарушении иннервации / Ю.А. Петрович, И.Ф. Фрусова, Ю.А. Оболенский, А.П. Екимовский // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1988. – № 1. – С. 20–22.
5. *Стефанова О.В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів : Методичні рекомендації / О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
6. *Моисеева Е.Г.* Метаболический гомеостаз и иммунная реактивность организма в динамике воспаления в тканях пародонта (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... докт. мед. наук; спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / Е.Г. Моисеева. – М., 2008. – 45 с.
7. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов). Методические рекомендации. – К.: Авиценна, 2002. – 16 с.
8. *Крылов А.А.* Руководство для лаборантов клинико-диагностических лабораторий / А.А. Крылов, А.М. Канс. – Л.: Медицина, 1987. – 368 с.
9. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council. Treat. Series, 1987. – № 123. – 52 p.
10. Inhibition of alveolar bone loss by matrix metalloproteinase inhibitors in experimental periodontal disease / N.S. Ramamurthy, J.W. Xu, J. Bird, et al. // J. Periodontal Res. – 2002. – Vol. 37, № 1. – P. 1–7.
11. *Breivik T.* Rook GAW Oral treatment with SRP299 (killed Mycobacterium vaccae) inhibits experimental periodontal disease in Wistar rats / T. Breivik // J. Clin. Periodontal. – 2002. – Vol. 27. – P. 210–214.

О.М. Бабай, Ю.В. Меркулова, Т.В. Деева

ПОРІВНЯЛЬНИЙ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПАРОДОНТИТУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Модель пародонтиту при введенні бактеріального ендотоксину дозволяє направлено викликати у тварин комплекс запально-дистрофічних змін пародонта, типових для пародонтопатій у людини і патогномічних пародонтиту людини, що обґрунтовує доцільність використання даної моделі при вивченні пародонтопротекторної активності нових лікарських засобів.

Ключові слова: пародонтит, щурі, експеримент.

О.Н. Бабай, Ю.В. Меркулова, Т.В. Деева

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАРОДОНТИТА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Модель пародонтита при введении бактериального эндотоксина позволяет направленно вызывать у животных комплекс воспалительно-дистрофических изменений пародонта, типичных для пародонтопатий у человека и патогномичных пародонтиту человека, обосновывает целесообразность использования данной модели при изучении пародонтопротекторной активности новых лекарственных средств.

Ключевые слова: пародонтит, крысы, эксперимент.

Поступила 15.05.15.

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.331.1-056.52: [577.175.8: 557.175.722: 616.127]-07

*Г.В. Демиденко**Харківський національний медичний університет***ТИПИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА
ТА ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО Й ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛІВ
У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

Обстежено 152 хворих на ГХ і 10 осіб групи контролю. Ремоделювання міокарда ЛШ у хворих на ГХ відбувалось пропорційно тривалості хвороби та рівня артеріального тиску. Встановлено дисліпопротеїдемію у 86 % хворих на ГХ, що асоційована з гіперцитокінемією. Хворі на ГХ з гіпертрофічними типами ремоделювання міокарда ЛШ характеризувалися більш вираженою дисліпідемією та більш високими значеннями онкостатину М порівняно з пацієнтами, які мають негіпертрофічні типи ремоделювання ЛШ. При кореляційному аналізі виявлено позитивну залежність рівней онкостатину М, ІЛ-6 від показників ліпідного обміну й параметрів ЕхоКГ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, онкостатин М, інтерлейкін-6.

Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ) визнана незалежним фактором ризику розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби (ГХ), більш важливим предиктором серцево-судинної смертності, ніж вік, систолічний артеріальний тиск (САТ) або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), фракція викиду (ФВ) та кількість стенозованих артерій [1]. У пацієнтів з ГЛШ загальна смертність у 4 рази, а летальність серцево-судинного генезу у 7–9 разів вищі, ніж у пацієнтів без ГЛШ. На процес формування структурно-функціональних змін міокарда у хворих на ГХ впливає не тільки факт стійкого й тривалого підвищення артеріального тиску (АТ), а й низка інших факторів, таких як порушення вуглеводного обміну, надмірна маса тіла, активація цитокінів, адипокінів, факторів росту, ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія. Ці фактори кардіометаболічного ризику мають взаємообтяжувальний ефект.

На сучасному етапі найбільш перспективними маркерами порушень процесів імунорегуляції при запальних процесах визнаються цитокіни. Онкостатин М є представником сімейства прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Цитокіни цього підкласу

реалізують свій біологічний вплив через специфічну внутрішньоклітинну структуру, якою є гетеродимерний рецептор глікопротеїн 130, що здатен активувати внутрішньоклітинний сигнальний механізм у поєднанні з рецептором чинника пригнічення лейкозу, направлений на стимуляцію янускінази I і II типів, а також тирозинкінази [2]. Встановлено, що поява ГМЛШ при ГХ є незалежним чинником розвитку гострого коронарного синдрому, фатальних аритмій та хронічної серцевої недостатності. Біохімічні маркери можуть також допомогти виявити пацієнтів з ГЛШ без клінічних ознак ГХ серця і надати інформацію про необхідність агресивнішої терапії на різних стадіях захворювання.

Метою дослідження було вивчення ліпідного профілю, активності онкостатину М, ІЛ-6 у хворих на ГХ залежно від типів ремоделювання міокарда ЛШ.

Матеріал і методи. Для встановлення особливостей ремоделювання міокарда ЛШ у 152 хворих на ГХ і 10 осіб групи контролю проаналізовано показники центральної кардіогемодинаміки за даними ЕхоКГ. Критеріями виключення були вторинна артеріальна гіпертензія (АГ), порушення серцевого

ритму, порушення атріовентрикулярної провідності, декомпенсовані захворювання печінки (АсАТ і АлАТ вищі за норму у 3 рази), серцева недостатність вища за II функціональний клас (за Нью-Йоркською класифікацією), інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, інфекційні та онкологічні захворювання. АТ вимірювали в положенні пацієнта сидячи після 5-хвилинного відпочинку. Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно з критеріями Європейського товариства гіпертензії (ESH) / Європейського товариства кардіологів (ESC) [3]. Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із ліктьової вени вранці натще, не раніше ніж після 12-годинного голодування.

Вміст загального холестерину (ХС), фракцій ліпопротеїдів і тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом з використанням стандартних наборів. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулами $\text{ХС ЛПДНЩ, ммоль/л} = \text{ТГ}/5$; $\text{ХС ЛПНЩ, ммоль/л} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ХС ЛПДНЩ})$. Коефіцієнт атерогенності плазми (КА) розраховували за формулою $\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$ [4].

Рівень онкостатину М визначали імуноферментним методом на аналізаторі Fax-Start (США) з використанням набору реагентів RayBio® Human Oncostatin M ELISA Kit, RayBiotech, Inc., що призначений для кількісного визначення онкостатину М людини в плазмі, сироватці і культуральних рідинах. Для визначення рівня ІЛ-6 був застосований набір реагентів ІНТЕРЛЕЙКІН-6 ІФА-БЕСТ («Вектор-Бест», Росія, Новосибірськ), що також призначений для кількісного визначення ІЛ-6 людини в плазмі, сироватці і культуральних рідинах.

УЗД серця проводилося на медичному автоматизованому діагностичному комплексі Radmir (модель ТИ628А) в М- і В-режимах відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації фахівців з ехокардіографії [5, 6]. Вимірювали наступні лінійні показники ЛШ: кінцево-діастолічний розмір (КДР, см), товщину міокарда задньої стінки в діастолу (ТМЗС, см), кінцево-систолічний розмір (КСР, см), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП, см). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали відповідно до рекомендацій Європейської та

Української асоціації фахівців з ехокардіографії за формулою $\text{ММЛШ (г)} = 0,8 \cdot (1,04 \cdot ((\text{КДР} + \text{ТМЗС} + \text{ТМШП})^3 - [\text{КДР}]^3) + 0,6$.

В нашому дослідженні згідно критеріїв ESH/ESC та Європейської й Американської асоціацій фахівців з ехокардіографії ГЛШ діагностували при значенні ІММЛШ, що перебільшує 115 г/м² для чоловіків і 95 г/м² для жінок [6]. Лінійні показники й ММЛШ проіндексовано до площі поверхні тіла. Важливий для виявлення типів ремоделювання серця показник відносної товщини стінок ЛШ (ВТСЛШ) обчислювався за формулою $\text{ВТСЛШ} = (\text{ТМЗС} + \text{ТМШП}) / \text{КДР}$. В нормі ВТСЛШ не перебільшує 0,42, причому критерієм ГМ ЛШ є значення цього показника більше за 0,42, тоді як дилатація ЛШ характеризується суттєвим зменшенням ВТСЛШ. Фракцію скрочення середнього шару (ФССШ), показники меридіанного стресу (meridional endsystolic stress – mESS) та циркулярного стресу (circumferencial endsystolic stress – cESS) обчислювали за формулами, наведеними в роботі [6].

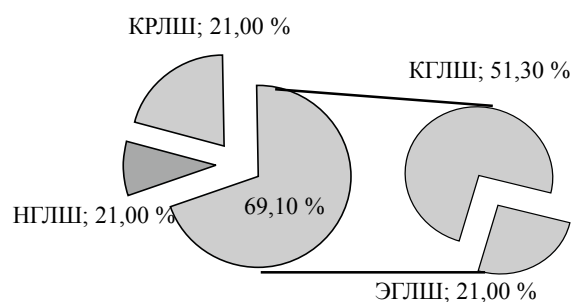
Отримані дані статистично обробили. Достовірність розбіжностей між показниками визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента. Для дослідження взаємозв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляцій Пірсона (r).

Результати та їх обговорення. Хворих на ГХ було розподілено за типами ремоделювання ЛШ. Так, серед хворих без ГМЛШ нормальна геометрія міокарда ЛШ (НГЛШ) виявлена у 15 хворих (9,9%), чотири пацієнти мали ізольовану гіпертрофію міжшлуночкової перегородки (МШП). Концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) встановлено у 32 пацієнтів (21,0%), два з яких мали ізольовану гіпертрофію МШП.

Серед хворих на ГХ з ГМЛШ (69,10%) концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ) встановлена у 78 (51,30%) осіб, а ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ) – у 27 (17,80%). Також в групі з ексцентричною гіпертрофією ЛШ виділена підгрупа з дилатацією порожнини ЛШ – 9 хворих (5,90%), рисунок.

Проаналізовано лінійні показники гемодинаміки, параметри ремоделювання ЛШ, функціональний стан ЛШ тощо в залежності від типу ГМЛШ (табл. 1).

Хворі за віком не різнилися, найменша тривалість ГХ встановлена в групі з НГЛШ, анамнез хвороби у пацієнтів інших груп до-



Розподіл хворих з ГХ на геометричні моделі ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) за індексом маси міокарда ЛШ й відносною товщиною стінок ЛШ

в групах з КРЛШ і КГЛШ, що є найбільш несприятливими типами ремоделювання за прогностичною ознакою. За показниками периферичного АТ групи майже не різнилися. Відповідно до типових змін у геометрії ЛШ виявлені відмінності у показниках лінійних вимірів в групах хворих з КРЛШ і ЕГЛШ. КДР, КДО, КСО, УО та їх проіндексовані значення в групі хворих з ЕГЛШ достовірно перевищували показники хворих з НГЛШ, а в групі з КРЛШ були значно менші за показники групи НГЛШ. Так, концентричний тип гіпертрофії міокарда ЛШ

Таблиця 1. Дані анамнезу та показники ЕхоКГ-дослідження лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від типу ремоделювання ($M \pm m$)

Показник	НГЛШ (n=15)	КРЛШ (n=32)	КГЛШ (n=78)	ЕГЛШ (n=27)
Вік, роки	55,93±3,46	57,68±1,42	58,17±0,94	54,96±2,23
Тривалість ГХ, роки	5,76±1,07	10,08±1,26*	10,48±0,82*	9,73±1,85*
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	3,66±1,73	4,41±0,76*	4,00±0,48*	6,60±4,08
Кількість хворих на ЦД 2-го типу, абс. ч./%	3/20,0	12/37,5	22/28,2	5/18,5
САТ, мм рт. ст.	167,00±7,11	166,91±3,05	166,91±3,05	160,91±4,49*
ДАТ, мм рт. ст.	95,33±5,95	97,70±2,52	96,48 ±1,03	93,75±1,25
ЧСС, уд/хв	75,86±0,94	85,00±1,70*	78,83±1,30	80,96±4,17
КДР, см	4,97±0,11	4,58±0,06*	4,93±0,04	5,34±0,05*
іКДР, см/м ²	2,70±0,04	2,37±0,03*	2,59±0,02	3,00±0,05
КДО, мл	117,99±6,50	97,38±2,87*	115,69±2,29	138,26±3,06*
іКДО, мл/м ²	63,44±2,33	50,27±1,25*	60,45±1,01	77,64±1,80*
КСР, см	3,29±0,11	3,00±0,06	3,10±0,0	3,51±0,07
КСО, мл	45,11±3,91	45,11±3,91	39,21±1,46	52,29±2,89*
іКСО, мл/м ²	24,25±1,85	18,67±0,88*	20,43±0,71	29,42±1,64
УО, мл	72,93±5,16	72,93±5,16	76,46±1,54	85,89±1,81*
СІ, мл/м ²	25,71±1,42	21,12±0,54*	28,17±0,52	32,11±1,19*
ТЗСЛШ, см	0,91±0,01	1,09±0,01	1,24±0,01*	1,01±0,01
ТМШП, см	0,86±0,02	1,10±0,01	1,24±0,01*	1,01±0,01
ММЛШ, г	156,05±7,91	181,20±4,70*	244,05±5,97*	208,12±4,99*
ІММЛШ, г/м ²	84,00±2,66	93,60±1,76*	127,09±2,55*	116,70±2,69*
ВТС, см	0,36±0,01	0,46±0,01*	0,50±0,00*	0,38±0,00
ВТЗСЛШ, см	0,37±0,00	0,48±0,01*	0,50±0,00*	0,38±0,00
ВТМШП, см	0,35±0,01	0,48±0,01*	0,50±0,00*	0,38±0,00
ФВ, %	61,69±2,49	63,27±1,25	66,51±0,90*	62,36±1,74
ФССШ, %	17,03±0,81	14,41±0,27*	14,72±0,20*	16,68±0,51
МС, mESS г/см ²	114,05±4,62	81,00±3,38*	78,79±1,98*	107,78±6,38*
cESS, г/см ²	28,20±0,98	18,59±0,62*	15,78±0,39*	22,17±1,27*
МС/іКДО	1,80±0,05	1,64±0,05	1,31±0,02*	1,38±0,06*

Примітка. * Відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з групою НГЛШ.

стовірно перевищував показники групи НГЛШ. Найбільша кількість пацієнтів з коморбідністю (ГХ з ЦД 2-го типу) виявлена

асоціюється з високим САТ і великим індексом периферичного опору. В свою чергу, для ЕГЛШ характерне нормальне значення

периферичного опору і високий систолічний індекс (СІ), що виникає внаслідок надмірного об'єму циркулюючої крові. Розвиток КРЛШ супроводжується високим периферичним судинним опором, низьким СІ та підвищеною жорсткістю артерій.

Вимірювання товщини задньої стінки ЛШ, міжшлуночкової перегородки, розрахунок відносної товщини стінок показали достовірне перевищення показників у групі КГЛШ і тенденцію до перевищення в групі КРЛШ у порівнянні з пацієнтами з НГЛШ. При співставленні значень маси міокарда ЛШ у хворих з ремоделюванням ЛШ показники достовірно відрізнялись від таких у пацієнтів з НГЛШ.

Скорочення м'язових волокон середнього шару стінки ЛШ краще відображає власне функцію скоротливості міокарда у порівнянні зі скороченням ендокарда. Врахування фракції скорочення волокон середнього шару в порівнянні з фракцією скорочення ендокарда є більш інформативним у виявленні систолічної дисфункції у хворих з ЕГЛШ. Показники фракційного скорочення і міокардіального стресу, що відображають скоротливу функцію ЛШ в групах з КРЛШ і КГЛШ, достовірно нижчі за такі в групі з НГЛШ, що, з однієї сторони, зумовлено компенсаторним потовщенням стінок у відповідь на переваження тиском, з іншої – прогресуванням серцевої недостатності.

Дисліпідемію зафіксовано в усіх групах хворих на ГХ. Зміни у ліпідному обміні характеризувались підвищенням рівня ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та зниженням рівня ХС ЛПВЩ. Розрахунок індексу атерогенності показав достовірне його підвищення в групі з НГЛШ у порівнянні з іншими групами, що, можливо, пов'язано з невеликим числом хворих у даній групі й розвитком коморбідної патології (табл. 2).

Рівень онкостатину М у хворих набагато перевищував ($p < 0,01$) такий в групі контролю – $(7,90 \pm 0,13)$ пг/мл. Встановлено достовірне підвищення рівня онкостатину М в групах КРЛШ і КГЛШ у порівнянні з групою НГЛШ. Вважаючи, що онкостатин М є відомим чинником ангиогенезу, маркером атеросклерозу, можна оцінити темпи розвитку атеросклеротичного ураження серця у хворих на ГХ. Встановлена пряма залежність ($p < 0,05$) рівня онкостатину М від дисліпідемії – ХС ($r = 0,58$), ТГ ($r = 0,58$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,49$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,58$), КА ($r = 0,30$).

Рівень ІЛ-6 в групах хворих на ГХ майже в 10 разів перевищував показники групи контролю [$(2,58 \pm 0,13)$ пг/мл, $p < 0,01$]. У той же час аналіз рівня ІЛ-6 показав недостовірну різницю активності в групах з НГЛШ, КРЛШ, КГЛШ. В загальній групі пацієнтів з ГХ рівень ІЛ-6 ($p < 0,05$) корелював з ДАТ ($r = 0,25$), рівнем ХС ($r = 0,53$), ТГ ($r = 0,45$), ХС ЛПВЩ ($r = 0,25$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,44$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,45$). Показники онкостатину М і ІЛ-6 в групі з ЕГЛШ є достовірно нижчими у порівнянні з НГЛШ, що може бути пов'язаним із різною афінністю рецепторів онкостатину М (табл. 2).

Існує гіпотеза, що онкостатин М може бути одним із модуляторів ремоделювання серця і серцевої недостатності, який індукує диференціювання кардіоміоцитів і прискорює втрату їх скоротливої здатності. Це відбувається через стимулювання до нерегулярного розташування скоротливих білків і через значне зниження кількості міофіламентів, що веде до повної втрати поперечної смугастості [7].

Встановлено, що експресія гр 130 і продукція цитокінів класу ІЛ-6, до якої належить онкостатин М, підвищується у відповідь на розтягування стінки міокарда, збільшення його жорсткості, а також може модулюватися широким спектром нейрогормонів і пептидів,

Таблиця 2. Показники ліпідного та цитокінового профілів у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від типу ремоделювання

Показник	НГЛШ (n=15)	КРЛШ (n=32)	КГЛШ (n=78)	ЕГЛШ (n=27)
ХС, ммоль/л	5,64±0,20	5,61±0,24	5,33±0,15	5,65±0,18
ТГ, ммоль/л	1,62±0,21	1,96±0,17*	2,12±0,09*	2,34±0,16*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,70±0,05	1,13±0,05*	1,08±0,03*	0,89±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,19±0,18	3,63±0,21*	3,18±0,14*	3,63±0,19*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,73±0,09	0,89±0,07	0,93±0,04*	1,06±0,07*
КА	7,30±0,47	4,29±0,36*	4,29±0,22*	5,85±0,08*
ОСМ, пг/мл	22,09±4,09	25,96±3,77	27,51±2,15*	15,66±1,62*
ІЛ-6, пг/мл	18,89±2,61	19,62±3,95	18,01±2,84	15,69±7,67*

Примітка. * Відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з групою НГЛШ.

таких як альдостерон, норадреналін, уроркортин і ангіотензин II [8–10]. Розвиток гіпертрофії міокарда в основному викликається через STAT-шлях (signal transducer and activator of transcription), тоді як антиапоптозна діяльність спрацьовує через мітогенну активовану протеїнкіназу (mitogen-activated protein kinase – MAPK), подвійні специфічні кінази MAPK (MEK1 і MEK5). Для реалізації фізіологічного потенціалу онкостатин M також залучає різні вторинні сигнальні внутрішньоклітинні системи, такі як ядерний фактор транскрипції NF- κ B. Результатом описаного каскаду є гіпертрофія й гіперплазія кардіоміоцитів. Гіпертрофічний ріст кардіоміоцитів провокує перехід компенсаторної стадії гіпертрофії міокарда в стадію декомпенсації.

Література

1. Біомаркери кардіоваскулярного ризику при артеріальній гіпертензії / О.М. Ковальова, Т.М. Амбросова, Т.В. Ащеулова та ін. // Харків: Планета-принт, 2014. – 165 с.
2. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines Interleukin-6 and Oncostatin M in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue in vivo / G. Rega, C. Kaun, S. Demyanets, S. Pfaffenberg // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1587–1595.
3. *Mancia G.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
4. *Gotto A.M.* Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders / A.M. Gotto. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co, 2001. – 238 p.
5. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» / В.М. Коваленко, Ю.А. Іванів, М.М. Долженко та ін. // *Новости медицины и фармации (Кардиология).* – 2011. – № 359. – С. 12.
6. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux, et al. // *Eur. J. Echocardiography.* – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
7. *Kubin T.* Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte differentiation and remodeling / T. Kubin, J. Pling, S. Kostin // *Cell. Stem. Cell.* – 2011. – Vol. 9. – P. 420–432.
8. *Mathis S.* Immunometabolism: an emerging frontier / S. Mathis, S.E. Shoelson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 81.
9. *Richard A.J.* The role of JAK-STAT signaling in adipose tissue function / A.J. Richard, J.M. Stephens // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – 1942. – P. 431–439.
10. Oncostatin M is produced in adipose tissue and is regulated in conditions of obesity and type 2 diabetes / D. Sanches-Infantes, U.A. White, C.M. Elks, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99 (2). – P. 217–225.

А.В. Демиденко

ТИПЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Обследовано 152 больных гипертонической болезнью и 10 человек группы контроля. Ремоделирование миокарда ЛЖ у больных ГБ происходило пропорционально продолжительности болезни и уровню АД. Установлено дислиппротеидемию у 86 % больных ГБ, ассоциированную с гиперцитокинемией. Больные ГБ с гипертрофическими типами ремоделирования миокарда ЛЖ

Висновки

1. Ремоделювання міокарда ЛШ у хворих на ГХ відбувалось пропорційно тривалості хвороби та рівня АТ.
2. Встановлено дисліпопротеїдемію у 86 % хворих на ГХ, що асоційована з гіперцитокінемією.
3. Хворі на ГХ з гіпертрофічними типами ремоделювання міокарда ЛШ характеризувалися більш вираженою дисліпідемією та більш високими значеннями онкостатину М порівняно з пацієнтами, які мають негіпертрофічні типи ремоделювання ЛШ.
4. При кореляційному аналізі виявлено позитивну залежність рівней онкостатину М від ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, КА, ТЗСЛШ; ІЛ-6 від ТГ, ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ у загальній вибірці пацієнтів з ГХ.

характеризовались более выраженной дислипидемией и высокими значениями онкостатина М по сравнению с пациентами, у которых выявлены негипертрофические типы ремоделирования ЛЖ. При корреляционном анализе выявлена положительная зависимость уровней онкостатина М, ИЛ-6 от показателей липидного обмена и параметров ЭхоКГ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ремоделирование миокарда левого желудочка, онкостатин М, интерлейкин-6.

G. V. Demydenko

TYPES OF LEFT VENTRICULAR REMODELLING AND FEATURES LIPID AND CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

The study involved 152 patients with essential hypertension and 10 people in the control group. Left ventricular myocardial remodelling in patients with essential hypertension occurred in proportion to the duration of the disease and blood pressure. Lipid profile disturbances were established in 86% of patients with essential hypertension, associated with hypercytokinemia. Patients with essential hypertension with left ventricular hypertrophic remodelling types had more severe dyslipidemia and higher values of oncostatin M compared with patients without hypertrophic left ventricular remodelling. Positive correlations of oncostatin M, IL-6 and lipid metabolism, echocardiography parameters were found.

Key words: essential hypertension, hypertrophy of myocardium, left ventricular, oncostatin M, interleukin-6.

Поступила 02.04.15

УДК 616.127-005.8-004:[616.379-008.64-053.52+616.12-008.64-036.12]-053-055.1/2-036.22

П.П. Кравчун

Харківський національний медичний університет

СТАТЕВІ І ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

Визначали статеві та вікові особливості поширення цукрового діабету 2-го типу, ожиріння та хронічної серцевої недостатності у 295 хворих з постінфарктним кардіосклерозом. Встановили, що ожиріння, цукровий діабет 2-го типу та хронічна серцева недостатність клінічно більш виражені та поширені серед жінок зрілого віку, які мають постінфарктний кардіосклероз, порівняно з жінками похилого віку, тоді як у чоловіків спостерігається інша тенденція: ожиріння, діабет і серцева недостатність більш поширені серед чоловіків похилого віку порівняно з чоловіками зрілого віку.

Ключові слова: *стать, вік, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, хронічна серцева недостатність.*

Серцево-судинні захворювання залишаються найбільш актуальною проблемою охорони здоров'я в більшості країн світу через високу смертність, яка не знижується, незважаючи на безперервне вдосконалення методів діагностики та лікування кардіологічних хворих. Цукровий діабет (ЦД) та ожиріння – це прогностично несприятливі фактори, що визначають серцево-судинний ризик таких патологічних станів, як ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ) та ін., що трансформується у хронічну серцеву недостатність (ХСН) [1].

Суттєвий успіх щодо зниження смертності від ІХС та інфаркту міокарда (ІМ), якого досягли протягом останніх десятиріч у більшості країн Західної Європи та США, насамперед пов'язують з проведенням спланованих епідеміологічних досліджень і створенням реєстрів, що дозволило ВООЗ визначити провідні фактори ризику і розробити концепцію боротьби з ними. У той же час, за даними Фремінгемського дослідження, впровадження цієї стратегії дозволило знизити рівень смертності від ІХС у чоловіків на 30 %, тоді як у жінок лише на 20 % [2]. Є кілька пояснень щодо цієї розбіжності. По-перше, у більшості випадків ІХС у жінок виявляється у більш похилому віці, ніж у чоловіків, і асоціюється зі збільшенням кількості супутньої патології, що позначається на тяжкості пере-

бігу та зростанні летальності. По-друге, існує низка особливостей ланок патогенезу і клінічних проявів ІХС у жінок, що ускладнює своєчасну діагностику і, як наслідок, впливає на структуру ускладнень і смертність насамперед від ІМ. По-третє, частка жінок у структурі широкомасштабних проспективних досліджень була незначною, тому при розробці концепції боротьби з факторами ризику не враховані гендерні відмінності.

Метою дослідження було визначити статеві та вікові особливості поширення ЦД 2-го типу, ожиріння та ХСН у хворих з постінфарктним кардіосклерозом.

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 295 хворих з постінфарктним кардіосклерозом, що знаходилися на лікуванні в кардіологічному і інфарктному відділеннях КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ МОЗ України.

Статеві та вікові особливості поширення ЦД 2-го типу, ожиріння та ХСН у 215 хворих з постінфарктним кардіосклерозом порівнювали з такими у хворих, що не мали ЦД і ожиріння (група порівняння, n=80). Усі хворі з постінфарктним кардіосклерозом були розподілені на групи в залежності від наявності ЦД 2-го типу (1-ша група, n=68), ожиріння

© П.П. Кравчун, 2015

(2-га група, n=76) та їх поєднаного перебігу (3-тя група, n=71). Хворі всіх груп були порівнянні за віком: (64,38±1,08), (65,13±1,43) та (63,47±1,28) років відповідно.

Діагноз постінфарктний кардіосклероз встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріїв відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ і Європейського товариства кардіологів, стандартів діагностики і лікування Асоціації кардіологів України, Наказу МОЗ України від 03.07.06 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим з ішемічною хворобою серця: постінфарктним кардіосклерозом» [3]. При діагностиці ХСН і формуванні клінічних груп користувалися класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української асоціації кардіологів (2013) з визначенням клінічної стадії ХСН, її варіанта та функціонального класу (ФК) [4].

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали за критеріями Всесвітньої федерації цукрового діабету (International Diabetes Federation, IDF, 2013) у відповідності до сумісних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Європейської Асоціації з вивчення ЦД (EASD).

Для характеристики ожиріння визначали індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з класифікацією, розробленою Національним інститутом здоров'я (National Health Institute – NIH), США, і схваленою ВООЗ.

Усім хворим проводилося комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (задишка й слабкість при фізичному навантаженні, ангінозні болі, серцебиття, порушення ритму серця, головний біль, головокружіння тощо), даних анамнезу (у тому числі сімейний анамнез: виявлення спадкової схильності до ІХС, ЦД, ожиріння; соціальний анамнез: особливості способу життя, харчові та шкідливі звички); об'єктивних (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) і додаткових (клінічних і інструментальних) методів дослідження. Електрокардіографію (ЕКГ) у спокої виконували у 12 стандартних відведеннях за допомогою 3-канального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

Отримані дані статистично обробили. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. При вивченні гендерних відмінностей (таблиця) було встановлено, що серед хворих з нормальною

Кількість чоловіків і жінок у групах, %

Стать	Групи			
	1-ша	2-га	3-тя	4-та (порівняння)
Чол.	47	49	49	52,5
Жін	53	51	51	47,5

масою тіла без ознак порушень вуглеводного обміну (група порівняння) переважають чоловіки – 52,5 % ($p < 0,05$). Серед осіб, які мають ЦД 2-го типу, переважають жінки (53 %), так само як і серед хворих із супутнім ожирінням, де також переважають жінки – 51 %, $p < 0,05$.

Цілком закономірно, що серед хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, ЦД 2-го типу та ожиріння переважають жінки – 51 %, $p < 0,05$.

У хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2-го типу та ожирінням серед жінок абдомінальний тип ожиріння відмічається у 73,45 %, неабдомінальний – у 26,55 %. Чоловіків з абдомінальним типом ожиріння дещо менше, ніж з неабдомінальним, – 43,38 та 56,62 % відповідно. Отже, вивчення гендерних відмінностей показало, що серед хворих з абдомінальним типом ожиріння переважають жінки (73,45 %), з неабдомінальним – чоловіки (56,62 %).

ЦД 2-го типу та ожиріння, у тому числі його абдомінальний тип як важливий фактор ризику виникнення ускладнень серцево-судинної патології, частіше спостерігався серед осіб жіночої статі. Найявністю ЦД нівелює захисну роль жіночої статі в плані виникнення ІХС. У Дослідженні Здоров'я Медсестер було встановлено, що ЦД збільшує ризик ІХС у жінок у 7 разів, тоді як у чоловіків лише в 4 рази [5]. Агресивність ЦД у жінок збільшується в декілька разів із менопаузою. При цьому захворюванні погіршується сприйняття естрогенів рецепторами, що протидіє захисній їх ролі проти виникнення ІХС у жінок в пременопаузальному періоді. Діабет може також посилювати негативні ефекти інших відомих факторів ризику ІХС у жінок. У жінок з діабетом захворюваність і смертність від ІХС вищі, ніж у чоловіків [6]. Даний факт пояснюють тим, що статеві гормони впливають на метаболізм інсуліну та глюкози. За результатами Buffalo Health Study, жінки з ІМТ > 29 кг/м² мають в три рази вищий

ризик ІХС, ніж худі жінки [7, 8], однак цей показник менше впливає на смертність від ІХС, ніж на захворюваність. Результати декількох досліджень вказують також на те, що надмірна маса є більш серйозним прогностичним маркером ІХС у жінок, ніж у чоловіків, що не суперечить нашим результатам.

Виявлено також особливості поширення ЦД 2-го типу та ожиріння у хворих з постінфарктним кардіосклерозом в залежності від віку. При віковому аналізі поширення ЦД 2-го типу й ожиріння хворих розподілили на дві вікові підгрупи – другий зрілий вік і похилий вік: жінки: 1-ша підгрупа 36 – 55 років, 2-га 56 – 74 роки; чоловіки: 1-ша підгрупа 36 – 60 років, 2-га 61 – 74 роки. Серед жінок 1-ї вікової групи поширеність ожиріння відмічалася в 60,45 %, ЦД 2-го типу – в 55,47 %; 2-ї вікової групи – у 39,55 і 44,53 % осіб відповідно. У чоловіків 1-ї вікової групи ожиріння виявлено у 38,25 %, ЦД 2-го типу – у 34,65 %, 2-ї вікової групи – у 61,75 і 65,35 % осіб відповідно.

Таким чином, ожиріння та ЦД 2-го типу більш поширені серед жінок зрілого віку порівняно з жінками похилого віку, тоді як у чоловіків спостерігається інша тенденція: ожиріння та діабет більш поширені серед чоловіків похилого віку порівняно з чоловіками зрілого віку.

Наступним, не менш важливим етапом дослідження було вивчення гендерних і вікових особливостей ХСН у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2-го типу та ожирінням.

Аналіз отриманих даних показав, що пацієнти, які перенесли ІМ, в основному мали СН ІА стадії – 83 % хворих: 72,48 % чоловіків і 89,56 % жінок; ІБ стадія зустрічалася в 17 % випадків: у 27,52 % чоловіків і 10,44 % жінок, ІІІ стадія не зафіксована у жодного хворого. Відсутність чоловіків і жінок з ІІІ стадією СН, можливо, пов'язана з тим, що, маючи значно більше обтяжений перебіг даної патології (коморбідні і супутні захворювання), пацієнти не часто доживають до цієї стадії

Література

1. Біловол О.М. Роль порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у формуванні метаболічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція за допомогою комбінації інгібіторів АПФ та тіазидоподібних діуретиків / О.М. Біловол, В.В. Школьник, А.О. Андреева // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 34–37.

2. Hazards of obesity: the Framingham experience / M. Higgins, W.B. Kannel, R.J. Garrison, et al. // Acta Med. Scand. – 1987. – Vol. 723. – P. 23–26.

ХСН. Істотні відмінності визначені і при аналізі ФК ХСН: І ФК не виявлено у жодного хворого, ІІ ФК достовірно частіше зустрічався у чоловіків – у 73,45 % осіб порівняно з 46,31 % у жінок ($p < 0,05$), тоді як ІІІ ФК був виявлений у 48,69 % жінок і всього у 24,05 % чоловіків ($p < 0,05$), ІV ФК ХСН діагностовано у 5 % жінок і 2,5 % чоловіків ($p < 0,05$).

СН у жінок клінічно більш виражена, ніж у чоловіків, що, можливо, зумовлено більшою частотою зустрічальності у жінок ожиріння та ЦД, що обтяжують перебіг ХСН.

Також було досліджено вікову структуру поширення ХСН у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2-го типу та ожирінням і виявлено, що у жінок 1-ї вікової групи поширеність ХСН ІІ ФК відмічалася в 78,61 %, ІІІ ФК – у 18,43 % випадків. У 2-й віковій групі у 21,39 % жінок відмічали ХСН ІІ ФК, у 81,57 % – ІІІ ФК, а ХСН ІV ФК зустрічалась у 100 % випадків. У чоловіків 1-ї вікової групи ХСН ІІ ФК виявлено у 91,42 %, ІІІ ФК – у 10,84 %; 2-ї вікової групи ХСН ІІ ФК – у 8,58 %, ХСН ІІІ ФК – у 89,16 %, а ХСН ІV ФК – також у 100 % випадків.

Одержані результати підтверджують той факт, що з віком тяжкість СН збільшується як у жінок, так і у чоловіків.

Висновки

Ожиріння, цукровий діабет 2-го типу та хронічна серцева недостатність клінічно більш виражені та поширені серед жінок зрілого віку, які мають постінфарктний кардіосклероз, порівняно з жінками похилого віку, тоді як у чоловіків спостерігається інша тенденція: ожиріння, діабет і серцева недостатність більш поширені серед чоловіків похилого віку порівняно з чоловіками зрілого віку.

Перспективи подальших досліджень.

Обтяження клінічного перебігу постінфарктного кардіосклерозу за наявності супутнього цукрового діабету та ожиріння свідчать про необхідність вивчення особливостей ліпідного та вуглеводного обмінів, порушення яких сприяє розвитку і прогресуванню атеросклерозу і хронічної серцевої недостатності.

3. 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease. The Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, et al. // Eur. Heart J. – 2013. – № 34 (38). – P. 2949–3003.

4. *Воронков Л.Г.* Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков. – К., 2013. – 106 с.

5. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing / A. A. Awad-Elkarim, J.P. Bagger, C. J. Albers, et al. // Heart. – 2003. – Vol. 89 (8). – P. 843–847.

6. *Сібекова Т.В.* Серцево-судинні захворювання у працюючих жінок та шляхи профілактики / Т.В. Сібекова, М.А. Ельгар, А.А. Ельгар // Медицина праці і пром. екологія. – 2007. – № 5. – С. 13–18.

7. Body mass index and mortality in a general population sample of men and women. The Buffalo Health Study / J.M. Dorn, E.F. Schisterman, W.Jr. Winkelstein, M. Trevisan // Am. J. Epidemiol. – 1997. Dec 1. T. 146 (11). – P. 919–931.

8. Чинники серцево-судинного ризику у хворих з морбідним ожирінням та шляхи їх медикаментозної, немедикаментозної і хірургічної корекції / О.І. Мітченко, А.С. Лаврик, В.Ю. Романов та ін. // Серце і судини. – 2013. – № 2. – С. 98–105.

П.П. Кравчун

ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА, ОЖИРЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Определяли половые и возрастные особенности распространения сахарного диабета 2-го типа, ожирения и хронической сердечной недостаточности у 295 больных с постинфарктным кардиосклерозом. Установили, что ожирение, сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность клинически более выражены и распространены среди женщин зрелого возраста, которые имеют постинфарктный кардиосклероз, по сравнению с пожилыми женщинами, тогда как у мужчин наблюдается иная тенденция: ожирение, диабет и сердечная недостаточность более распространены среди мужчин пожилого возраста по сравнению с мужчинами зрелого возраста.

Ключевые слова: пол, возраст, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность.

P.P. Kravchun

SEX AND AGE FEATURES OF TYPE 2 DIABETES, OBESITY AND CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

The article is devoted to defining of sex and age distribution features of type 2 diabetes, obesity and chronic heart failure in 295 patients with postinfarction cardiosclerosis. Established that obesity, type 2 diabetes and chronic heart failure clinically more pronounced and widespread among women of mature age with postinfarction cardiosclerosis compared with older women, while in men the reverse obesity, diabetes and heart disease more common men older than men of mature age.

Key words: sex, age, obesity, type 2 diabetes, chronic heart failure.

Поступила 13.03.15

УДК 616.12-009.72-058.84-073

В.М. Погорєлов, В.В. Брек, В.М. Іванців, Н.І. Галагура*, М.В. Майорова*

Харківський національний медичний університет

**Дорожня клінічна лікарня станції Харків*

ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ЙОГО АНТИАТЕРОГЕННА ТЕРАПІЯ

У 60 хворих хронічним легеневим серцем, які отримували пентоксифілін (група порівняння) і пентоксифілін з α -ліпоєвою кислотою (основна група), досліджували внутрішньосерцеву гемодинаміку і скорочувальну функцію міокарда лівого шлуночка, гази крові, функцію зовнішнього дихання, показники ліпідів і ліпопротеїдів, цитокіновий профіль, а також динаміку ендотеліну-1. Після проведеного лікування відзначалося зниження тиску в легеневій артерії, підвищення відсотка фракції викиду й об'єму форсованого видиху за першу секунду. Поліпшення показників гемодинаміки супроводжувалося зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1 β . Відмічалася тенденція до підвищення інтерлейкіну-4. Зазначені клініко-біохімічні і функціональні зміни позитивно характеризують застосування пентоксифіліну і α -ліпоєвої кислоти в терапії хворих хронічним легеневим серцем.

Ключові слова: *хронічне легеневе серце, пентоксифілін, α -ліпоєва кислота.*

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) неухильно ведуть до розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС) і його ускладнень. Згідно даних популяційних досліджень, у хворих з ХОЗЛ смертність пов'язана з розвитком атеросклеротичного ушкодження судин. Відомо, що чергове загострення ХОЗЛ супроводжується накопиченням в ендотеліоцитах ліпопротеїнів. Окислені ліпопротеїни приводять до розвитку імунної відповіді, залучаючи клітини запалення, що призводить до змін нормальної добової варіабельності симптомів і погіршення газообміну, що потенційно веде до гіперкапнії, зниження периферичного судинного опору [1–5]. Зниження ефективної циркуляції крові в малому колі кровообігу стимулює продукцію вазоактивних речовин, у тому числі реніну, що підвищують секрецію вазопресину та систолічний тиск у легеневій артерії [4, 6]. Систолічний тиск у легеневій артерії виступає як фактор ризику формування метаболічних, функціональних і структурних змін в судинах хворих ХЛС [2, 6–8]. Дані літератури свідчать, що включення в терапію хворих ХЛС пентоксифіліну супроводжувалось підвищенням рівня оксиду азоту (NO), поліпшенням функцій судин малого кола кровообігу, зниженням рівня систолічного тиску в легеневій артерії.

Пентоксифілін інгібує фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерферон- γ у хворих з хронічною серцевою недостатністю [9]. Крім того, у хворих з ХОЗЛ поряд з іншими лікарськими засобами використовують метаболічні лікарські засоби. Таким препаратом є α -ліпоєва кислота. α -ліпоєва кислота має антиоксидантні властивості, забезпечує захист клітин від окислювального стресу, знижує рівень тригліцеридів, впливає на рівень глюкози. Все це дало можливість використати її як засіб атеросклеротичної дії в комплексній терапії хворих ХЛС [3, 10, 11].

Метою дослідження була оптимізація лікування хворих ХЛС із застосуванням пентоксифіліну та α -ліпоєвої кислоти.

Матеріал і методи. У терапевтичному відділенні Дорожньої клінічної лікарні станції Харків у 2012–2014 рр. під спостереженням перебувало 60 хворих ХЛС, середній вік яких складав (62 \pm 2) роки. Всі хворі одержували загальноприйняті лікарські засоби. Хворим 1-ї групи (32 особи) в комплексну терапію додатково включали 2%-вий пентоксифілін, який вводили на 250–500 мл 0,9%-вого розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно в дозі 5–10 мл на добу (група порівняння), хворим 2-ї групи (28 осіб) додатково

© В.М. Погорєлов, В.В. Брек, В.М. Іванців та ін., 2015

до цієї терапії включали α -ліпоєву кислоту (Еспа-ліпон) внутрішньовенно крапельно в дозі 600 мг, яку вводили на 200 мл 0,9%-вого розчину натрію хлориду N7-10, після чого вони отримували той самий препарат 600 мг внутрішньо протягом двох місяців. Обидві групи хворих ХЛС за статтю, віком, клініко-функціональною формою захворювання згідно клініко-лабораторним даним були ідентичними.

Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, систолічний тиск у легеневій артерії – за допомогою доплерЕхоКГ. Вивчали об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁). Стан газового складу крові оцінювали за показниками рСО₂ і рО₂ в артеріальній крові. Вміст загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали за А.Н. Климовим (1999). Рівень ендотеліну-1 і цГМФ, прозапального ІЛ-1 β , ФНП- α і протизапального ІЛ-4 визначали імуноферментним методом. Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. На тлі проведеної терапії з включенням пентоксифіліну та його комбінації з α -ліпоєвою кислотою у хворих 1-ї та 2-ї груп спостереження зменшувалися задишка, слабкість, нездужання. Зменшилися кашель і відходження мокротиння, інтенсивність та частота виникнення кардіалгії. Відмічалось збільшення порога перенесення фізичного навантаження. Показники систолічного тиску в легеневій артерії і фракції викиду (ФВ) у хворих ХЛС наведені на рис. 1.

Зниження систолічного тиску в легеневій артерії і збільшення відсотка ФВ відмічалось

в 1-й та 2-й групах відповідно. Все це свідчить, що вказані лікарські засоби опосередковано діють на місцеві тканинні рецептори судин, викликають вазодилатацію та покращення функції бронхів і серця. Тобто зниження систолічного тиску у легеневій артерії і підвищення ФВ створюють умови для відновлення структури і функції бронхів і серця в групах хворих ХЛС, про що свідчать підвищення ОФВ₁ і зміни газового складу крові, які наведені на рис. 2.

Поліпшення клініко-функціональних проявів захворювання хворих ХЛС супроводжувалося змінами стану цГМФ і ендотеліну-1. Підвищення рівня цГМФ у 1-й та 2-й групах спостереження опосередковано супроводжувалося підвищенням ендогенного оксиду азоту, що викликає судинну релаксацію, відповідно якої є зниження рівня систолічного тиску в легеневій артерії (рис. 1 і 3).

До лікування у сироватці крові хворих ХЛС було виявлено підвищення вмісту ІЛ-1 β , ФНП- α та зниження рівня ІЛ-4, тоді як після лікування мав місце достовірний зворотний напрямок даних показників. Це свідчить, що пентоксифілін та його комбінація з α -ліпоєвою кислотою пригнічують прозапальну дію цитокінів у хворих ХЛС (рис. 4).

Поряд з цим позитивна клінічна динаміка в 1-й і 2-й групах спостереження під впливом пентоксифіліну та його комбінації з α -ліпоєвою кислотою супроводжувалась зниженням вмісту ліпідів і ліпопротеїнів у сироватці крові хворих ХЛС (таблиця).

Таким чином, наведені на рисунках та в таблиці цифрові дані свідчать на користь того, що пентоксифілін та його комбінація з α -ліпоєвою кислотою свій вплив реалізують через

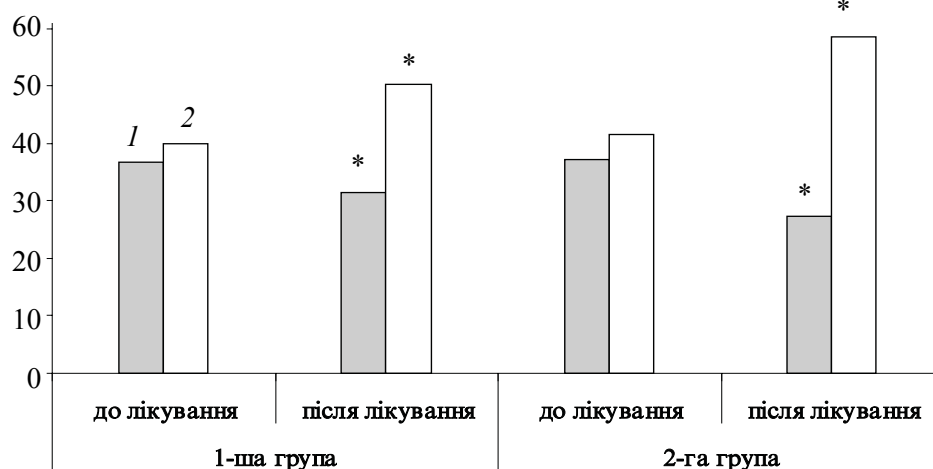


Рис. 1. Показники систолічного тиску в легеневій артерії, мм рт. ст. (1) і ФВ ЛПШ, % (2) у хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну (зліва) та його комбінації з α -ліпоєвою кислотою (справа). * $p < 0,05$

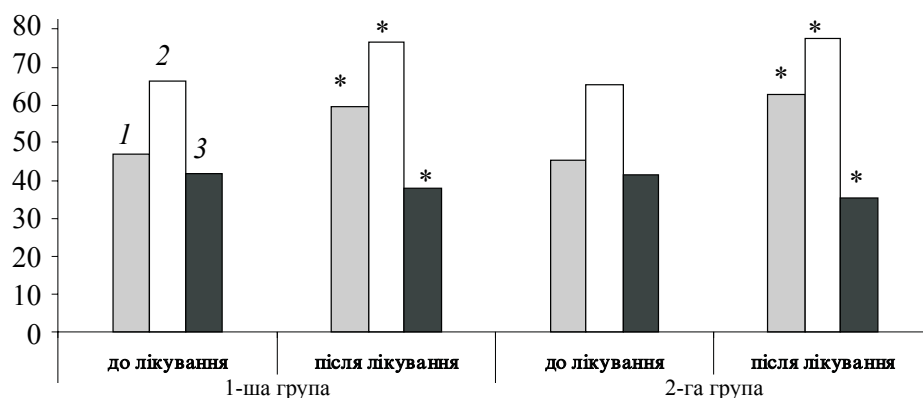


Рис. 2. Показники $ОФВ_1$, % (1) і газового складу крові: PO_2 , мм рт. ст. (2) і PCO_2 , мм рт. ст. (3) у хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну (зліва) та його комбінації з α -ліпоєвою кислотою (справа). * $p < 0,05$

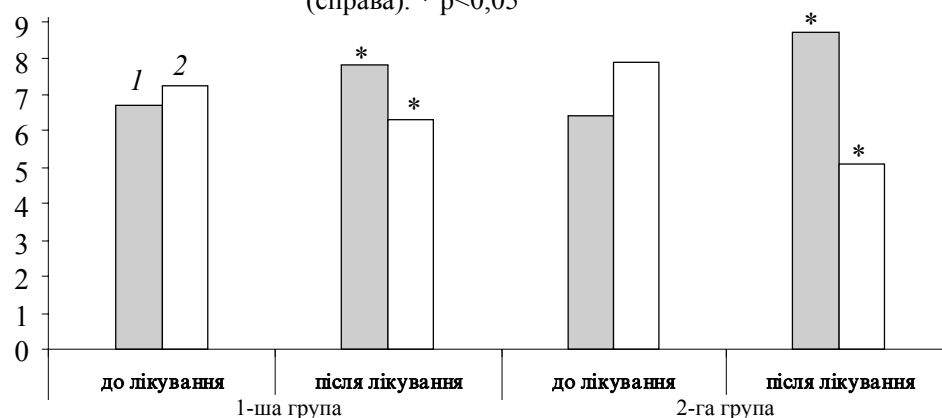


Рис. 3. Зміни стану цГМФ, нмоль/л (1) і ендотеліну-1, пг/мол (2) у сироватці крові хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну (зліва) та його комбінації з α -ліпоєвою кислотою (справа). * $p < 0,05$

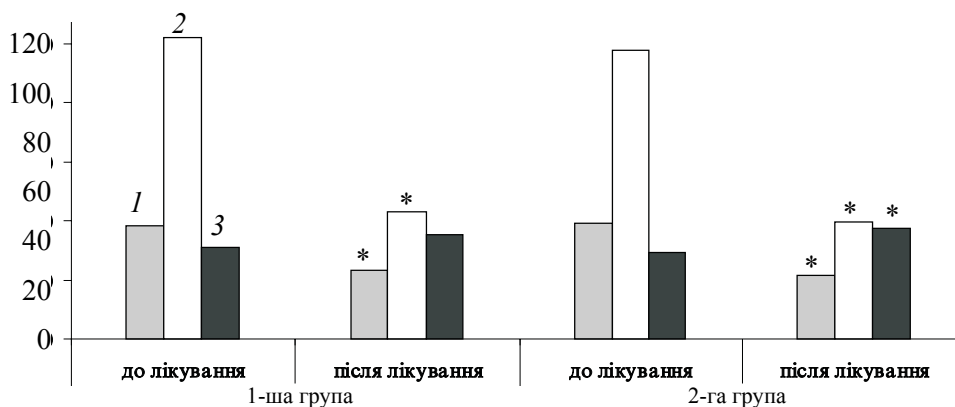


Рис. 4. Зміни профілю цитокінів у сироватці крові хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну (зліва) та його комбінації з α -ліпоєвою кислотою (справа):
1 – ІЛ-1В, пг/мл; 2 – ФНП- α , пг/мл; 3 – ІЛ-4, пг/мл. * $p < 0,05$

Вміст ліпідів і ліпопротеїнів у сироватці крові хворих ХЛС під впливом пентоксифіліну і α -ліпоєвої кислоти, ($M \pm m$) ммоль/л

Показник	1-ша група (n=32)		2-га група (n=28)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний ХС	5,85±0,23	5,69±0,19	5,90±0,21	5,43±0,17
Тригліцериди	2,13±0,17	1,49±0,09	2,12±0,19	1,37±0,11
ХС ЛПНЦ	3,71±0,22	3,13±0,16	3,69±0,17	2,99±0,15
ХС ЛПДНЦ	0,89±0,05	0,51±0,02	0,91±0,06	0,33±0,07
ХС ЛПВЦ	1,13±0,02	1,17±0,04	1,01±0,03	1,28±0,03

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності вірогідні в порівнянні з даними до лікування.

механізм судинної релаксації, зниження ендотеліальної дисфункції і прозапальної дії цитокінів та підсилення гіполіпідемічної дії у хворих ХЛС.

Висновки

1. Застосування пентоксифіліну та його комбінації з α -ліпоевою кислотою в терапії хворих хронічним легенеvim серцем супроводжувалося поліпшенням показників газового складу крові та зовнішнього дихання, зниженням клінічних проявів захворювання.

2. Комплексна терапія хворих хронічним легенеvim серцем з включенням пентоксифіліну і α -ліпоевої кислоти супроводжувалась зниженням систолічного тиску в легенеvій артерії, що сприяло покращенню показників

внутрішньосерцевої гемодинаміки, зниженню активності запального процесу та поліпшенню кровообігу в малому колі кровообігу.

3. Позитивні клініко-гуморальні та функціональні зміни позитивно характеризують застосування пентоксифіліну та його комбінації з α -ліпоевою кислотою у хворих хронічним легенеvim серцем як засіб антиатерогенної дії.

Перспективність дослідження. Значені позитивні зміни дають можливість розширити спектр терапії хворих ХЛС, тобто подальші дослідження будуть ґрунтуватись на підборі оптимальної дози цих лікарських засобів у хворих хронічним легенеvim серцем з серцевою недостатністю.

Література

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
2. Корж А.Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при хроническом обструктивном заболевании легких / А.Н. Корж // *Внутрішня медицина*. – 2009. – № 3 (15). – С. 50–56.
3. Антиатерогенна терапія хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень / В.Н. Погорелов, В.В. Брек, Л.П. Балагова, С.В. Денисова // *Архів клінічної та експериментальної медицини*. – 2012. – Т. 21, № 1. – С. 86–88.
4. Сиренко Ю.Н. Легочная гипертензия. Классификация. Патогенез. Клиника. Диагностика / Ю.Н. Сиренко // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – № 2 (4). – С. 7–15.
5. Фещенко Ю.И. Новая редакция руководства глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких [GOLD] / Ю.И. Фещенко // *Здоров'я України*. – 2012. – № 2 (18). – С. 10–11.
6. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension / Н. Chen, Т. De Marco, Е.А. Kobashigawa, et al. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 608–616.
7. Коноплева Л.Ф. Хроническое легочное сердце: дискуссия продолжается / Л.Ф. Коноплева // *Здоров'я України*. Темат. номер «Кардиология. Ревматология». – 2011. – № 6. – С. 20–21.
8. Наксонов Е.Л. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы / Е. Л. Наксонов // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 36–38.
9. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии / О.Н. Ковалева // *Серцева недостатність*. – 2011. – № 2. – С. 93–100.
10. Жуков В.І. Застосування альфа-ліпоевої кислоти у комплексній терапії вертеброгенної нейрокомпресійної радикулоїшемії / В.І. Жуков, В.В. Погорелов, О.Є. Марченко // *Вісник наукових досліджень*. – 2011. – № 2. – С. 53–55.
11. Козачок Н.Н. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в клинической практике / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк // *Мистецтво лікування*. – 2003. – № 5. – С. 75–77.

В.Н. Погорелов, В.В. Брек, В.Н. Иванцев, Н.И. Галагура, М.В. Майорова **ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ И ЕГО АНТИАТЕРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ**

У 60 больных хроническим легочным сердцем, получавших пентоксифиллин (группа сравнения) и пентоксифиллин с α -липоевой кислотой (основная группа), исследовали внутрисердечную гемодинамику и сократительную функцию миокарда левого желудочка, газы крови, функцию внешнего дыхания, показатели липидов и липопротеинов, цитокиновый профиль, а также динамику эндотелина-1. После проведенного лечения отмечалось снижение давления в легочной артерии,

повышение процента фракции выброса и объема форсированного выдоха за первую секунду. Улучшение показателей гемодинамики сопровождалось снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1 β . Отмечалась тенденция к повышению уровня интерлейкина-4. Полученные клинико-биохимические и функциональные изменения положительно характеризуют применения пентоксифиллина и α -липовой кислоты в терапии больных хроническим легочным сердцем.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, пентоксифиллин, α -липовая кислота.

V.N. Pogorelov, V.V. Brek, V.M. Ivantsiv, N.I. Galagura, M.V. Mayorova

CHRONIC PULMONARY HEART AND ITS ANTIATHEROGENIC THERAPY

The study involved 60 patients with chronic pulmonary heart treated by pentoxifylline (group of comparison) and pentoxifylline in combination with α -lipoic acid (main group). Studied rates of intracardiac hemodynamics and myocardial contractility of the left ventricle, gas composition of the blood, ventilation lung function, rates lipids and lipoproteins, cytokine profile, and changes of endothelin-1. After the treatment, there was a decrease in pulmonary artery pressure, increase percent of ejection fraction, and increase in the volume forced expiratory for the first second. Improve of hemodynamic performance was accompanied by a decrease in the level of endothelin-1, interleukin-1 β . There was a trend to increase of interleukin-4. Received clinical and laboratory improvement makes positive characteristic of using of pentoxifylline and α -lipoic acid in therapy of chronic pulmonary heart.

Key words: chronic pulmonary heart, pentoxifylline, α -lipoic acid.

Поступила 12.02.15

УДК 616.12-005.4-004-036.12-008.318-036.887-091

А.С. Шапкин

Харьковский национальный медицинский университет

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ТАНАТОГЕНЕЗЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Был проведен ретроспективный анализ 62 протоколов вскрытий с основным заболеванием постинфарктный кардиосклероз и 49 протоколов с заболеванием атеросклеротический кардиосклероз. Показано, что для различных форм ишемической болезни сердца характерны определенные аритмии. Наиболее общим нарушением сердечного ритма является фибрилляция предсердий, частота встречаемости которой возрастает по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Локализация постинфарктного кардиосклероза в задней стенке левого желудочка вне зависимости от размера является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении продолжительности жизни. Такая локализация кардиосклероза способствует возникновению тяжелых и стойких желудочковых аритмий и блокад. Желудочковые экстрасистолы высоких градаций и блокады проведения по ножкам пучка Гиса имеют непосредственное отношение к танатогенезу больных ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аритмии, сердечная недостаточность.

Нарушения сердечного ритма и проводимости являются неотъемлемой составляющей клинической картины больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2]. Нарушения сердечного ритма рассматриваются как один из ведущих факторов риска внезапной сердечной смерти, а также как одна из причин развития и прогрессирования ХСН [3–5]. Считается, что спектр аритмий и блокад проведения во многом определяется формой ИБС, а частота их встречаемости напрямую зависит от степени выраженности ХСН [6, 7]. Исключительно сложные пути поиска эффективных методов профилактики и лечения нарушений ритма и ХСН привели к многочисленным гипотезам и суждениям о причинно-следственных механизмах возникновения и прогрессирования данных патологических состояний.

Целью работы было выявление частоты встречаемости и характера нарушений сердечного ритма с последующим выяснением их роли в танатогенезе больных с различными формами ИБС.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ протоколов вскрытий умерших в отделениях КУОЗ «Областная

клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова и Национальном институте терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины глубиной в 10 лет. Было изучено 111 протоколов вскрытий с наличием в основной рубрике диагноза хронической ИБС. Изученный материал был разделен на две группы: 1-я – 62 случая (из них 41 мужчина, или 66,1 %) с основным заболеванием постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) левого желудочка; 2-я – 49 случаев (из них 36 мужчин, или 73,5 %) с основным заболеванием атеросклеротический кардиосклероз (АСКС). Каждая группа анализировалась по полу, возрасту, характеру нарушений сердечного ритма, а группа ПИКС, кроме того, по локализации очага ПИКС и тяжести ХСН.

Результаты и их обсуждение. В группе АСКС распределение больных по возрасту представлено в виде положительной параболы с нарастанием количества умерших с возрастом и значительным пиком в интервале 70–79 лет с падением количества умерших в возрастной категории 80 лет и старше (рис. 1).

В группе ПИКС наибольшее количество умерших отмечается в возрастных интервалах

© А.С. Шапкин, 2015

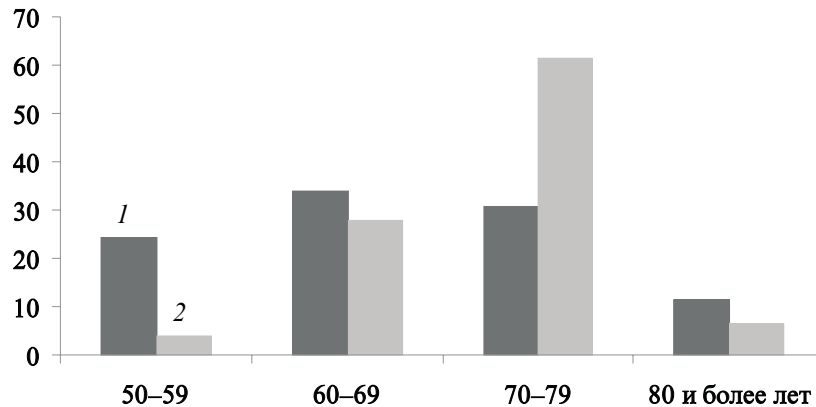


Рис. 1. Распределение умерших по возрасту в группах ПИКС (1) и АСКС (2)

лах 60–69 и 70–79 лет и составляет соответственно 33,8 и 30,7 % от общего количества больных данной группы. В возрасте 50–59 лет количество умерших несколько меньше и составляет 24,2 %, а в возрасте 80 лет и более оно значительно снижается – до 11,3 %.

Распределение больных группы ПИКС по полу в зависимости от возраста показало, что количество мужчин, умерших в период с 50 до 69 лет, значительно превосходит количество женщин, а наибольший пик смертности лиц мужского пола приходится на возрастной интервал 60 – 69 лет (рис. 2). Количество

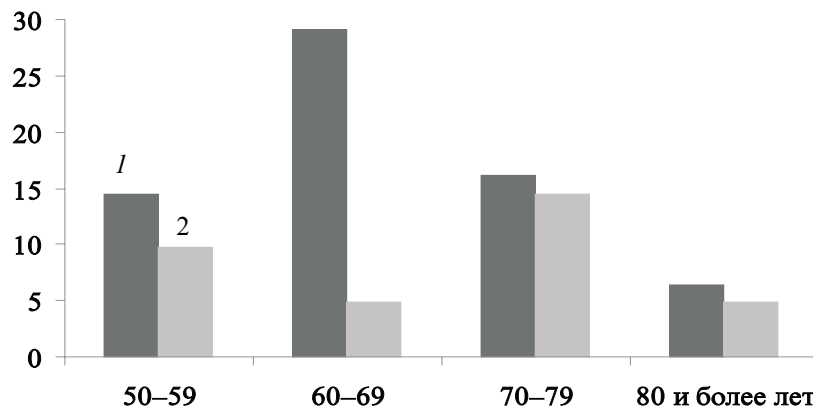


Рис. 2. Частота встречаемости постинфарктного кардиосклероза в различные возрастные периоды в зависимости от пола (1 – мужчины; 2 – женщины)

мужчин, умерших в возрасте 50–59 лет, в 1,5 раза превосходит количество умерших женщин, а в возрасте 60–69 лет – в 6 раз. С возрастом количество мужчин и женщин практически выравнивается.

При изучении локализации поражения левого желудочка отмечено, что в незначительном большинстве случаев (33; 53,2 %) очаг ПИКС локализовался в верхней трети задней или заднеперегородочной области миокарда. Очаги ПИКС, при этом чаще трансмуральные, имеют относительно небольшую

площадь поражения. В 29 (46,8 %) наблюдениях очаги ПИКС локализовались в передней или переднебоковой стенке левого желудочка и чаще имели характер обширных поражений с различной глубиной проникновения в толщу миокарда.

Количество умерших с локализацией очагов ПИКС в переднебоковой и заднеперегородочной областях левого желудочка примерно совпадает. Однако при изучении частоты встречаемости различных локализаций очагов ПИКС в зависимости от возраста умерших отмечается определенная зако-

номерность (рис. 3): у умерших более молодого возраста (50–69 лет) очаги ПИКС чаще имели заднеперегородочную локализацию (28 случаев; 84,8 % от общего количества задних и заднеперегородочных очагов ПИКС), а у лиц более старшей возрастной категории (70 лет и более) чаще выявлялась передняя локализация очагов ПИКС (21 случай, или 72,4 % от общего количества переднебоковых и заднеперегородочных очагов ПИКС).

Продолжительность жизни больных с ПИКС задней и заднеперегородочной стенки

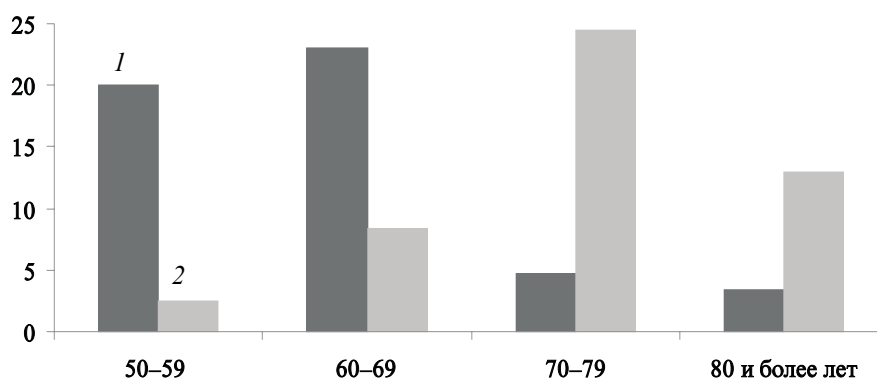


Рис. 3. Частота встречаемости постинфарктного кардиосклероза различной локализации в разные возрастные периоды:

1 – заднеперегородочная стенка; 2 – переднеперегородочная стенка

левого желудочка от момента возникновения острого инфаркта миокарда составила в среднем $(2,21 \pm 0,37)$ лет. При локализации ПИКС в передней или переднебоковой стенке левого желудочка продолжительность жизни от момента возникновения острого инфаркта в некоторых случаях достигала 12 лет с эпизодами повторных инфарктов и в среднем составляла $(5,46 \pm 0,92)$ года, что достоверно больше, чем при задней локализации ПИКС ($p < 0,05$). У больных с ПИКС задней стенки левого желудочка не отмечено признаков выраженной застойной сердечной

недостаточности, по данным клинических исследований она достигала в основном стадии СН ПА. У больных с переднебоковой локализацией ПИКС в подавляющем большинстве случаев отмечалась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, а степень сердечной недостаточности достигала стадий ПБ – III.

Проводя параллели между характером нарушений ритма сердца при различных формах ИБС, мы выявили, что в группе ПИКС чаще, чем в группе АСКС, встречаются желудочковые аритмии и блокады (таблица).

Распределение характера нарушений сердечного ритма в зависимости от формы ишемической болезни сердца и возраста

Форма ИБС	Нарушения ритма и проводимости	Количество случаев в возрасте, лет				
		51–60	61–70	71–80	80 и старше	
ПИКС	Фибрилляция предсердий	5	6	13	5	
	Желудочковая экстрасистола	9	12	1	1	
	Блокада левой ножки пучка Гиса	полная	2	1		
		неполная	2	6	1	1
	Блокада правой ножки пучка Гиса	2	5	1		
	Атриовентрикулярная блокада	полная	2		1	
		неполная		2		
	Синусовая тахикардия	3			1	
	АСКС	Фибрилляция предсердий	2	9	26	2
Желудочковая экстрасистола			3	2	1	
Блокада левой ножки пучка Гиса		полная			1	
		неполная			1	
Блокада правой ножки пучка Гиса						
Атриовентрикулярная блокада		полная	2	2	2	
		неполная		2		
Синусовая тахикардия				4	1	

Так, в 23 (37,1 %) наблюдениях отмечены частые желудочковые экстрасистолы, порой парные, с эпизодами трансформации их в желудочковые тахикардии, в 20 (32,3 %) случаях отмечены различные блокады ножек пучка Гиса. При сопоставлении характера нарушений сердечного ритма в группе ПИКС с локализацией очага кардиосклероза выявлено, что 87 % желудочковых экстрасистол отмечаются при локализации ПИКС в заднеперегородочной области и только 13 % при переднебоковой локализации. Фибрилляция предсердий в группе ПИКС отмечена в 29 (46,8 %) наблюдениях, при этом в подавляющем большинстве у лиц с достаточно выраженной застойной недостаточностью и преимущественно при переднебоковой локализации очага ПИКС. В группе АСКС наиболее часто встречалась постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, которая отмечена в 39 (79,6 %) случаях. Желудочковые экстрасистолы в группе АСКС отмечены только в 6 (12,3 %) наблюдениях, что значительно меньше, чем в группе ПИКС.

Литература

1. *Малая Л.Т.* Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы / Л.Т. Малая, Ю.Б. Горб. – Харьков: Торсинг, 2002. – 768 с.
2. *Гуревич М.А.* Нарушения сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности / М.А. Гуревич // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 5–9.
3. *Кактурский Л.В.* Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы / Л.В. Кактурский // Архив патологии. – 2005. – № 3. – С. 8–11.
4. *Кулешова Э.В.* Всегда ли внезапна внезапная сердечная смерть? / Э.В. Кулешова, Е.А. Демченко // Вестник аритмологии. – 2005. – № 42. – С. 22–27.
5. *Воронков В.Г.* Внезапная сердечная смерть у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.Г. Воронков // Український медичний часопис. – 2004. – Т. 39, № 1. – С. 24–32.
6. *Горбась І.М.* Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І.М. Горбась // Здоровье Украины. – 2009. – № 3/1. – С. 34–35.
7. *Lloyd-Jones D.M.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study / D.M. Lloyd-Jones, T.J. Wang, E.P. Leip // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1042–1046.

А.С. Шапкін

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ТАНАТОГЕНЕЗІ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Проведений ретроспективний аналіз 62 протоколів розтину з основним захворюванням постінфарктний кардіосклероз і 49 протоколів з захворюванням атеросклеротичний кардіосклероз. Показано, що для різних форм ішемічної хвороби серця характерні певні аритмії. Найбільш загальним порушенням серцевого ритму є фібриляція передсердь, частота якої зростає в міру прогресування серцевої недостатності. Локалізація постінфарктного кардіосклерозу в задній стінці лівого шлуночка незалежно від його розміру є несприятливою прогностичною ознакою відносно тривалості життя. Така локалізація кардіосклерозу сприяє виникненню важких і стійких

шлуночкових аритмій і блокад. Шлуночкові екстрасистоли високих градацій і блокади проведення по ніжках пучка Гіса мають безпосереднє відношення до танатогенезу хворих на ішемічну хворобу серця.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, аритмії, серцева недостатність.

A.S. Shapkin

ROLE OF HEART ARRHYTHMIAS IN TANATOGENESIS WITH DIFFERENT FORMS OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

The retrospective analysis of 62 autopsy reports with main disease postinfarction cardiosclerosis and 49 autopsy reports with atherosclerotic cardiosclerosis was conducted. It was shown that for the various forms of ischemic heart disease characterized by certain arrhythmias. Atrial fibrillation is the most common heart rhythm disorder, the frequency of which increases as far as progress of cardiac failure. Localization of postinfarction cardiosclerosis in the posterior wall of the left ventricle irrespective of the size is an unfavorable prognostic sign in relation to lifetime. Such localization of cardiosclerosis contributes to severe and persistent ventricular arrhythmias and blockades. High grade ventricular extrasystoles and conduction blockades at branches of bundle of His are directly related to tanatogenesis of patients suffer from ischemic heart disease.

Key words: ischemic heart disease, arrhythmias, cardiac failure.

Поступила 17.04.15

ПЕДІАТРІЯ

УДК 613.956(477.54)

*Т.В. Чайченко, Н.І. Макєєва, В.А. Коваль, Є.А. Макєєва**Харківський національний медичний університет***ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК, СТАН ЗДОРОВ'Я ТА СТИЛЬ ЖИТТЯ ПІДЛІТКІВ,
ЩО НАВЧАЮТЬСЯ В 9-х КЛАСАХ І МЕШКАЮТЬ
В ІНДУСТРІАЛЬНОМУ МІСТІ ТА ЗА ЙОГО МЕЖАМИ**

У роботі вивчалися основні особливості антропометричних параметрів, вітальних функцій та особливості способу життя учнів 9-х класів, що мешкають в індустріальному місті та за його межами. Встановлено, що у хлопців, що мешкають в індустріальному районі міста, перевагу має жировий компонент структури тіла, а також рівні артеріального тиску вищі, ніж у мешканців села. Для всіх мешканців індустріального району незалежно від статі типовими є статичний спосіб життя, схильність до споживання фаст-фуду, підвищена захворюваність на застуду. Отже, отримані результати свідчать про високі шанси потенційного формування кардіоваскулярного ризику, що потребує широкого впровадження соціальних програм щодо здорового способу життя та харчування із залученням усіх членів родини.

Ключові слова: підлітки, кардіоваскулярний ризик, антропометричні параметри, вітальні функції, спосіб життя.

Незважаючи на численні дослідження в галузі екопатології у дітей, виявлення екологічно залежних відхилень у стані їх здоров'я залишається важливою задачею, що зумовлено як значною різноманітністю дії факторів зовнішнього середовища на стан здоров'я дітей в популяції людини, так і складності визначення причинно-наслідкових зв'язків [1–4]. Однією з важливих проблем промислового міста є забруднення атмосферного повітря викидами промислових підприємств, насамперед хімічної промисловості та автотранспорту [5–7]. До основних екологічних забруднювачів великих промислових центрів перш за все належать важкі метали, які знижують захисні можливості організму в цілому, впливаючи на імунітет, стан здоров'я та розвиток дітей і підлітків.

За офіційними даними [8–11], були визначені райони із задовільною і незадовільною екологічною ситуацією. При їх визначенні враховувалися такі показники, як забрудненість продуктів харчування, забрудненість атмосферного повітря, антропо-

генне навантаження від стаціонарних джерел і автотранспорту на атмосферне повітря, накопичення та розміщення відходів, скиди забруднюючих речовин.

Метою роботи було визначення особливостей антропометричних параметрів, вітальних функцій та особливостей способу життя учнів 9-х класів, що мешкають в індустріальному місті та за його межами.

Об'єкт і методи. Обстежено 94 підлітки, учні 9-х класів (43 хлопчиків і 51 дівчинка), віком 14–15 років. Серед обстежених 42 підлітки міста з районів із несприятливим екологічним фоном (урбанізовані) та 52 підлітки з районів області із сприятливим екологічним фоном (неурбанізовані). Дані про екологічний фон було отримано із офіційних статистичних звітів по регіону. Учні 9-х класів були обрані у зв'язку з тим, що вони є особами пубертатного віку, які готуються до переходу в старшу школу або інші навчальні заклади і потребують моніторингу адаптаційних можливостей у зв'язку з необхідністю складання планів диспансеризації для адекватного входження в доросле життя.

© Т.В. Чайченко, Н.І. Макєєва, В.А. Коваль, Є.А. Макєєва, 2015

При проведенні антропометрії враховували такі параметри: масу тіла (МТ); зріст стоячи (за допомогою пристрою Seca-202), обсяг грудей (ОГ), обсяг талії (ОТ), обсяг стегон (ОС); обсяг плеча в середній третині (ОП), обсяг стегна в середній третині (ОСт), обсяг гомілки в середній третині (ОГом), також розраховували індекс маси тіла (ІМТ) та площу поверхні тіла (ППТ). Додатково вимірювали шкірну складку (вираженість підшкірно-жирового шару) за допомогою механічного пружинного каліпера Lange Skinfold Caliper (Beta Technology, USA), точність 1 мм, в стандартних позиціях: під лопаткою (ШСЛ), над біцепсом (ШСБ), над трицепсом (ШСТ), в ілеоцекальній ділянці (ШСІ) з подальшим розрахунком сумарної шкірної складки (СШС) шляхом алгебраїчної суми. Для визначення характеру структури тіла використовували метод V.G.A. Durnin із співавт. із застосуванням нормативів для підлітків, оцінювали вміст жиру в організмі (% жиру). Визначали такі показники основних вітальних функцій: частоту дихань (ЧД), частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (САТ) і діастолічний (ДАТ), що вимірювали за допомогою пристрою Omron M-6 (Японія).

Для визначення особливостей способу життя було проведено анкетування підлітків з використанням спеціально складеної анкети, відповіді на питання якої висвітлювали особливості харчування, фізичної активності, сну, захворюваності на застуду та наявність хронічних захворювань.

Цифрові дані статистично обробили. Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Вірогідних відмінностей відносно кількості обстежених ані за статтю (відповідно 54,3 % дівчат і 45,7 % хлопчиків), ані за місцем мешкання (відповідно 44,7 % мешканців міста та 55,3 % мешканців районів області) не виявлено. Середній вік обстежених урбанізованих підлітків склав $(14,36 \pm 0,58)$ року, неурбанізованих – $(14,23 \pm 0,83)$ року, $p > 0,05$. Достовірної різниці за віком серед обстежених дівчат і хлопців встановлено не було ($p > 0,05$), що свідчить про те, що групи достовірно не відрізнялися одна від одної.

Проведено порівняльний аналіз антропометричних параметрів урбанізованих і неурбанізованих хлопців і дівчат. Результати аналізу наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Антропометричні показники та параметри хлопців і дівчат, які мешкають у місті та районах області ($M \pm \sigma$)

Показник	Хлопці		Дівчата	
	урбанізовані (n=26)	неурбанізовані (n=17)	урбанізовані (n=16)	неурбанізовані (n=35)
МТ, кг	58,59±8,98	61,50±8,48	52,81±14,47	53,07±8,41
Зріст, м	1,69±0,05*	1,73±0,06*	1,60±0,08	1,63±0,06
ІМТ	20,54±2,55	20,65±3,16	20,42±4,61	19,98±2,81
ППТ, м ²	1,65±0,14	1,71±0,13	1,52±0,21	1,55±0,13
ОГ, см	83,15±6,04	85,00±7,43	82,69±6,79	81,44±8,72
ОТ, см	71,69±5,54	74,29±8,84	67,44±10,47	65,56±11,93
ОС, см	89,96±0,33	91,64±6,14	90,63±6,16	90,06±7,30
ОТ/ОС	0,80±0,04	0,81±0,07	0,74±0,06	0,73±0,06
ОТ/Зріст	0,43±0,02	0,43±0,05	0,42±0,06	0,40±0,04
ОСт, см	45,38±4,09	43,24±5,06	47,69±6,15	45,12±4,81
ОГом, см	31,38±3,58*	34,64±3,25*	32,56±3,86	33,18±2,69
ОП, см	25,73±2,56	25,06±2,63	24,19±3,25	23,74±2,98
ШСБ, мм	24,31±4,66*	11,47±7,55*	20,75±6,62	19,19±14,43
ШСТ, мм	23,85±6,15*	12,11±6,46*	21,63±4,91	20,09±16,89
ШСЛ, мм	12,58±4,75	11,35±6,41	13,75±8,71	16,33±11,48
ШСІ, мм	17,92±8,36	18,06±13,90	21,00±13,46	24,06±8,07
СШС, мм	78,65±20,11*	53,00±31,96*	77,12±30,24	79,67±25,31
% жиру	33,29±2,93*	26,45±14,93*	32,83±3,52	32,96±13,35

Примітка. * $p < 0,05$

Як видно із табл. 1, антропометричні параметри неурбанізованих дівчат і хлопців мають суттєві відмінності, а саме маса, зріст, площа поверхні тіла, обсяг талії, співвідношення ОТ/ОС у дівчат вірогідно нижчі, ніж у хлопців, а сумарна шкірна складка та відсоток жиру в організмі вірогідно вищі. Якщо взяти до уваги, що зазначені показники у хлопців і дівчат істотно не відрізняються від нормативних показників для цього віку й статі, можна стверджувати, що одержані результати відображують нормальні фізіологічні статеві відмінності фізичного розвитку дітей, які набирають наочності під час статевого дозрівання.

Інші тенденції було зафіксовано під час аналізу антропометричних параметрів урбанізованих підлітків. Хлопчики мають вірогідно вищий зріст, площу поверхні тіла, відношення ОТ/ОС, що також можна пояснити фізіологічними статевими відмінностями. Разом із тим, підлітки чоловічої статі також мають статистично значуще вищий показник ШСБ, а статевих відмінностей за такими показниками, як ШСТ, ШСЛ, ШСІ, СШС, % жиру не знайдено. Отже, збільшення маси хлопців відбувається не за рахунок переважно м'язової маси (фізіологічний тип), а за рахунок м'язової і жирової маси із достовірною перевагою останньої.

На наступному етапі аналізу порівнювали антропометричні параметри залежно від місця проживання. Враховуючи статеві фізіологічні відмінності, аналіз провели окремо для дівчат і для хлопців. Одержані дані ілюструють відсутність відмінностей за всіма антропометричними параметрами дівчат із різним місцем мешкання та достовірно не відрізняються від нормативних.

Неурбанізовані хлопці мають статистично вищий зріст ($p < 0,05$) і обсяг гомілки ($p < 0,05$). У разі відсутності різниці в масі тіла ($p > 0,05$) у сільських хлопців вірогідно нижчі по-

казники ШСБ, ШСТ, СШС, % жиру (усі $p < 0,05$). Ці дані свідчать, що в урбанізованих хлопців відповідно знижується питома вага м'язового компонента маси тіла, а збільшується – жирового компонента. Додатково це можна підтвердити тим, що показники СШС, % жиру хлопців міста вірогідно перевищують нормативні показники.

Отримані нами дані порівнювали з результатами, отриманими шведськими науковцями, які при оцінці антропометричних параметрів не встановили достовірної відмінності в їх значеннях в залежності від місця проживання [12]. Однак авторами проводилося вимірювання лише базових параметрів (зріст, маса, ІМТ), товщина шкірних складок і % жиру не оцінювалися взагалі, а саме ці ознаки дають змогу встановити, за рахунок якого компонента, м'язового чи жирового, відмічається збільшення маси тіла. Вивчення структури тіла дає більш точну оцінку ризику розвитку серцево-судинної патології, ніж вимірювання лише маси тіла та ІМТ.

Під час оцінювання показників вітальних функцій серед неурбанізованих хлопців і дівчат (табл. 2) було визначено вірогідне підвищення ЧСС у дівчат ($p < 0,05$). Відмінностей за іншими показниками не було знайдено (усі $p > 0,05$). В урбанізованих хлопців був зафіксований статистично значуще вищий САТ ($p < 0,05$), ніж у дівчат. Інших відмінностей за вітальними показниками зареєстровано не було. Порівняння показників вітальних функцій дівчат не визначило суттєвих відмінностей між ними залежно від місця мешкання (усі $p > 0,05$).

В урбанізованих хлопців було виявлено достовірне підвищення показників САТ і ДАТ порівняно з відповідними показниками як неурбанізованих хлопців, так і з нормативними.

Цей факт привертає увагу, якщо додати ще й збільшення % жиру у хлопців із міста.

Таблиця 2. Показники вітальних функцій урбанізованих і неурбанізованих хлопців і дівчат ($M \pm \sigma$)

Показник	Дівчата		Хлопці	
	урбанізовані (n=16)	неурбанізовані (n=35)	урбанізовані (n=26)	неурбанізовані (n=17)
ЧСС, уд. за хв.	83,67±13,46	93,31±18,65	75,69±14,76	79,00±15,49
ЧД, рухів за хв.	19,20±0,50	18,10±1,06	17,2±2,30	17,3±2,10
САТ, мм рт. ст.	119,93±13,78	116,69±13,50	131,35±11,66*	120,59±16,53*
ДАТ, мм рт. ст.	74,73±11,90	76,69±10,93	75,69±12,05*	69,29±7,28*

Примітка. * $p < 0,05$.

Таке сполучення є взаємозалежним, з одного боку, а з іншого, відокремлює урбанізованих хлопців у групу ризику формування серцево-судинної патології.

Проаналізовано особливості способу життя підлітків (табл. 3).

Таблиця 3. Особливості способу життя підлітків міста і районів області

Ознака	Урбанізовані (n=42)		Неурбанізовані (n=52)		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Заняття в спортивних секціях	12	28,6	15	28,8	>0,05
Прогулянки на свіжому повітрі понад 8 год на тиждень	11	26,2	24	46,2	<0,05
Вживання фаст-фуду більше 3 разів на тиждень	27	64,3	12	23,1	<0,05
Вживання овочів і фруктів більше 5 разів на тиждень	29	69,0	35	71,2	>0,05
Захворювання на застуду більше 3 разів на рік	19	45,2	8	15,4	<0,05
Сон понад 8 год на добу	34	80,9	44	84,6	>0,05
Наявність хронічних захворювань	14	33,3	15	28,8	>0,05
Час біля комп'ютера, телевізора понад 2 год на день	35	83,3	16	38,5	<0,05

Як видно із табл. 3, урбанізовані підлітки вірогідно частіше вживають фаст-фуд, хворіють на застуду, достовірно більше часу проводять біля телевізора та комп'ютера (усі $p < 0,05$). Статистично менший час вони проводять на свіжому повітрі ($p > 0,05$), ніж їхні однолітки із села.

Проведене нами дослідження показало, що мешканці індустріального міста більш схильні до накопичення маси тіла за рахунок жирового компонента. Означений факт співпадає з висновками американських [13, 14] і канадських науковців [15] про те, що урбанізована молодь піддається більшому ризику ожиріння та низької фізичної активності, ніж не урбанізована. У той же час кількість осіб з ожирінням зростає й в сільській місцевості, що, в першу чергу, пов'язано із рівнем фізичної активності [16] і звичками харчування – переважанням в раціоні жирів, солі, солодких безалкогольних напоїв і недостатністю фруктів і овочів. Взагалі підлітки з надлишковою масою в порівнянні з тими, хто має нормальну масу, додатково вживають їжу між основними прийомами та схильні до вживання їжі в нічний час і не в змозі контролювати калорійність страв [17].

Що стосується рівня фізичної активності, важливими є дані норвезьких вчених, які встановили, що як сільські, так і міські підлітки витрачають більше часу на неактивний

відпочинок (телебачення та комп'ютерні ігри), ніж на регулярну фізичну активність без відмінностей між цими двома групами. Однак це дослідження також виявило, що середня пройдена пішки або подолана на велосипеді відстань до школи або до автобусної зупинки

у неурбанізованих підлітків в три рази більша, ніж аналогічна відстань для урбанізованих підлітків [18].

Отже, наші дані демонструють, що підлітки, які мешкають в індустріальному місті України, також, як і їх однолітки з інших країн, схильні до надлишкової маси із-за більш виразної тенденції до споживання фаст-фуду і статичного способу життя з проведенням значної кількості часу біля екранів телевізорів і комп'ютерів. На нашу думку, встановлена різниця між мешканцями міста та районів області спричинена соціальними факторами, а саме нечисленністю закладів фаст-фуду, необхідністю допомагати батькам з польовими роботами, а також долати більш суттєву відстань пішки через відсутність широкої транспортної мережі. Тобто активна просвітницька робота щодо здорового способу життя є вкрай необхідною під час виховання як підлітків міста, так і тих, які мешкають за його межею.

Висновки

1. Загальні антропометричні параметри дівчат і хлопців, які мешкають в індустріальному місті та за його межею, суттєво не відрізняються від нормативних показників, а визначені гендерні відмінності є фізіологічними для підлітків. У той же час в урбанізованих хлопців суттєву перевагу має жировий компонент структури тіла над м'язовим.

2. Систолічний і діастолічний артеріальний тиск хлопців, які мешкають в індустріальному місті, достовірно перевищує як нормативний рівень, так і отриманий у мешканців районів із задовільною загальною екологічною оцінкою.

3. Підвищена частка жирового компонента маси тіла і підвищений артеріальний тиск дозволяють віднести хлопців, які мешкають у районах з незадовільною загальною екологічною оцінкою, до групи ризику формування серцево-судинних захворювань у майбутньому.

4. Для стилю життя підлітків, що мешкають в індустріальному місті, незалежно від статі типовими є статичний спосіб життя, схильність до споживання фаст-фуду, підвищена захворюваність на застуду.

5. Особливості фізичного розвитку, стану здоров'я та стилю життя підлітків, що навчаються в 9-х класах і мешкають в індустріальному місті, є потенційно несприятливими у відношенні формування кардіоваскулярного ризику, що потребує широкої пропаганди соціальних програм відносно здорового способу життя та харчування із залученням усіх членів родини.

Література

1. Гнатейко О.З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко // Здоров'є ребенка. – 2007. – № 6 (9). – С. 82–87.

2. Вплив мікросередовища на стан здоров'я дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, які проживають в екологічно несприятливих районах / Ю.Г. Антипкін, Л.П.Арабська, С.І. Толкач та ін. // Перинатологія і педіатрія. – 2005. – № 1/2 (23). – С. 92–95.

3. Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників / Ю.Г. Антипкін // Мистецтво лікування. – 2007. – № 5. – С. 45–47.

4. Малоног К.П. Забруднення атмосферного повітря промислового міста як фактор ризику для здоров'я його мешканців / К.П. Малоног, В.В. Загородній // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 1. – С. 33–34.

5. Тимченко О.І. Загрози для здоров'я населення від впливу антропогенних чинників та можливості їх попередження / О.І. Тимченко. – К.: ІГМЕ АМН України, 2005. – 265 с.

6. Черниченко І.А. До питання оцінки стану забруднення атмосферного повітря і його безпеки для населення / І.А. Черниченко, Я.В. Першегуба, О.М. Литвиченко // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 3. – С. 19–22.

7. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный. – М.: КМК, 2001. – 83 с.

8. Оцінка ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря: методичні рекомендації. – К.: МОЗ України, 2007. – 39 с.

9. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Харківській області у 2004 році. – Харків: Державне управління екології та природних ресурсів в Харківській області, 2005. – 135 с.

10. Стан здоров'я населення Харківської області та результати діяльності санітарно-епідеміологічних закладів: щорічна доповідь – Харків: МОЗ України, 2008. – 178 с.

11. Екологічний атлас Харківської області / Є.Л. Макаровський, О.В. Соловійов, Г.Д. Коваленко та ін. – Харків: Державне управління екології та природних ресурсів в Харківській області, 2005. – 80 с.

12. Pagels P. A repeated measurement study investigating the impact of school outdoor environment upon physical activity across ages and seasons in Swedish second, fifth and eighth graders / P. Pagels, A. Raustorp, A.P. De Leon, et al. // BMC Public Health. – 2014; Aug 7. – Vol. 14. – P. 803.

13. Body weight status, dietary habits, and physical activity levels of middle school-aged children in rural Mississippi / B.M. Davy, K. Harrell, J. Stewart, D.S. King // South Med J. – 2004. – Vol. 97 (6). – P. 571–577.

14. Ostrowska L. Dietary habits as an environmental factor of overweight and obesity / L. Ostrowska, J. Karczewski, J. Szwarc // Rocznik Państw Zakł Hig. – 2007. – Vol. 58 (1). – P. 307–313.

15. Sjolie A.N. School journeys and leisure activities in rural and urban adolescents in Norway / A.N. Sjolie, F. Thuen // The Nordic School of Public Health, Göteborg, Sweden Health Promot. Int. – 2002. – № 17 (1). – P. 21–30.

16. *Ismailov R.M.* Rural-urban differences in overweight and obesity among a large sample of adolescents in Ontario / R.M. Ismailov, S.T. Leatherdale // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2010. – Vol. 5 (4). – P. 351–360.
17. *Piechaczek W.* Life style of people suffering from obesity – the preliminary investigation / W. Piechaczek, J. Eszyk // *Wiad Lek.* – 2002. – Vol. 55, Suppl 1(Pt 2). – P. 858–863.
18. Comparison of dietary habits in the urban and rural Croatian schoolchildren / I. Colic-Baric, R. Kajfez, Z. Satalic, S. Cvjelic // *Eur. J. Nutr.* – 2004. – Vol. 43. – P. 169–174.

Т.В. Чайченко, Н.И. Макеева, В.А. Коваль, Е.А. Макеева

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И СТИЛЬ ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ В 9-х КЛАССАХ И ПРОЖИВАЮЩИХ В ИНДУСТРИАЛЬНОМ ГОРОДЕ И ЗА ЕГО ПРЕДЕЛАМИ

В работе изучались основные особенности антропометрических параметров, витальных функций и особенности образа жизни учащихся 9-х классов, проживающих в индустриальном городе и за его пределами. Установлено, что у мальчиков, проживающих в индустриальном районе города, жировой компонент структуры тела преобладает над мышечным, уровни артериального давления выше, чем у жителей села. Для всех жителей индустриального района независимо от пола типичны статичный образ жизни, склонность к употреблению фаст-фуда, повышенная заболеваемость простудой. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высоких шансах потенциального формирования кардиоваскулярного риска, что требует широкого внедрения социальных программ по здоровому образу жизни и питания с привлечением всех членов семьи.

Ключевые слова: подростки, кардиоваскулярный риск, антропометрические параметры, витальные функции, образ жизни.

T.V. Chaychenko, N.I. Makieva, V.A. Koval, E.A. Makieva

PHYSICAL DEVELOPMENT, HEALTH AND LIFESTYLE OF 9th GRADE STUDENTS FROM INDUSTRIAL CITY AND RURAL AREA

Anthropometry, vital functions and lifestyle of 9th-grade students from industrial city and beyond have been studied. There are predominant fat mass in body composition of boys from industrial area and higher blood pressure levels comparatively to rural residents. Sedentary style of life, tendency to fast food consuming, increased incidence of colds are typical for the industrial district inhabitants regardless of gender. Thus, the results indicate high probability for potential cardiovascular risk, which requires wide promotion of healthy lifestyle and nutrition with the involvement of all members of the family.

Key words: adolescents, cardiovascular risk, anthropometric parameters, vital functions, lifestyle.

Поступила 30.03.15

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

УДК 614.4:616.98:578.828:613.882-055.2

Д.А. Корженко, Т.А. Чумаченко, Л.Г. Николаева, Т.В. Майстат***Харьковский национальный медицинский университет***Харьковская медицинская академия последипломного образования***ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В УЯЗВИМОЙ ГРУППЕ ЖЕНЩИН СЕКС-БИЗНЕСА**

В статье обсуждаются результаты изучения ВИЧ-инфекции в группе высокого риска инфицирования женщин секс-бизнеса. При анализе возрастной структуры этой группы выявлено, что в проституцию вовлекаются преимущественно молодые женщины репродуктивного возраста. Практиковали секс без презерватива 25 % в 2008 г. и 5 % в 2012 г. Лабораторное обследование 1174 женщин на наличие ВИЧ-инфекции дало положительный результат у 1,1 % женщин секс-бизнеса. Показана эффективность проведенных профилактических программ, необходимость мониторинга эпидемической ситуации ВИЧ-инфекции, выявления факторов риска инфицирования.

Ключевые слова: *эпидемия ВИЧ-инфекции, концентрированная эпидемия, генерализованная эпидемия, целевая группа, поведенческий риск, профилактические программы.*

Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает оставаться серьезной проблемой как для системы здравоохранения, так и для страны в целом и является фактором негативного воздействия на трудоспособное население Украины, приводя к нежелательным социально-экономическим последствиям [1–3]. Сначала эпидемия ВИЧ-инфекции в Украине была сконцентрирована в группе потребителей инъекционных наркотиков, но в 2008 г. произошла смена путей передачи с парентерального на половой [4]. В 2008 г. в Украине употребление инъекционных наркотиков было причиной 46 % зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди детей и взрослых, а передача инфекции половым путем (преимущественно при гетеросексуальных контактах) составила 51 % [5]. При половом пути передачи женщины имеют более высокий риск инфицирования ВИЧ, чем мужчины [6, 7], и формируют группу риска при наличии большого количества половых партнеров.

В настоящее время в Украине концентрированная стадия эпидемии характеризуется высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции среди представителей

разных групп населения, в первую очередь среди групп поведенческого риска. Будущее развитие эпидемии определяется частотой и характером связей между группами населения с высокой распространенностью инфекции и населением в целом [5]. Изучение условий перехода концентрированной стадии эпидемии в генерализованную и разработка эффективных профилактических программ является важным этапом преодоления эпидемии ВИЧ-инфекции.

Целью работы явилась оценка факторов риска инфицирования ВИЧ и эффективности профилактических программ среди женщин секс-бизнеса в г. Харькове.

Материал и методы. В работе использована методика «Региональная оценка с применением к участию» [4], согласно которой главная роль в сборе, проверке и обобщении информации отводится ключевым группам, являющимся непосредственным объектом исследования. В данной работе ключевой группой являются уличные женщины секс-бизнеса, работающие в Харькове. Исследование проводилось в 2008 и 2012 гг.

© Д.А. Корженко, Т.А. Чумаченко, Л.Г. Николаева, Т.В. Майстат, 2015

В 2008 г. в исследовании принимали участие такие общественные организации, как общественный центр Харьковского отделения «Всеукраинская сеть людей, которые живут с ВИЧ/СПИД», христианская организация «Царство Бога», частная клиника «Мост». В 2012 г. работа проводилась совместно с Харьковским благотворительным фондом «Благо». В 2008 г. было проведено анкетирование 203, а в 2012 г. 154 женщин секс-бизнеса. Кроме того, в 2012 г. лабораторно обследовано 1589 женщин секс-бизнеса на наличие ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, инфекций, передающихся половым путем.

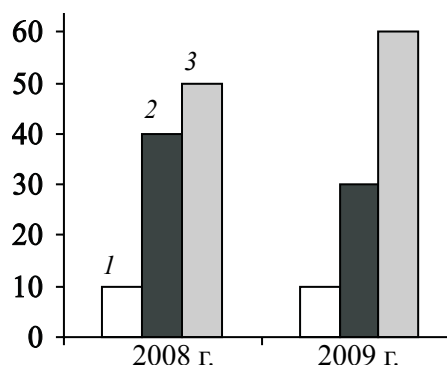
Результаты. Известно, что сфера секс-бизнеса достаточно четко структурирована как по вертикали, так и по горизонтали. Среди женщин секс-бизнеса можно выделить разные группы, а именно трассовые или уличные женщины секс-бизнеса, квартирные, гостиничные, вокзальные, работающие в саунах, банях, массажных салонах, по вызову, эскорт (наиболее «привилегированная» группа) и т. д. В Харькове, по оценочным расчетам, насчитывается 4500 женщин секс-бизнеса, структура их следующая, %:

уличные, открытые для доступа	20
уличные, закрытые для доступа	1
квартирные	34
гостиничные	10
ресторанные/клубные	23
эскорт-услуги, элитные	4
трассовые	10

В ходе исследования по ключевой группе уличных женщин секс-бизнеса в городе было выявлено 46 горячих точек в семи районах, где они предоставляли свои услуги: в Коминтерновском – 5, во Фрунзенском – 9, в Червонозаводском – 6; в Ленинском – 13; в Московском – 8; в Дзержинском – 3, в Киевском – 2.

Анализ возрастной структуры женщин секс-бизнеса показал, что удельный вес женщин в возрасте до 18 лет с течением времени не изменился и составил 10 %, однако отмечалось увеличение доли женщин старше 26 лет с 50 % в 2008 г. до 60 % в 2012 г., которые составляли основную возрастную группу женщин секс-бизнеса в двух исследованиях (рисунок).

Также увеличилась доля безработных женщин: в 2008 г. официально не работали 80 % женщин, в 2012 г. для 94,8 % исследуемого контингента коммерческий секс был основным источником доходов.



Возрастная структура женщин секс-бизнеса г. Харькова в 2008 и 2012 годах:
1 – до 18 лет; 2 – 20–25 лет; 3 – 26–36 лет

Среди женщин секс-бизнеса снизилась доля женщин, имеющих детей, с 85 % в 2008 г. до 61,8 % в 2012 г. Обращает на себя внимание тот факт, что в 2008 г. 30 % женщин секс-бизнеса были замужем, то есть имели постоянного полового партнера, а в 2012 г. постоянных половых партнеров имели только 13,0 % опрошенных женщин.

В 2008 г. при опросе о практике безопасного поведения при сексуальных контактах 75 % женщин секс-бизнеса указали на использование презервативов, 25 % часто практиковали секс без презерватива. В 2012 г. доля женщин секс-бизнеса, которые не использовали презервативы при оказании сексуальных услуг, снизилась до 5 %. Причинами неиспользования презерватива явились отказ партнера от его применения при сексуальном контакте с коммерческим партнером (39,3 % случаев) и алкогольное или наркотическое опьянение женщины при сексуальном контакте со случайным партнером (42,6 % случаев).

Выявлено, что распределение числа оказываемых сексуальных услуг уличными женщинами секс-бизнеса было неравномерным в течение года. Чаще всего исследуемые женщины секс-бизнеса оказывали сексуальные услуги с мая по декабрь. Среди 46 горячих точек выявлено восемь нестабильных вследствие миграции женщин секс-бизнеса: уличные женщины секс-бизнеса переходили в категорию квартирных. Местами предоставления сексуальных услуг становились квартиры и машины. Вместе с тем, увеличение числа женщин, оказывающих сексуальные услуги за вознаграждение, отмечалось в сентябре–ноябре, при этом 90 % женщин были приезжими.

В 2012 г. проведена оценка уровня образования женщин секс-бизнеса. Среди группы

исследования высшее образование имели 44 (28,6 %) женщины, незаконченное высшее – 74 (48,1 %), среднее специальное – 26 (16,9 %), среднее – 9 (5,8 %), а незаконченное среднее образование было только у одной (0,6 %) женщины.

В 2012 г., помимо анкетирования, было проведено лабораторное обследование 1589 женщин секс-бизнеса. На наличие ВИЧ-инфекции было обследовано 1174 женщины, положительный результат выявлен у 13 (1,1 %); на наличие сифилиса – 700, положительный результат выявлен у 2 (0,3 %); гепатита В – 650, положительный результат имели 9 (1,4 %); гепатита С – 590, положительный результат был у 7 (1,2 %); на наличие гонореи – 56, положительный результат был у 1 (1,8 %); на наличие хламидиоза – 56, положительный результат был у 2 (3,6 %).

По данным анкетирования, 61,1 % женщин проходили тестирование на ВИЧ за последние 6 месяцев, остальные 38,9 % не проходили тестирование на ВИЧ когда-либо в жизни.

Результаты анкетирования также показали, что большинство представителей исследуемой группы убеждены в достаточном уровне своей осведомленности о ВИЧ/СПИД (95 %), однако анализ ответов на вопросы, касающиеся поведенческих рисков инфицирования ВИЧ, показал низкий уровень их знаний.

За период с 2008 г. среди исследуемой уязвимой группы женщин проводился комплекс профилактических мероприятий, который включал консультирование, выдачу женщинам информационных материалов, презервативов, лубрикантов, медицинских препаратов и средств личной гигиены, шприцев, спиртовых салфеток и т. п. Проводилось анонимное тестирование на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С, венерические заболевания, в случае необходимости женщины получали направление к профильным специалистам, включались в программы реабилитации или заместительной терапии. Также проводились тематические встречи и тренинги, индивидуальное и групповое консультирование психологами, юристами, врачами, предтестовое консультирование. Женщины секс-бизнеса обучались работе на компьютере, предоставлению бытовых услуг, умению пользоваться швейной машинкой и др.

Обсуждение. Результаты проведенных исследований показали, что в г. Харькове,

несмотря на самый низкий в Украине уровень инфицированности женщин секс-бизнеса вирусом иммунодефицита человека, имеются условия для циркуляции возбудителя ВИЧ-инфекции и передачи его в группы населения, не относящиеся к группам поведенческого риска. Женщины секс-бизнеса могут играть роль источников инфекции в случае их инфицирования. При наличии большого числа половых партнеров возможно их инфицирование и передача возбудителя через сексуальные контакты женщинам, не относящимся к группам поведенческого риска. Кроме того, наркомания среди женщин секс-бизнеса повышает риск инфицирования ВИЧ, с одной стороны, с другой стороны, их половых партнеров. О наличии среди этой группы женщин потребителей инъекционных наркотиков можно судить на основании выявления вируса гепатита С у 1,2 % женщин секс-бизнеса.

Возрастная структура женщин секс-бизнеса свидетельствует о вовлечении в проституцию молодых женщин репродуктивного возраста, которые не имеют средств к существованию и не могут найти работу, поэтому вынуждены заниматься коммерческим сексом. Увеличение числа женщин секс-бизнеса в сентябре–ноябре связано с безуспешным поиском высокооплачиваемой работы выпускницами средней школы, мигрирующими в крупный промышленный город в надежде найти работу.

Женщины секс-бизнеса имеют достаточный уровень образования для понимания путей передачи и факторов риска ВИЧ-инфекции, а также для правильного восприятия профилактических программ и материалов тренингов.

Эффективность профилактических программ, направленных на целевые группы, может быть различной [8–10].

Профилактические программы, проведенные в Харькове среди целевой группы уличных женщин секс-бизнеса, привели к снижению частоты неиспользования презервативов при коммерческих сексуальных контактах и частоты распространения ВИЧ среди женщин секс-бизнеса. Это подтверждается данными Института глобального здоровья при Университете Калифорнии в Сан-Франциско и МБФ «Международный альянс по ВИЧ/СПИД в Украине», согласно которым в Харькове уровень инфицированности женщин секс-бизнеса составлял 20 % в 2007 г., 3 %

в 2008 г., обследование женщин секс-бизнеса в 2009 и 2011 гг. дало отрицательные результаты [5].

Исходя из полученных результатов, можно рекомендовать активизацию профилактической работы среди изучаемых контингентов, а также среди учениц средней школы, профессионально-технических училищ, техникумов, вузов не только по вопросам ВИЧ-инфекции, но и по вопросам профилактики наркомании, проституции, заболеваний, передающихся половым путем.

Выводы

1. В г. Харькове отмечается низкий уровень инфицированности ВИЧ женщин секс-бизнеса, однако существуют условия для распространения инфекции среди этого контингента.

2. Женщины секс-бизнеса являются потенциальными источниками инфекции при ВИЧ/СПИД, от которых могут заражаться мужчины, а те, в свою очередь, заражать женщин, не входящих в группу поведенческого

риска. Таким образом, существует угроза перехода концентрированной стадии ВИЧ-инфекции в генерализованную.

3. Профилактические программы показали свою эффективность. Необходимо продолжать развивать и внедрять программы, ориентированные на потребности женщин секс-бизнеса, а также усилить профилактическую работу по вопросам предупреждения инфицирования возбудителями инфекций, передающихся половым путем, ВИЧ, профилактики наркомании, проституции среди девочек-подростков и молодых женщин.

4. Необходимо в дальнейшем продолжать мониторировать эпидемическую ситуацию ВИЧ/СПИД и оценивать риски инфицирования в среде женщин секс-бизнеса.

Перспективы дальнейших исследований. Перспективным является изучение факторов риска инфицирования вирусом иммунодефицита человека половых партнеров женщин секс-бизнеса и оценка риска перехода концентрированной стадии эпидемии ВИЧ в генерализованную.

Литература

1. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень Міністерства охорони здоров'я України № 42. – К., 2014. – 40 с.
2. Жизнь уязвимых к ВИЧ людей: потребители инъекционных наркотиков, женщин секс-бизнеса, мужчин, практикующих секс с мужчинами / М. Варбан, Л. Шульга, И. Демченко, Н. Белоносова: МБФ «Международный Альянс по ВИЧ/СПИД в Украине». – К., 2014. – 52с.
3. Закон № 1708-VII «Про затвердження Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014–2018 роки.
4. Региональная оценка с привлечением к участию: Методические рекомендации / Е. Горячева, Н. Киценко, О. Ильченко и др. // «Международный Альянс по ВИЧ/СПИД в Украине». – К. – 123 с. http://www.aidsalliance.org.ua/ru/library/our/assessment/pdf/reg_w_inv.pdf
5. Проект зі збору та узагальнення даних щодо ВІЛ-інфекції в Україні / Абу Абдул-Кадір, К. Думчев, Ю. Круглов та ін. – К., 2013. – 72 с.
6. Sexual and reproductive health of women living with HIV/AIDS. Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. World Health Organization, 2006, 83 p.
7. Burden of HIV among female sex workers in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis / S. Baral, Ch. Beyrer, K. Muessig et al. // The Lancet Infectious Diseases – 2012, July. – Vol. 12, № 7. – P. 538–549.
8. Intervention effects on health-risking sexual behavior among girls in foster care: The Role of Placement Disruption and Tobacco and Marijuana Use / H.K. Kim, K.C. Pears, L.D. Leve, et al. // J. Child Adolesc Subst Abuse. – 2013, Nov. – Vol. 1; 22 (5). – P. 370–387.
9. Logan T.K. Women, sex, and HIV: social and contextual factors, meta-analysis of published interventions, and implications for practice and research / T.K. Logan, J. Cole, C. Leukefeld // Psychol Bull. – 2002, Nov. – Vol. 128(6). – P. 851–185.
10. Shannon K. The politics and policies of HIV prevention in sex work / K. Shannon, J.S.G. Montaner // The Lancet Infect. Dis. – 2012, July. – Vol. 12, № 7. – P. 500–502.

Д.А. Корженко, Т.А. Чумаченко, Л.Г. Миколаєва, Т.В. Майстат

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ ЗА ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ В УРАЗЛИВІЙ ГРУПІ ЖІНОК СЕКС-БІЗНЕСУ

У статті обговорюються результати вивчення ВІЛ-інфекції в групі високого ризику інфікування жінок секс-бізнесу. При аналізі вікової структури жінок секс-бізнесу виявлено, що в проституцію залучаються переважно молоді жінки репродуктивного віку. Практикували секс без презерватива 25 % жінок секс-бізнесу в 2008 р. і 5 % в 2012 р. Лабораторне обстеження 1174 жінок на наявність ВІЛ-інфекції дало позитивний результат у 1,1 % жінок секс-бізнесу. Показано ефективність проведених профілактичних програм, необхідність моніторингу епідемічної ситуації ВІЛ-інфекції, виявлення факторів ризику інфікування.

Ключові слова: *епідемія ВІЛ-інфекції, концентрована епідемія, генералізована епідемія, цільова група, поведінковий ризик, профілактичні програми.*

D.A. Korzhenko, T.A. Chumachenko, L.G. Nikolayeva, T.V. Maystat

SECOND GENERATION HIV SURVEILLANCE IN VULNERABLE GROUPS OF WOMEN SEX WORKERS

The paper discusses the results of a study of HIV-infection in high risk of infection of female sex-workers (FSWs). In the analysis of the age structure of FSW found that being forced into prostitution are mostly young women of reproductive age. Practiced sex without a condom 25% of FSW in 2008 and 5% in 2012. Laboratory examination 1174 women for HIV infection gave a positive result in 1.1% of FSW. The effectiveness of prevention programs, the necessary to monitoring the epidemiological situation of HIV infection, to identify risk factors for infection were shown.

Key words: *HIV epidemics, concentrated epidemics, generalized epidemics, targeting group, behavioral risk, preventive programs.*

Поступила 03.03.15

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 612.014.423:616.85:572.5

*А.Е. Кутиков, И.Н. Никишкова**ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков***ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ
С РАЗЛИЧНЫМИ АНТРОПОМОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

В статье описываются особенности биоэлектрической активности головного мозга при неврозах у пациентов, принадлежащих к разным антропоморфологическим типам. Анализ данных ЭЭГ продемонстрировал различия в функциональной активности мозга, что может отражать различные механизмы регуляции кортикального тонуса при невротических расстройствах, связанные с антропоморфологическими характеристиками пациентов.

Ключевые слова: функциональная активность головного мозга, ЭЭГ, антропологический тип, невротические расстройства.

В современных условиях отмечается стойкий рост невротических расстройств как в отдельных странах, так и в мире в целом. Для улучшения диагностики и повышения эффективности лечения невротических расстройств необходимо глубокое изучение механизмов развития невротической патологии, факторов риска ее возникновения и особенностей структуры. С этой точки зрения очень важным является исследование антропоморфологических особенностей популяции пациентов с неврозами [1, 2]. Кроме того, при невротических расстройствах отмечаются характерные особенности биоэлектрической активности головного мозга, а также ее различия в зависимости от формы этих расстройств [3]. Имеются и исследования, указывающие на различия параметров функциональной активности мозга в зависимости от антропологических и этнокультуральных характеристик [4]. В связи со сказанным целью данной работы стало изучение особенностей биоэлектрической активности мозга при неврозах у пациентов с различными антропоморфологическими характеристиками.

Было проведено комплексное антропологическое обследование 143 пациентов с

невротическими расстройствами (тревожно-фобические расстройства (F40-41), соматоформные расстройства (F45) и неврастения (F48.0), которое включало исследование антропометрических и антропоскопических характеристик [5–8]. Для каждого из пациентов был выделен ведущий антропологический тип в соответствии с обобщенной классификацией Е.Н. Хрисанфовой и И.В. Перевозчикова [5], а также компоненты признаков других типов, в случае их наличия. В основу дальнейшего распределения обследованных пациентов по антропологическим типам была положена принадлежность к ведущему (доминирующему) типу.

В результате анализа данных антропологического обследования среди пациентов было выделено девять антропологических типов (АТ), что составляет практически весь спектр типов большой европеоидной расы. Распределение пациентов по антропологическим типам (в процентах) приведено на рис. 1.

Для всех обследованных пациентов был выполнен анализ биоэлектрической активности мозга. Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью компьютерного диагностического комплекса DX 3202-NT (V16) от 20

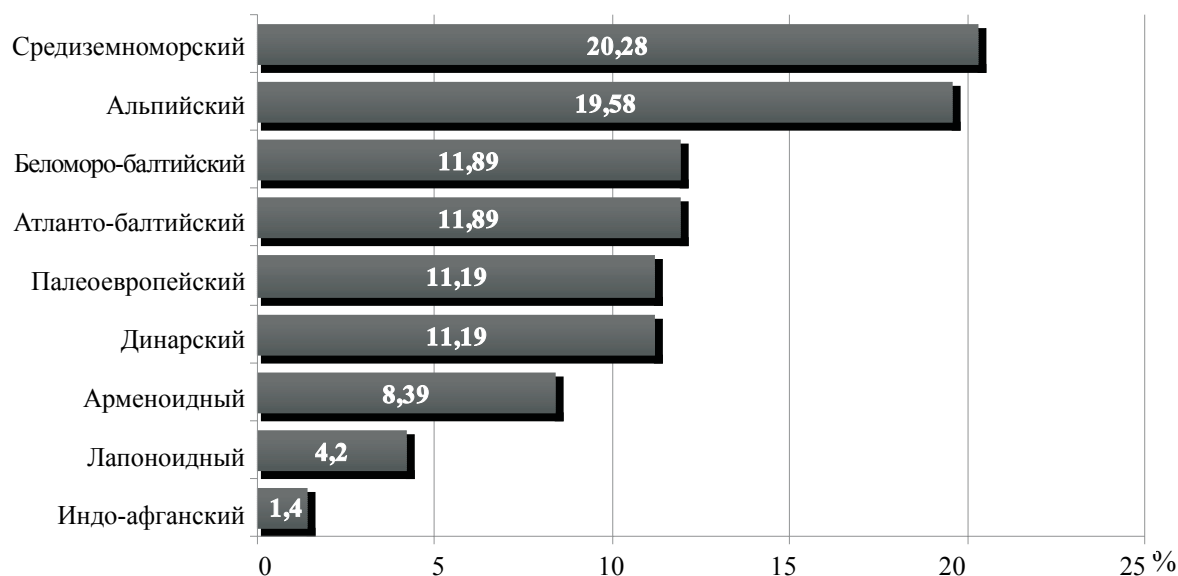


Рис. 1. Общее распределение обследованных пациентов с невротическими расстройствами в зависимости от ведущего антропологического типа

электродов, расположенных согласно Международной системе «10-20» в состоянии покоя. Для последующего анализа использовали свободные от артефактов отрезки монополярной записи ЭЭГ (с двумя ипсилатеральными ушными электродами). Визуальный анализ дополнялся данными компьютерной оценки для пяти ритмов: δ – 0–3 Гц, θ – 4–7 Гц, α – 8–13 Гц, β_1 – 14–19 Гц, β_2 – 20–40 Гц.

В ходе визуального анализа данных энцефалографии пациентов с неврозом с учётом классификации Е.А. Жирмунской [9] было выделено четыре типа ЭЭГ в зависимости от характеристик электрической активности мозга, в первую очередь α - и β -диапазонов (мощность спектра, амплитуда, регулярность, топическое распределение) и наличия медленноволновых колебаний.

К 1-му типу были отнесены ЭЭГ с характерным регулярным α -ритмом и четким топическим распределением. При оценке представленности в каждом типе ЭЭГ пациентов, принадлежащих к разным антропологическим типам, было выявлено, что среди пациентов с 1-м типом ЭЭГ наибольший процент составили пациенты-носители альпийского и беломоро-балтийского АТ – по 21,74 % каждый (рис. 2). На треть меньше оказалось лиц с ЭЭГ 1-го типа, принадлежащих к арменіоїдному и атлантико-балтийскому АТ – по 13,04 %. Пациенты-носители динарского и палеоевропейского типов составили в группе с организованной ЭЭГ по 8,7 %. Минимальными были случаи представленности в группе пациентов с ЭЭГ 1-го типа лиц, принадле-

жащих к индо-афганскому, лапоноидному и средиземноморскому АТ – по 4,35 %.

Для ЭЭГ 2-го типа было характерно доминирование практически во всех областях коры средне- и высокоамплитудной α -активности (50–70 до 100 мкВ) в сочетании с отсутствием региональных различий. В группе с данным типом ЭЭГ преобладали пациенты, принадлежащие к альпийскому АТ (27,91 %), на треть меньше было пациентов-носителей средиземноморского АТ (18,6 %), в два раза меньше – пациентов, принадлежащих к беломоро-балтийскому (13,95 %) и палеоевропейскому (11,63 %) АТ, в три раза – пациентов-носителей арменіоїдного АТ (9,3 %), рис. 3. Представленность лиц, принадлежащих к динарскому и лапоноидному АТ, среди больных с ЭЭГ 2-го типа составила 6,98 %. Наименьшим в данной группе оказалось количество пациентов-носителей атлантико-балтийского АТ (4,65 %). ЭЭГ моноритмичного типа у пациентов, принадлежащих к индо-афганскому АТ, выявлено не было.

Энцефалограммы, отнесенные ко 2-му типу, различались между собой по регулярности и амплитуде колебаний α -ритма и наличию волн τ - и δ -диапазона. На ЭЭГ подтипа 2а отмечались колебания α -активности средней и высокой амплитуды и регулярности с вариантами усиления синхронизации вплоть до гиперсинхронизации. Для ЭЭГ подтипа 2б была характерна высокоамплитудная недостаточно регулярная/нерегулярная α -активность (более 100 мкВ), также отмечалось увеличение медленноволновой активности.

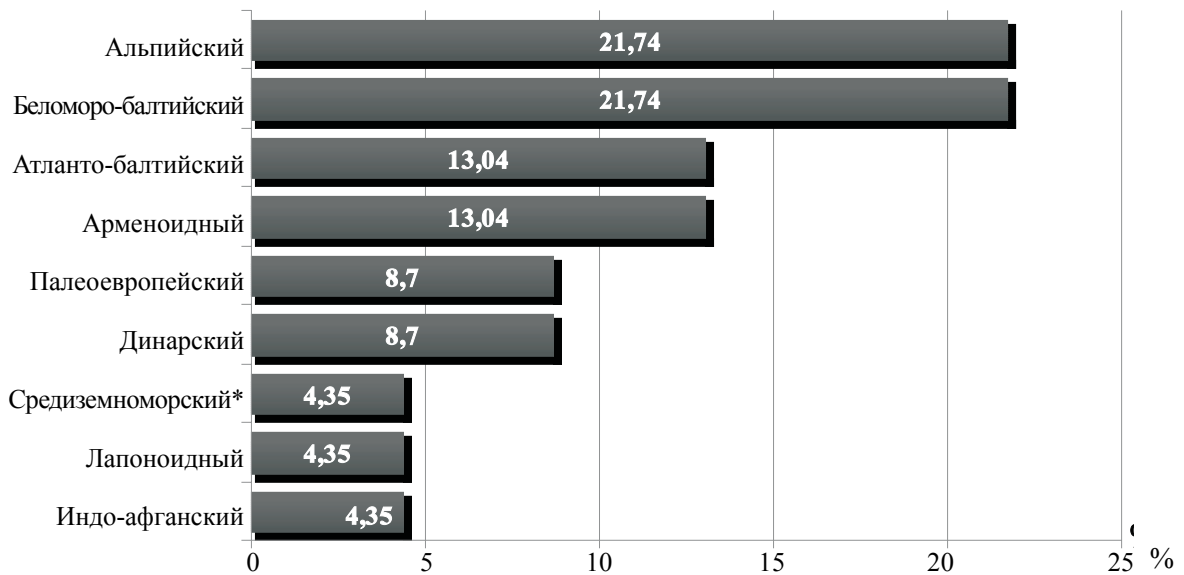


Рис. 2. Представленность в группе с 1-м типом ЭЭГ пациентов-носителей различных АТ. * $p < 0,05$

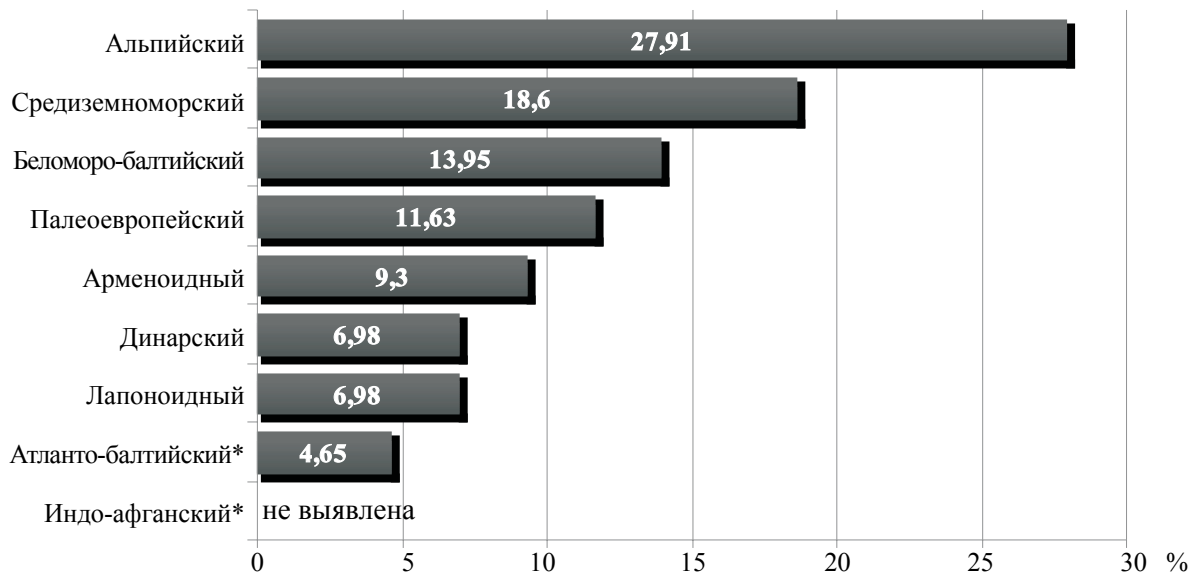


Рис. 3. Представленность в группе со 2-м типом ЭЭГ пациентов-носителей различных АТ. * $p < 0,05$

Резкое ослабление (вплоть до полного исчезновения) α -активности на фоне усиления мощности β -ритма и сглаживания/отсутствия зональных различий регистрировались на ЭЭГ, отнесенных к 3-му типу (рис. 4). ЭЭГ 3-го типа различались по наличию α -модуляций и волн острого характера. Среди пациентов с десинхронным характером ЭЭГ преобладали лица-носители средиземноморского АТ (22,22 %), тогда как представителей атланти-балтійського АТ было меньше на треть (14,81 %), палеоевропейского АТ – в два раза (11,11 %), беломоро-балтійського АТ – в три раза (7,41 %). В группе с уплощенной ЭЭГ пациенты, принадлежащие к динарскому и

альпійському АТ, были представлены в равной степени (по 16,7 %), а пациенты-носители лапоноідного АТ – минимально (1,85 %). У пациентов-носителей индостанского АТ низкоамплитудная высокочастотная ЭЭГ не была выявлена.

Для ЭЭГ, отнесенных к 4-му типу, была характерна полиморфная структура со слабо выраженной α -активностью и нерегулярной последовательностью колебаний всех диапазонов. Среди пациентов с дезорганизованным типом ЭЭГ треть составили носители средиземноморского АТ (34,78 %), рис. 5. В два раза меньшей оказалась представленность носителей атланти-балтійського АТ (17,39 %),

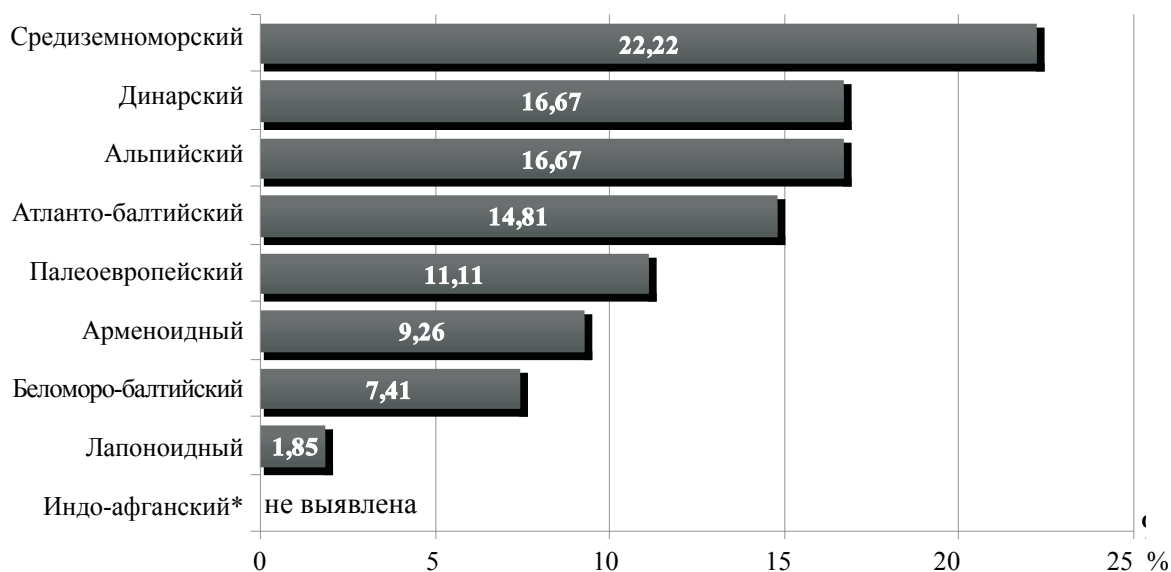


Рис. 4. Представленность в группе с 3-м типом ЭЭГ пациентов-носителей различных АТ. * $p < 0,05$

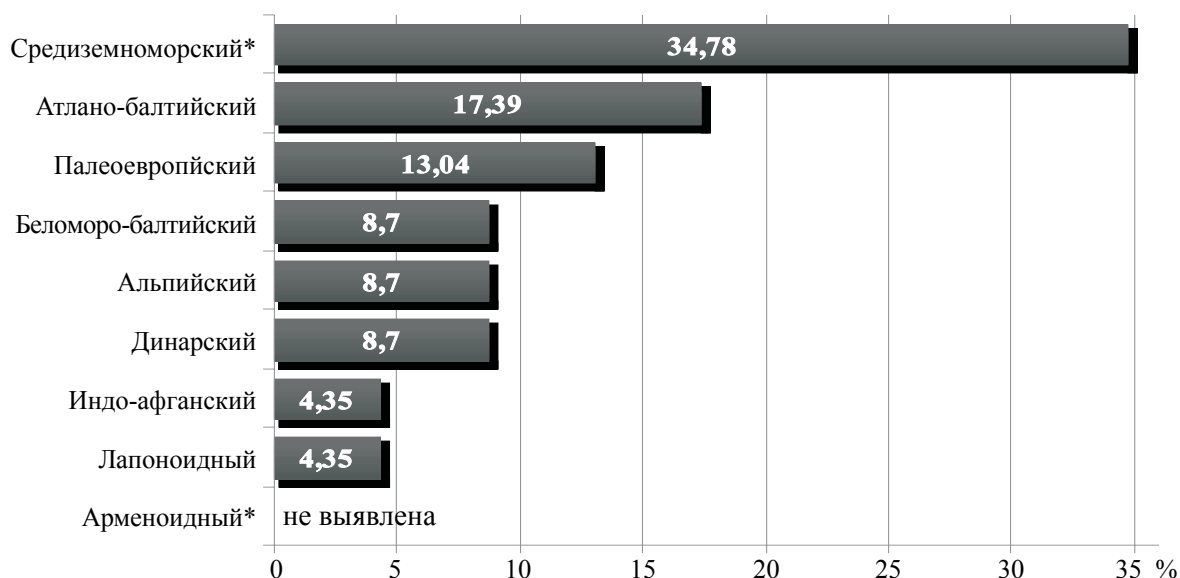


Рис. 5. Представленность в группе с 4-м типом ЭЭГ пациентов-носителей различных АТ. * $p < 0,05$

в 4 раза – носителей беломоро-балтийского, альпийского и динарского АТ (8,7%). Как и в случае трех описанных типов ЭЭГ, в группе с полиритмичной ЭЭГ представители лапоноидного АТ составили минимальный процент (4,35). У пациентов-носителей арменоидного АТ, процент которых в общей группе составил 8,39, не было выявлено ни одного случая ЭЭГ 4-го типа.

Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал, что при неврозах у пациентов с различными антропоморфологическими характеристиками распределение ЭЭГ по четырем выделенным нами типам не

определяется представленностью носителей отдельных АТ в общей группе больных. Была обнаружена тенденция к количественному доминированию представителей определенных АТ в одной либо двух близких по ведущим электроэнцефалографическим параметрам (тип, мощность и регулярность колебаний α - или β -диапазона) группах ЭЭГ.

Функциональная активность мозга пациентов-носителей беломоро-балтийского АТ (преобладание α -активности вплоть до доминирования во всех областях коры, регулярность колебаний α -ритма от снижения до гиперсинхронизации) обусловила доминиру-

ующую представленность их ЭЭГ в 1-м и 2-м типах. Подобное распределение ЭЭГ пациентов, принадлежащих к беломоро-балтийскому АТ, свидетельствует об относительной сбалансированности у большинства данных больных восходящих синхронизирующих и десинхронизирующих влияний на кору, хотя у некоторых из них отмечаются признаки повышенной активности структур лимбико-диэнцефального комплекса (гиперсинхронизация).

Пациенты, принадлежавшие к динарскому АТ, занимали лидирующие позиции только в группе ЭЭГ с признаками доминирования в коре процессов десинхронизации (3-й тип ЭЭГ). Для других типов ЭЭГ представленность данного АТ была вдвое меньшей. Таким образом, функциональную активность мозга пациентов-носителей динарского АТ отличает усиление активирующих влияний мезэнцефальной ретикулярной формации.

В отличие от пациентов-носителей беломоро-балтийского и динарского АТ у больных, принадлежащих к альпийскому типу, отмечается включение разнонаправленных стратегий регуляции неокортикального тонуса, поскольку, с одной стороны, представители альпийского АТ доминировали среди лиц с преобладанием на ЭЭГ α -активности (1-й и 2-й типы), а с другой стороны, в группе ЭЭГ десинхронного характера (3-й тип) носители альпийского АТ так же, как и динарского, занимали ведущие позиции.

Значительно преобладали по сравнению с представителями других АТ пациенты-носители средиземноморского АТ в группах

ЭЭГ, схожих по усилению мощности β -активности на фоне значительного ослабления α -активности и по нарушению топического распределения, но различных по наличию доминирующей активности и регулярности волн (3-й и 4-й типы ЭЭГ). В группе с 4-м типом ЭЭГ вторым по представленности после средиземноморского АТ был атланти-балтийский. Показатели функциональной активности мозга большинства пациентов, принадлежащих к этим АТ, свидетельствовали о дисбалансе диэнцефальных (таламус) и мезэнцефальных (ретикулярная формация) влияний на кору, вплоть до нарушения регуляции ее тонуса (дезорганизованный тип ЭЭГ).

Особо следует отметить практически равную представленность во всех типах ЭЭГ, от моноритмичной до дезорганизованной, пациентов-носителей палеоевропейского АТ. Это может свидетельствовать об отсутствии у них одной характерной стратегии регуляции корково-подкорковых отношений. Что же касается пациентов, принадлежащих к лапоноидному и индо-афганскому АТ, их малая представленность в изученной выборке не позволяет прийти к какому-либо заключению относительно особенностей функциональной активности мозга этих АТ при невротической патологии.

Таким образом, данные энцефалографического исследования свидетельствуют, что при невротических расстройствах у пациентов с различными антропоморфологическими характеристиками механизмы регуляции кортикального тонуса могут отличаться в связи с особенностями функциональной активности мозга.

Литература

1. Марута Н.О. Антропологічна політиповість та етногенетичні чинники у дослідженні механізмів неврозогенезу / Н.О. Марута, О.Є. Кутіков // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, Вип. 3 (72). – С. 200.
2. Кутіков О.Є. Антропологічний чинник у формуванні невротичних розладів: постановка проблеми та дослідження популяції Харківського регіону / О. Є. Кутіков // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 1. – С. 130–139.
3. Сучасні механізми неврозогенезу та їх психотерапевтична корекція / Н.О. Марута, Т.В. Панько, І.О. Явдак та ін. // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, Вип. 3 (72). – С. 200–201.
4. Вербенко В.А. Клинико-нейробиологические аспекты этнопсихиатрического понимания кататонической шизофрении / В.А. Вербенко, Н.В. Вербенко // Таврический журнал психиатрии. – 2002. – Т. 6, № 21. – С. 45–50.
5. Хрисанфова Е.Н. Антропология / Е.Н. Хрисанфова, И.В. Перевозчиков. – М.: Изд-во МГУ, 1991. – 320 с.
6. Морфология человека. Учеб. пособие. – 2-е изд., перераб., доп. / под ред. Б.А. Никитюка, В.П. Чтецова. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 344 с.

7. Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс / В.В. Бунак. – М.: Учпедгиз, 1941. – 367 с.
8. Рогинский Я.Я. Антропология. – 3-е изд. / Я.Я. Рогинский, М.Г. Левин. – М.: Высш. шк., 1978. – 528 с.
9. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография / Е.А. Жирмунская. – М.: Мэйби, 1991. – 118 с.

О.Є. Кутіков, І.М. Нікішкова

**ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ НЕВРОТИЧНИХ РОЗЛАДАХ
У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ АНТРОПОМОРФОЛОГІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

У статті описано особливості біоелектричної активності головного мозку при неврозах у пацієнтів, що належать до різних антропоморфологічних типів. Аналіз даних ЕЕГ продемонстрував відмінності у функціональній активності мозку. Це може відобразити різні механізми регуляції кортикального тону при невротичних розладах, які пов'язані з антропоморфологічними характеристиками пацієнтів.

Ключові слова: функціональна активність головного мозку, ЕЕГ, антропологічний тип, невротичні розлади.

O. Ye. Kutikov, I. M. Nikishkova

**THE BRAIN FUNCTIONAL ACTIVITY IN NEUROTIC DISORDERS IN PATIENTS
WITH DIFFERENT ANTHROPOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS**

In the article peculiarities of the brain bioelectric activity in neuroses are described in patients belonging to different anthropomorphological types. An analysis of EEG data has demonstrated differences in the brain functional activity. These differences might be reflection of associated with patients' anthropomorphological characteristics different mechanisms of regulation of the cortical tonus in neurotic disorders.

Key words: brain functional activity, EEG, anthropological type, neurotic disorders.

Поступила 16.04.15

УДК 616.831-005: 616.1/4: 612.66-071

*И.Н. Никишкова**ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков*

НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ И СОМАТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА АСИМПТОМНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проанализированы данные литературы, касающиеся значимости немодифицируемых и соматических факторов риска с точки зрения развития «немых» инфарктов и поражений белого вещества головного мозга. Сравнительная оценка связи асимптомных поражений мозга с различными медицинскими состояниями, генетическими особенностями и демографическими характеристиками пациентов подтвердила важную роль немодифицируемых и соматических факторов риска в механизмах развития субклинических цереброваскулярных событий.

Ключевые слова: асимптомные поражения головного мозга, «немые» инфаркты мозга, поражения белого вещества, факторы риска.

За годы изучения проблемы асимптомных поражений головного мозга было обнаружено огромное количество клинических и параклинических параметров, связанных с увеличением распространенности «немых» инфарктов мозга. На сегодняшний день в качестве факторов риска развития асимптомных поражений мозга наиболее изучена роль сосудистых патологий [1–8]. Однако для полноты картины при оценке вероятности возникновения субклинических поражений мозга требуется определение силы связи (явная, возможная, неясная) не только с цереброваскулярными патологиями, но и с состояниями, не связанными с заболеваниями сосудистого генеза (диабет, хроническая болезнь почек и т. д.), а также с демографическими характеристиками и генетическими особенностями пациентов (табл. 1).

Демографические факторы

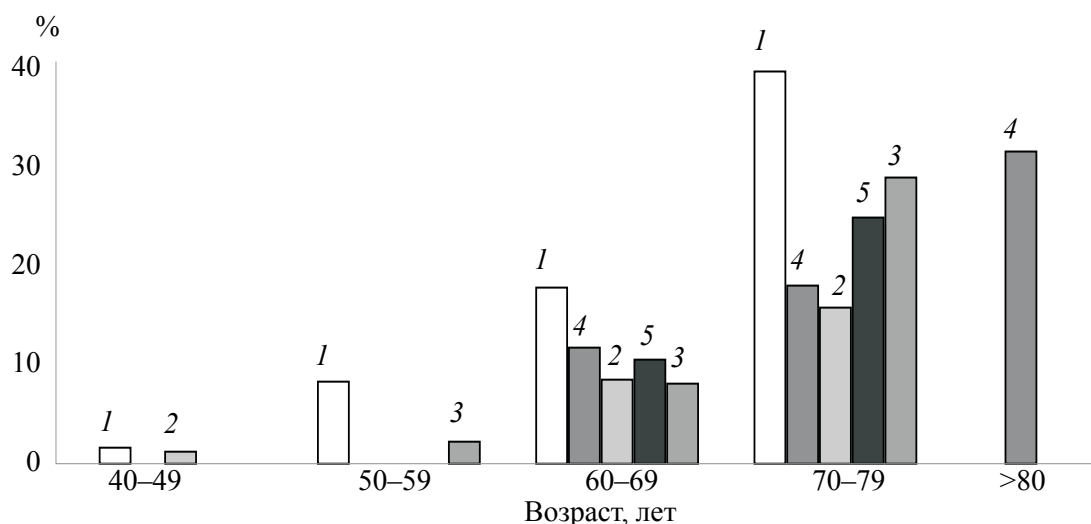
Возраст. Одним из главных независимых факторов риска развития «немых» инфарктов мозга (НИМ) является возраст. Данные о распространенности НИМ в зависимости от возраста очень разнятся в силу ряда объективных причин: типа и численности выборки участников исследования (пол, возраст, генотип, анамнез), методов нейровизуализации, параметров и характеристик исследуемых поражений и т. п. [4–8] (рисунок). По данным исследований, выполненных в начале 2000-х годов, заболеваемость НИМ среди пожилых увеличивалась в среднем за 3,5 года с 8–12 до 22–35 % [4, 5]. Согласно последним эпидемиологическим данным, отношение шансов развития НИМ за год жизни составляет около 1,13 (95% ДИ 1,09–1,18), а за десятилетие – от 2,44 (95% ДИ 1,84–3,23) до 3,21 (95% ДИ

Таблица 1. Сравнительный анализ оценки факторов риска пациентов с «немыми» инфарктами мозга (НИМ) по сравнению со здоровыми лицами

Фактор риска	НИМ / здоровые (ОШ (95% ДИ))		
	J.S. Lim (2010) [1]	C. Feng (2013) [2]	J.P. Fanning (2014) [3]
Возраст (НИМ/год)	1,08 (1,05–1,10)	1,13 (1,02–1,25)	1,13 (1,09–1,18)
Пол (женщины)	1,32 (0,91–1,90)	0,72 (0,28–1,87)	1,40 (1,00–1,80)
Курение	1,88; (1,13–3,13)	4,61 (1,15–18,38)	1,00 (0,60–1,50)
Диабет	1,35 (0,96–1,91)	0,96 (0,24–3,86)	3,26 (1,09–9,77)

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

© И.Н. Никишкова, 2015



Распространенность «немых» инфарктов мозга в общей популяции в зависимости от возраста:

1 – S.C. Lee, 2004 [4]; 2 – H.M. Kwon; 2006 [6]; 3 – H. Park, 2014 [8];
4 – S.E. Vermeer, 2002 [5]; 5 – H.M. Kwon, 2009 [7]

2,17–4,74) [3]. Кроме того, сравнительный анализ значимости возраста как фактора риска НИМ показал, что отношение шансов развития асимптомного инфаркта с возрастом составляет 13,75 ($p < 0,001$) [8], рисунок

Пол. На сегодняшний день вопрос о роли гендерного фактора как независимого фактора риска асимптомных цереброваскулярных поражений остается открытым (табл. 1). Согласно данным исследований Cardiovascular Health Study и Rotterdam Scan Study, распространенность НИМ среди женщин на 30–40 % выше, чем среди мужчин [5, 9], повышенная заболеваемость НИМ также связана с женским полом (ОШ 1,4; 95 % ДИ 1,0–1,8). В то же время мужской пол как фактор риска имел противоположную связь с вероятностью развития НИМ (ОШ 0,74; $p < 0,005$) [10] или ОШ 0,83 (95 % ДИ 0,46–1,51) [8]. Однако авторы полученные данные сочли недостаточно доказательными и связали их с сугубо субъективными факторами. Выявленное в других исследованиях преобладание среди пациентов с НИМ мужчин над женщинами (15,0 и 8,9 % соответственно [11], или 21,3 и 15,2 % соответственно [12]) оказалось статистически незначимым и, по мнению авторов, обусловлено высокой распространенностью среди мужчин алкоголизма и курения [11]. Недавно была доказана связь ранней менопаузы (40–49 лет) с 4-кратным повышением вероятности развития НИМ. Несмотря на низкую распространенность ранней менопаузы в общей популяции женщин ≥ 60 лет (3,3 %), она является независимым фактором риска НИМ (ОШ 4,35; 95% ДИ 1,05–18,08) [13].

Результаты некоторых исследований показали необходимость учета гендерного фактора как дополнительного, что обусловлено наличием значительных половых различий в показателях для таких клинических факторов риска НИМ, как артериальное давление (АД), диабет, гиперлипидемия, употребление алкоголя и курение [11]. Так, у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) показатель наличия НИМ в 2,5 раза выше, чем у женщин [14]. У женщин сосудистые поражения сетчатки несколько увеличивают вероятность «немых» поражений мозга (ОШ 1,30; 95% ДИ 0,99–1,70; $p=0,06$), а у мужчин связь ретинопатии с НИМ и поражением белого вещества мозга (ПБВ) отсутствует (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,64–1,21) [15]. Активность липопротеин-связанной фофолипазы А2 (Lp-PLA2) – маркера воспаления, секретируемого атеросклеротической бляшкой, независимо связана с НИМ у женщин [16, 17]. Показатель критичного, с точки зрения развития асимптомных поражений мозга, объема талии имеет четкие гендерные различия: среди лиц среднего возраста – для мужчин ≥ 102 см, для женщин ≥ 88 см (ОШ 4,3; 95% ДИ 2,4–7,71) [18], среди пожилых – для мужчин ≥ 90 см, для женщин ≥ 80 см (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,27–4,78; $p < 0,01$) [8], то есть у женщин абдоминальное ожирение повышает заболеваемость НИМ. В то же время порог рискованных уровней липопротеинов высокой плотности для женщин выше (>50 мг/дл), чем для мужчин (>40 мг/дл) [19].

Раса, этнос. В связи с появлением значительного количества новых данных актуализируется вопрос связи расовой принад-

лежности с риском асимптомных поражений мозга. Недавно проведенный многофакторный анализ более 30 крупных исследований, посвященных асимптомным поражениям мозга, продемонстрировал, что с поправкой на дизайн распространенность НИМ среди пожилых в странах Азии в общей популяции составляет 9,0 %, в Европе – 12,4 %, в США – 15,6 %, в Австралии – 12,2 % [3, 20]. Однако общий показатель распространенности НИМ в Азии без коррекций по таким факторам риска, как возраст и АГ, составляет 20,2 % [3], что объясняется большим числом исследований, осуществленных во всех возрастных группах азиатской популяции. По мнению авторов [21], низкий общепопуляционный показатель НИМ в странах Азии, в частности в Корее, обусловлен расовыми особенностями. В своем кросс-корреляционном исследовании практически здоровых лиц авторы [22] выявили четкую связь расы с асимптомными поражениями мозга: европеоидная раса была независимым фактором риска развития НИМ, их множественности, глубокой субкортикальной и кортикальной локализации. Подобные показатели были присущи и представителям негроидной расы. В то же время многофакторный анализ в общепопуляционном исследовании ARICS (США) выявил, что повышенный риск НИМ ассоциируется с принадлежностью к неевропеоидной расе (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,12–2,41) [23]. Согласно популяционному исследованию Atahualpa Project, распространенность НИМ значительно выше среди коренного индейского населения Эквадора, чем среди европеоидов и метисов [24, 25].

Однако при оценке роли расовой принадлежности в когортах пациентов с заболеваниями, повышающими риск развития асимптомных поражений мозга, межрасовые и межэтнические показатели распространенности НИМ существенно отличаются от таковых в общей популяции или в популяции здоровых лиц. Так, по сравнению с общеевропейской популяцией в этнически гомогенных популяциях Азии среди гипертоников распространенность НИМ значительно выше: в Японии – 20,8–86,0 % [3; 22; 26] при общепопуляционном показателе 5,7 % [18, 20]; в Корее – 50,7–68,4 % [27, 28] при 5,5–7,6 % в общей популяции [6, 27]. В случае популяций Европы разрыв между показателями распространенности асимптомных

поражений в общей популяции и популяции больных с АГ заметно меньше: 12,4 % [3] и до 40 % [29] соответственно. Более того, это отличие в разы снижается при ограничении круга обследуемых только населением средиземноморских стран. При общепопуляционном показателе распространенности НИМ среди средиземноморцев в 8,9 % [30] среди гипертоников данной популяции НИМ встречаются лишь в 10,1 % случаев [14, 31]. Ключевую роль в оценке значимости алкоголя как фактора риска развития НИМ также сыграла расовая принадлежность пациентов. Низкий индекс массы тела и высокая частота генетической недостаточности при алкогольной детоксикации, отличающие азиатскую популяцию от представителей Запада, выдвинули алкоголь в факторы риска НИМ [11, 32, 33]. Кроме того, в Корее и Японии выше эффект от влияния хронической болезни почек (ХБП) на заболеваемость инсультом и НИМ, чем среди жителей других регионов мира [34], тогда как у негроидов оказалась сильнее связь скорости пульсовой волны с объемом ПБВ, чем у европеоидов [35].

Генетические факторы риска

На подверженность асимптомным поражениям мозга, безусловно, влияют и генетические факторы. Одни полиморфизмы сами по себе являются генетическими факторами риска НИМ: С-Т-С-Г и G-Т-Т-А полиморфизмы аллели miR-146a/-149/-196a2/-499 микроРНК [28], 634G>С полиморфизм гена фактора эндотелиального роста сосудов [36], 604Т>С, 1192G>А и 1719А>Т полиморфизмы гена вставочного домена-связывающего киназного рецептора [37], 786Т>С, 4a4b и 894G>Т полиморфизмы гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и три ее полиморфных локуса (786Т-4b-894G, 786Т-4b-894Т, 786С-4a-894Т) [38], α 2В-ADR 301-303 D полиморфизм гена адренергического рецептора- α 2 [39], rs3783799 и rs2230500 (для AA+AG вместо GG) полиморфизмы гена протеинкиназы С [40]. Другие генетические особенности опосредованно связаны с НИМ через влияние на клинические факторы риска. Таковой, например, является высокая частота V аллели гена апо-липопротеина, возникающая за счет комбинации аллелей I–IV [40], а сформировавшийся в результате апоЕ-генотип увеличивает рискованные уровни липопротеинов высокой плотности и общего холестерина с течением времени [19]. Кроме того, существуют генотипические вариации, вносящие

свой вклад в распространенность НИМ в виде сочетанных эффектов с уровнями гомоцистеина/фолата: miR-146a, miR-149, miR-196a2 и miR-499 полиморфизмы микроРНК [28], 634G>C и 936C>T полиморфизмы гена фактора эндотелиального роста сосудов [36], α 2A-ADR 1780AA и α 2C-ADR 322-325B/U генотипы α_2 -адренорецептора [41].

Факторы образа жизни

Курение. Как активное, так и пассивное курение, потенциально нарушая функцию сосудистого эндотелия и свойства гематоэнцефалического барьера, может быть триггером ряда неврологических заболеваний, включая инсульт, рассеянный склероз и болезнь Альцгеймера [1, 3]. Однако оценка такого важного фактора образа жизни, как курение, в качестве фактора риска развития асимптомных поражений мозга остается спорной. Первые же популяционные исследования этого вопроса дали противоположные результаты: по данным медицинского университета Шимане (Япония) и Rotterdam Scan Study, у неврологически здоровых лиц связь курения с НИМ отсутствует [5, 42], но, согласно результатам исследования ARICS, наличие «немых» поражений мозга тесно связано с потреблением табака: отношение шансов развития НИМ для курильщиков составило 1,88 [22]. По мнению ряда авторов, различие патогенеза «немого» и симптомного инфарктов мозга обуславливает связь курения исключительно с инсультом, поскольку курение усиливает атеросклероз крупных сосудов – основного патогенетического фактора симптомных инфарктов, в то время как в генезе «немых» инфарктов основную роль играет патология малых сосудов [43, 44]. На сегодняшний день в каждом пятом популяционном исследовании курение признано статистически значимым независимым фактором риска НИМ [11, 13, 22]. Одни авторы считают, что курение повышает вероятность НИМ в 2 раза (ОШ 2,30; 95% ДИ 1,61-4,57) [11], другие даже ставят курение на третье место (ОШ 4,61; 95 % ДИ 1,15–18,38) среди факторов риска «немого» инфаркта после АГ и гипергомоцистеинемии [2, 20, 44]. По данным [2], распространенность НИМ среди пожилых курильщиков составляет более 25 %. Согласно популяционному исследованию KoGES, «немые» инфаркты развиваются у 35,1 % курильщиков среднего и пожилого возраста, то есть у каждого третьего [27]. При

обследовании лиц, имевших сосудистые факторы риска и различия в истории потребления никотина, была выявлена положительная корреляция между курением, наличием асимптомных поражений мозга и их количеством. Курение при АГ не только повышает риск НИМ, но и независимо определяет их количество: более высокие показатели наличия «немых» инфарктов были у активных курильщиков (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,13–3,13), ниже – у бывших курильщиков (ОШ 1,16; 95% ДИ 0,74–1,83) и самые низкие – у некурильщиков, находившихся в табачном дыму (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,64–1,75); при этом количество НИМ у активных курильщиков было в 3,8 раза выше, чем у бывших курильщиков (1,9±2,2 и 0,5±0,8 соответственно) [45].

Алкоголь. Мнения ученых относительно алкоголя как фактора риска развития НИМ расходятся, как и в случае с курением. Исследование ARICS продемонстрировало отсутствие связи между потреблением алкоголя и асимптомными поражениями мозга среди лиц среднего возраста [46]. В другом исследовании было показано, что умеренное потребление алкоголя у пожилых лиц (>65 лет) связано с низкой распространенностью НИМ [32]. При одно- или двукратном еженедельном приеме алкоголя отношение шансов развития НИМ составило 0,31 (95% ДИ 0,12–0,78) [1], при потреблении алкоголя от 1 до 6 раз в неделю этот показатель увеличился вдвое (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,46–0,86), однако протекторный эффект алкоголя сохранялся [32]. Более того, даже при потреблении алкоголя ≥ 15 раз в неделю отношение шансов развития НИМ, связанное с алкоголем, составило 0,57 (95% ДИ 0,32–1,0) [32]. В итоге, некоторыми авторами потребление алкоголя в малых количествах было предложено в качестве независимого протектирующего фактора от НИМ [1]. Однако, по мнению других исследователей, алкоголь может быть частично протективным агентом только для проксимального сегмента цереброваскулярного древа, но не для малых сосудов или НИМ [11, 13, 33]. Даже в небольших дозах регулярный прием алкоголя повышает риск развития субклинических поражений мозга: при легком (< 7 раз в неделю) и умеренном (≥ 7 раз в неделю) пьянстве распространенность и объем «немых» поражений мозга были в 1,5–2 раза выше, чем у непьющих [33]. Независимо от дозы отношение шансов воз-

никновения НИМ при употреблении алкоголя составляет 2,49 ($p=0,03$) [11]. Следует заметить, что различия во взглядах на значение алкоголя для развития асимптомных поражений мозга может быть обусловлено прежде всего расовыми и этнокультуральными особенностями.

Физическая активность. Согласно исследованию Northern Manhattan Study, существует независимая связь между физической активностью и НИМ у лиц старше 60 лет: легкие физические нагрузки (гольф, боулинг) практически не влияют на риск развития НИМ (ОШ 0,8; 95% ДИ 0,6–1,2), тогда как умеренные (велосипед, плавание) и серьезные (облегченный вид тенниса для закрытых кортов) снижают вероятность развития НИМ (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,4–0,9; $p=0,03$), но не влияют на наличие и объемы поражения белого вещества мозга [47]. Повышенный уровень физической активности может быть важным компонентом профилактических стратегий, снижающих риск развития НИМ.

Медицинские состояния

Сахарный диабет. Показатели значимости сахарного диабета как фактора риска асимптомных цереброваскулярных событий варьируют в разных популяционных исследованиях (табл. 1). Тем не менее, «немые» инфаркты и поражения белого вещества у пациентов с сахарным диабетом отличаются более ранним и быстрым дебютом и высокой распространенностью: НИМ – 32,0–38,0 %, ПБВ – 37,5–41,0 % [25, 27, 48–51]. Высокая распространенность НИМ среди этих пациентов обусловлена развитием патофизиологических изменений микроциркуляции (склероз артериол) и макроциркуляции (атеросклероз больших артерий), возникающих при сахарном диабете. Так, для пациентов с диабетом 1-го типа характерна значительная ночная АГ [52], а для пациентов с диабетом 2-го типа – градуально увеличивающаяся со временем глобальная атрофия мозга, снижение церебрального кровотока и цереброваскулярной реактивности [50]. При диабете и 1-го и 2-го

типов такие независимые факторы риска НИМ, как показатели артериальной жесткости и толщины интима–медиа каротидной артерии, значительно выше, чем у лиц без указанных диагнозов [25, 51, 52].

Хроническая болезнь почек. ХБП тесно связана с асимптомными поражениями мозга (ОШ 10,56; 95 % ДИ 3,00–37,10) [34, 53–56]. Среди пациентов с ХБП распространенность поражения белого вещества составляет 53,7 % [55], а распространенность НИМ колеблется в широких пределах: от 4,7 до 31,8–56,5 % [53, 55, 57]. Подобная вариабельность обусловлена рядом причин, связанных с ХБП.

Во-первых, распространенность НИМ при ХБП определяется скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [53–55], табл. 2. Если в общей популяции достоверно значимая связь существует между риском развития асимптомных поражений мозга и клубочковой фильтрацией при значении скорости 0,96–0,99 на 10 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) [54], то в когортах пациентов с ХБП, где пороговый уровень СКФ достоверно ниже (0,84–0,89 на 10 мл/мин/1,73 м²) ($p < 0,05$) [54], вероятность развития НИМ прямо пропорциональна показателю клубочковой функции [53–55].

Во-вторых, упомянутая вариабельность связана с гемодиализом: среди пациентов среднего возраста с ХБП, подлежащих гемодиализу, распространенность НИМ достигает 48,8 % [1]. В-третьих, риск развития НИМ у пациентов с ХБП значительно повышается при увеличении уровня креатинина плазмы. В общей популяции отношение шансов развития НИМ при увеличении в плазме содержания креатинина составляет 1,5 (95 % ДИ 1,00–2,40), а в когортах лиц с ХБП отношение шансов развития НИМ при повышенных уровнях креатинина увеличивается практически в 7 раз (ОШ 10,56; 95% ДИ 3,00–37,10) [3]. Более того, распространенность НИМ среди пациентов с ХБП связана с клиренсом креатинина: при клиренсе креатинина > 40 мл/мин/1,73 м² асимптомные пора-

Таблица 2. Распространенность НИМ среди пациентов с разной скоростью клубочковой фильтрации при ХБП

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	Распространенность НИМ, %
≥ 90,01	2,6
60,0–89,9	6,3
45,0–59,9	12,9
30,0–44,9	37,0

жения мозга выявляются у 25 % пациентов с ХБП, при клиренсе креатинина < 40 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^3$ – у 85 % больных с ХБП и только у 29 % пациентов с эссенциальной гипертензией и нормальной функцией почек [1]. Существует также связь между асимптомными поражениями мозга и стадией ХБП: пациенты на поздней 3-й стадии ХБП имеют высокий риск наличия НИМ [53–55]. Значимо связано наличие НИМ при ХБП и с возрастом (> 60 лет): среди пожилых пациентов с ХБП распространенность НИМ составила 56,5 % [57]. Кроме клубочковой фильтрации, стадии заболевания и клиренса креатинина у пожилых пациентов с ХБП независимым фактором риска асимптомных поражений мозга является уровень цистатина С [58]. Фактором наибольшего риска развития субклинических поражений малых сосудов мозга в данной популяции больных является сочетание значительно превышающих норму уровней цистатина С и альбуминурии [56]. В основе механизма связи цистатина С с асимптомными поражениями мозга при ХБП лежит наблюдаемая при мозговой ишемии в регрессирующих астроцитах зарегулированная экспрессия цистатина С [59]. В результате его участие в регуляции внеклеточного матрикса приводит к прогрессирующему формированию аневризмы мозговой артерии, и, таким образом, цистатин С включается в процесс развития мозгового инфаркта [60].

Диссомнии. Роль диссомнических расстройств в развитии асимптомных поражений мозга пока недостаточно изучена. Однако сравнительно недавно в качестве независимого фактора риска развития НИМ как в общей популяции, так и в популяции без ожирения было предложено обструктивное сонное апноэ (ОСА), поскольку оно вносит вклад в развитие системной АГ, являющейся четким предиктором развития не только инсульта, но также НИМ и ПБВ [27, 48, 61, 62]. Согласно популяционному исследованию KoGES, распространенность НИМ среди пациентов с ОСА составляет 15,6 %, в то время как у лиц без ОСА – 6,6 %, что соответствует общепопуляционному показателю 7,6 % [27]. Независимо от массы тела ОСА от умеренного до тяжелого (индекс апноэ/гипопноэ; ИАГ ≥ 15) положительно связано с повышенным риском асимптомных цереброваскулярных событий у пожилых (≥ 65 лет) (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,03–5,80), особенно с развитием НИМ в базальных ган-

глиях (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,02–5,44) [27]. Распространенность поражений белого вещества мозга у лиц среднего возраста с ОСА определяется степенью тяжести апноэ: при легком ОСА ($5 \leq \text{ИАГ} < 15$) – 42,9 % (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,56–1,40), при среднем и тяжелом (ИАГ ≥ 15) – 62,3 % (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,02–4,05) [48]. Наибольшая частота НИМ среди пациентов с ОСА характерна для пожилых лиц, страдающих АГ (62,2 %) и сахарным диабетом (35,6 %) [27]. Среди курильщиков с ОСА распространенность НИМ также выше, чем у курящих без ОСА, – 38,9 и 26,7 % соответственно [27]. В ходе популяционного исследования Atahualpa Project была также выявлена достоверная положительная связь между низким качеством сна (согласно шкале Pittsburgh Sleep Quality Index) и наличием асимптомных поражений мозга (ОШ 2,44; $p=0,008$): у пожилых пациентов с плохим сном ПБВ выявлялось в 65 % случаев, НИМ – в 12 % случаев [63].

Остеопороз. Одно из последних исследований факторов риска асимптомных поражений мозга выявило связь остеопороза с НИМ [64]. После коррекции по возрасту, АГ, сахарному диабету и активному курению отношение шансов риска развития НИМ и/или ПБВ у пациентов с остеопенией составило 1,8 (95 % ДИ 1,15–2,77; $p=0,01$), а у больных с остеопорозом – 2,2 (95 % ДИ 1,42–3,55; $p < 0,001$). Однако остеопения была достоверно связана с риском развития НИМ/ПБВ только у женщин (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,15–2,78; $p=0,010$). В то же время при остеопорозе отношение шансов развития асимптомных поражений не имело достоверных гендерных различий: у мужчин оно составило 3,8 (95 % ДИ 1,63–8,86; $p=0,002$), у женщин – 2,2 (95% ДИ 1,42–3,55; $p=0,001$). Авторы предполагают, что определенное снижение костной массы (низкая минеральная плотность кости) может быть независимым фактором риска НИМ/ПБВ как у мужчин, так и у женщин.

Серповидно-клеточная анемия. НИМ и тяжелый клинический инсульт, возникающие в результате нерегулярных, спорадических эпизодов ишемии, являются наиболее общими неврологическими поражениями при серповидно-клеточной анемии (СКА) [65–67]. В целом у пациентов с СКА «немые» церебральные ишемические события часты и потенциально скоротечны. Высокая распространенность НИМ в данной популяции ха-

рактерна для дітей і підлітків: в цілому до 15 років НІМ виявляються у 30,8–37,7 % пацієнтів з СКА [68, 69], а в залежності від віку вона наступна: до 6 років – у 27 %, до 14 років – у 37 % [68, 70]. У дорослих з СКА також зберігається ризик розвитку НІМ, однак найбільший ризик спостерігається при поєднанні таких факторів, як чоловічий статі, низька вихідна концентрація гемоглобіну, високе вихідне систолічне АД, передшлестуючі судомні, інтракраніальний стеноз [68, 69].

Туберкульозний менингіт. «Неміє» і гострі мозкові інфаркти мозку характерні для пацієнтів з туберкульозним менингітом на продвинутій стадії і при важкому перебігу. Інфаркти мозку спостерігаються в цій популяції хворих в 15–57 % випадків і пов'язані з пролонгуванням антитуберкульозної і стероїдної терапії. Більшість «неміє»

поражень мозку, як правило, множинні і локалізовані в базальних гангліях, особливо в «туберкулінозній зоні» [71, 72].

Таким чином, існуючий банк даних свідчить про надзвичайно широкий спектр немодифікованих і соматических факторів ризику розвитку асимптомних уражень головного мозку, який включає як медичні стани, так і фактори образу життя, демографічні характеристики пацієнтів. Наявність зв'язку між деякими соматическими патологіями і субклініческими церебральними подіями свідчить про необхідність подальшого виявлення медических станів, підвищуючих ризик виникнення «неміє» інфарктів мозку. Крім того, необхідно уточнення впливу алкоголю і нікотину, а також етнодемографіческих особливостей на розвиток асимптомних уражень мозку.

Література

1. *Lim J.S.* Risk of “silent stroke” in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives / J.S. Lim, H.M. Kwon // *Clin. Interv. Aging.* – 2010. – Vol. 5. – P. 239–251.
2. The silence of silent brain infarctions may be related to chronic ischemic preconditioning and nonstrategic locations rather than to a small infarction size / C. Feng, X. Bai, Y. Xu, et al. // *Clinics.* (San Paulo). – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 365–369.
3. *Fanning J.P.* The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts / J.P. Fanning, A.A. Wong, J.F. Fraser // *BMC Med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 119–129.
4. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults / S. C. Lee, S. J. Park, H. K. Ki, et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 73–77.
5. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study / S.E. Vermeer, P.J. Koudstaal, M. Oudkerk, et al. // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 21–25.
6. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people / H.M. Kwon, B.J. Kim, S.H. Lee, et al. // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 466–470.
7. Significant association of metabolic syndrome with silent brain infarction in elderly people / H.M. Kwon, B.J. Kim, J.H. Park, et al. // *J. Neurol.* – 2009. – Vol. 256. – P. 1825–1831.
8. Prevalence and risk factors of cerebral white matter changes and silent infarcts on brain computed tomography scans among community-dwelling healthy adults: The PRESENT project Hyunyoung / H. Park, J. H. Jo, J. S. Cheong, et al. // *Neurology Asia.* – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 351–356.
9. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study CHS Collaborative Research Group. / T.R. Price, T.A. Manolio, R.A. Kronnal, et al. // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 1158–1164.
10. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study / W.T. Longstreth, C. Bernick, T.A. Manolio, et al. // *Arch. Neurol.* – 1998. – Vol. 55. – P. 1217–1225.
11. Sex differences in the risk profile and male predominance in silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study / Y. Takashima, Y. Miwa, T. Mori, et al. // *Hypertens. Res.* – 2010. – Vol. 33. – P. 748–752.
12. Prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study / S. Prabhakaran, C.B. Wright, M. Yoshita, et al. // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70. – P. 425–430.
13. Early menopause and the risk of silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri Brain MRI Study / K. Fukuda, Y. Takashima, M. Hashimoto, et al. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 23. – P. 817–822.

14. Prevalence and associated factors of silent brain infarcts in a Mediterranean cohort of hypertensives / P. Delgado, I. Riba-Llena, J.L. Tovar, et al. // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64, № 3. – P. 658–663.
15. Microvascular lesions in the brain and retina: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study / C. Qiu, M.F. Cotch, S. Sigurdsson, et al. // *Ann. Neurol.* – 2009. – Vol. 65. – P. 569–576.
16. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity for the prediction of silent brain infarcts in women / I. Riba-Llena, A. Penalba, D. Pelegri, et al. // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237, № 2. – P. 811–815.
17. Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments / J.C. Charniot, R. Khani-Bittar, J.P. Albertini, et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, № 1. – P. 132–138.
18. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects / K. Park, N. Yasuda, S. Toyonaga, et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 79. – P. 719–721.
19. Lipid profile components and subclinical cerebrovascular disease in the northern Manhattan study / J.Z. Willey, H. Gardener, Y.P. Moon, et al. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 37, № 6. – P. 423–430.
20. Emerging spectra of silent brain infarction / J.P. Fanning, A.J. Wesley, A.A. Wong, J.F. Fraser // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, № 11. – P. 3461–3471.
21. New pooled cohort risk equations and presence of asymptomatic brain infarction / J.H. Park, B. Ovbiagele, H.M. Kwon, et al. // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, № 12. – P. 3521–3526.
22. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI) / N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu, Y. Kita // *Hypertens. Res.* – 2012. – Vol. 35, № 7. – P. 756–760.
23. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population / G. Howard, L.E. Wagenknecht, J. Cai, et al. // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 913–917.
24. Incompleteness of the circle of willis correlates poorly with imaging evidence of small vessel disease. A population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project) / O.H. Del Brutto, R.M. Mera, M. Zambrano, J. Lama // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 73–77.
25. *Del Brutto O.H.* Variants in the circle of willis and white matter disease in ecuadorian mestizos / O.H. Del Brutto, J. Lama // *J. Neuroimaging*. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 124–126.
26. Association between silent brain infarct and arterial stiffness indicated by brachial-ankle pulse wave velocity / N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu, Y. Kita // *Intern. Med.* – 2012. – Vol. 51, № 9. – P. 1003–1008.
27. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction / E. Cho, H. Kim, H. Seo, et al. // *J. Sleep Res.* – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 452–458.
28. Association of the miR-146a, miR-149, miR-196a2, and miR-499 polymorphisms with ischemic stroke and silent brain infarction risk / Y.J. Jeon, O.J. Kim, S.Y. Kim, et al. // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 420–430.
29. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / R.F. Gottesman, J. Coresh, D.J. Catellier, et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 3–8.
30. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: The 3C-Dijon Study / C. Satizabal, Y. Zhu, B. Mazoyer, et al. // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78. – P. 720–727.
31. Investigating silent strokes in hypertensives: a magnetic resonance imaging study (ISSYS): rationale and protocol design / I. Riba-Llena, C. I. Jarca, X. Mundet, et al. // *BMC Neurol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 130–137.
32. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the cardiovascular health study / K. Mukamal, W. Longstreth, M. Mittleman et al. // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1939–1946.
33. Alcohol intake and quantitative MRI findings among community dwelling Japanese subjects / K. Fukuda, T. Yuzuriha, N. Kinukawa, et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 278. P. 30–34.
34. *Toyoda K.* Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease / K. Toyoda, T. Ninomiya // *Lancet Neurol.* – 2014. – Vol. 13, № 8. – P. 823–833.
35. Aortic pulse wave velocity predicts focal white matter hyperintensities in a biracial cohort of older adults / C. Rosano, N. Watson, Y. Chang, et al. // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 160–165.

36. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction / O.J. Kim, S.H. Hong, S.H. Oh, et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 9. – P. 2393–2402.
37. Association between kinase insert domain-containing receptor gene polymorphisms and silent brain infarction: a Korean study / I.B. Han, O.J. Kim, A.H. Ropper, et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 318, № 1–2. – P. 85–89.
38. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of silent brain infarction / J. Song, O.J. Kim, H.S. Kim, et al. // *Int. J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 819–823.
39. Association between common genetic variants of $\alpha 2A$ -, $\alpha 2B$ -, and $\alpha 2C$ -adrenergic receptors and ischemic stroke / S. H. Oh, K. T. Min, Y. J. Jeon et al. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 115, № 1. – P. 26–31.
40. Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction / M. Serizawa, T. Nabika, Y. Ochiai et al. // *Atheroscler.* – 2008. – Vol. 199. – P. 340–345.
41. Association between common genetic variants of $\alpha 2A$ -, $\alpha 2B$ - and $\alpha 2C$ -adrenoceptors and the risk of silent brain infarction / J. O. Kim, Y. J. Jeon, O. J. Kim et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. 2459–2466.
42. Cigarette smoking and silent brain infarction in normal adults / K. Yamashita, S. Kobayashi, S. Yamaguchi, H. Koide // *Intern. Med.* – 1996. – Vol. 35. – P. 704–706.
43. *Moran C.* Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes / C. Moran, T.G. Phan, V.K. Srikanth // *Int. J. Stroke.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 36–46.
44. Different risk factor profiles between silent brain infarction and symptomatic lacunar infarction / M.H. Kim, J.S. Moon, S.Y. Park, et al. // *Eur. Neurol.* – 2011. – Vol. 65, № 5. – P. 250–256.
45. Smoking is associated with silent cerebrovascular disease in a high-risk Japanese community-dwelling population / K. Eguchi, K. Kario, S. Hoshide, et al. // *Hypertens Res.* – 2004. – Vol. 27. – P. 747–754.
46. Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / J. Ding, M.L. Eigenbrodt, T.H. Mosley Jr. et al. // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 16–21.
47. Lower prevalence of silent brain infarcts in the physically active: the Northern Manhattan Study / J.Z. Willey, Y.P. Moon, M.C. Paik, et al. // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 24. – P. 2112–2118.
48. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population / H. Kim, C.H. Yun, R.J. Thomas, et al. // *Sleep*. – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 709–715B.
49. Central nervous system imaging in diabetic cerebrovascular diseases and white matter hyperintensities / S. Bal, M. Goyal, E. Smith, A.M. Demchuk // *Handb. Clin. Neurol.* – 2014. – Vol. 126. – P. 291–315.
50. *Brundel M.* Brain imaging in type 2 diabetes / M. Brundel, L. Kappelle, G. Biessels // *Eur. Neuropsychopharm.* – 2014. – Vol. 24, № 12. – P. 1967–1981.
51. Relationship between carotid intima thickness and silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetic nephropathy / D. Kumar, S. Agarwal, R. Karoli, et al. // *J. Assoc. Physicians India.* – 2014. – Vol. 62, № 4. – P. 316–322.
52. Impaired systolic blood dipping and nocturnal hypertension: an independent predictor of carotid intima-media thickness in type 1 diabetic patients / M.E. Atabek, N. Akyürek, B.S. Eklioglu, H. Alp // *Diabetes Complications.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 51–55.
53. Adults with late stage 3 chronic kidney disease are at high risk for prevalent silent brain infarction: a population-based study / C.C. Chou, L.M. Lien, W.H. Chen, et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 8. – P. 2120–2125.
54. The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: a systematic review / S.C. Vogels, M.H. Emmelot-Vonk, H.J. Verhaar, H.L. Koek // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 71, № 4. – P. 331–336.
55. Decreased kidney function is a significant factor associated with silent cerebral infarction and periventricular hyperintensities / H. Shima, E. Ishimura, T. Naganuma, et al. // *Kidney Blood Press. Res.* – 2011. – Vol. 34, № 6. – P. 430–438.

56. Toyoda K. Cerebrorenal interaction and stroke / K. Toyoda // *Contrib. Nephrol.* – 2013. – Vol. 179. – P. 1–6.
57. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease / M. Kobayashi, N. Hirawa, K. Yatsu, et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 201–207.
58. Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly / M. Wada, H. Nagasawa, T. Kawanami, et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 383–390.
59. Cathepsin B, K and S are expressed in cerebral aneurysms and promote the progression of cerebral aneurysms / T. Aoki, H. Kataoka, R. Ishibashi, et al. // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39. – P. 2603–2610.
60. Cystatin C expression in ischemic white matter lesions / N. Umegae, A. Nagai, M. Terashima, et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 2008. – Vol. 118. – P. 60–67.
61. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study / S. Redline, G. Yenokyan, D.J. Gottlieb, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 269–277.
62. Sleep apnea and white matter disease in hypertensive patients: a case series / T.E. Kiernan, D.J. Capampangan, M.G. Hickey, et al. // *Neurologist.* – 2011. – Vol. 17. – P. 289–291.
63. Poor sleep quality and silent markers of cerebral small vessel disease: a population-based study in community-dwelling older adults (The Atahualpa Project) / O.H. Del Brutto, R.M. Mera, M. Zambrano, et al. // *Sleep Med.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 428–431.
64. Minn Y.K. Osteoporosis as an independent risk factor for silent brain infarction and white matter changes in men and women: the PRESENT project / Y.K. Minn, S.H. Suk, S.Y. Do // *Osteoporos Int.* – 2014. – Vol. 25, № 10. – P. 2465–2469.
65. Acute silent cerebral ischemic events in children with sickle cell anemia / C.T. Quinn, R.C. McKinstry, M.M. Dowling, et al. // *JAMA Neurol.* – 2013. – Vol. 70, № 1. – P. 58–65.
66. Systematic review of structural and functional neuroimaging findings in children and adults with CKD / D.G. Moodal, K.A. Reiser, J.A. Detre, et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 1429–1448.
67. Sickle cell disease and cerebrovascular stroke: a preventable event / A.S. Simões, P. Garcia, I. Fernandes, et al. // *Acta Med. Port.* – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 637–640.
68. Sickle cell anemia: intracranial stenosis and silent cerebral infarcts in children with low risk of stroke / M. Arkuszewski, J. Krejza, R. Chen, et al. // *Adv. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 59. – No. 1. – P. 108–113.
69. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure / M.R. DeBaun, S.A. Sarnaik, M.J. Rodeghier, et al. // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, № 16. – P. 3684–3690.
70. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II; STOP II Study Investigators / M.R. Abboud, E. Yim, K.M. Musallam, R.J. Adams // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 4. – P. 894–898.
71. Misra U.K. Stroke in tuberculous meningitis / U.K. Misra, J. Kalita, P.K. Maurya // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 303, № 1–2. – P. 22–30.
72. Clinical characteristics and treatment delay of cerebral infarction in tuberculous meningitis / J.J. Sheu, C.Y. Hsu, R.Y. Yuan, C.C. Yang // *Intern. Med. J.* – 2012. – Vol. 42, № 3. – P. 294–300.

I.M. Нікішкова

ЧИННИКИ РИЗИКУ АСИМПТОМНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ЩО НЕ МОДИФІКУЮТЬСЯ І СОМАТИЧНИХ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Проаналізовано дані літератури, що стосуються значущості чинників ризику, що не модифікуються та соматичних, з точки зору розвитку «німих» інфарктів і уражень білої речовини головного мозку. Порівняльна оцінка зв'язку асимптомних уражень мозку з різними медичними станами, генетичними особливостями та демографічними характеристиками пацієнтів підтвердила важливу роль вказаних чинників у механізмах розвитку субклінічних цереброваскулярних подій.

Ключові слова: асимптомні ураження мозку, «німі» інфаркти мозку, ураження білої речовини, чинники ризику.

I.M. Nikishkova

NON-MODIFIABLE AND SOMATIC RISK FACTORS OF ASYMPTOMATIC BRAIN DAMAGES. A REVIEW

In the article analysis of literature data regarding significance of non-modifiable and somatic risk factors is presented from the point of view of hazard of the development of silent brain infarcts and white matter lesions. A comparative evaluation of connection between asymptomatic brain damages and various patients' medical conditions, genetic peculiarities, and demographic characteristics confirmed an important role of the non-modifiable and somatic risk factors in mechanisms of the development of subclinical cerebrovascular events.

Key words: *asymptomatic brain damages, silent brain infarct, white matter lesions, risk factors.*

Поступила 08.04.15

УДК 616.853-053.2-056.7:616-073.97:001.8

Д.В. Третьяков

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА У БЛИЖАЙШИХ РОДСТВЕННИКОВ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЯМИ, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На основании изучения особенностей электрогенеза у детей с эпилепсиями, их родителей и родных сибсов, а также оценки меры информативности электроэнцефалографических показателей у ближайших родственников было определено, что такие эпилептиформные ЭЭГ-феномены, как доминирующий альфа-ритм амплитудой до 150 мкВ, отмечались чаще у родителей детей с эпилепсиями, а генерализованные и негенерализованные спайк-волны, фотопароксизмальные реакции, затылочный дельта-ритм 3–4 Гц и ритмические потенциалы 2–4 Гц во время гипервентиляции – у родных сибсов больных пробандов. Патологические изменения ЭЭГ-картины у сибсов отмечаются в 2 раза чаще, чем у родителей детей с эпилепсиями. Таким образом, ЭЭГ-показатели сибсов пробандов с эпилепсиями являются более информативными с точки зрения возникновения эпилепсий, чем данные ЭЭГ родителей.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, изменения электрогенеза, сибсы.

Благодаря широкому и многоплановому изучению эпилепсий с привлечением современных эпидемиологических, генетических, нейрофизиологических, биохимических методов доказано, что на возникновение данной патологии влияет как генетическая предрасположенность, так и различные экзогенные факторы, однако роль каждого из этих факторов в эпилептогенезе не доказана.

Многие авторы, проводя нейрофизиологические исследования, изучая электрогенез как у здоровых лиц, так и у здоровых родственников больных эпилепсиями, пытались выделить наиболее значимые ЭЭГ-паттерны, свидетельствующие о повышенном риске развития эпилепсий [1–4].

Так, еще в 40-х годах была обнаружена эпилептиформная активность у 0,9 % обследованных здоровых взрослых. Аналогичные данные были выявлены у 3 % обследованных. Позднее у 9 % здоровых взрослых фиксировали «скрытые эпилептические нарушения». Lennox et al. выявили эпилептиформную активность у 2,6 % обследованных [3, 5]. G. Cavazzuti проводил ЭЭГ-исследование у 3726 детей при условии отсутствия у них каких-либо неврологических нарушений и эпилептических припадков. В результате эпилептиформная активность была обнаружена им в 131 случае (3,54 %). При этом такие патологические

ЭЭГ-паттерны, как генерализованные спайк-волны, отмечались у 41 ребенка (1,1 %), височные спайки – у 77 (2,1 %), затылочные – у 2 (0,1 %) и билатеральные спайки – у 11 (0,3 %) детей [6].

Клиническая значимость пароксизмальных ЭЭГ-феноменов обсуждалась и авторами исследований [7–10]. В качестве наиболее характерного примера приводится паттерн спаек центрально-средневисочной и теменной локализации, который, по утверждению исследователей, сопровождается приступами у 50–70 % детей в возрасте от 3 до 12 лет. При наличии затылочных спаек в возрасте 3–5 лет приступы возникают несколько реже. Массовые исследования в детском возрасте также проводили авторы исследований [3, 6, 11].

Популяционная частота и специфичность эпилептиформной активности у здоровых детей на примере школьников были исследованы Y. Okubo et al. [12]. Ученые также предоставили данные о возможной генетической предрасположенности к эпилепсии при наличии генерализованной эпиактивности у сибсов, а Lennox при обследовании больных эпилепсиями и их клинически здоровых родственников показал наследственную природу генерализованных спаек-волн у лиц, страдающих абсансами и генерализованными тонико-клоническими припадками [4].

© Д.В. Третьяков, 2015

В то же время показатели ЭЭГ у здоровых родителей детей, страдающих эпилептическими припадками, разноречивы, полностью отсутствует сравнительный анализ показателей электрогенеза родителей и sibсов пробандов с эпилепсиями с точки зрения информативности в пользу генетической предрасположенности к возникновению заболевания [14].

Целью данного исследования было изучение структуры и роли различных этиологических факторов в возникновении и течении эпилепсий у детей разного возраста, изучение ЭЭГ-особенностей данных пациентов, их родителей и родных sibсов.

Одной из задач исследования было не только установление особенностей ЭЭГ-картины у детей с эпилепсиями и их ближайших родственников, а и оценка меры информативности ЭЭГ-показателей у ближайших родственников (родителей и родных братьев и сестер пробандов).

В работе использовали методы: клинико-неврологический (изучали характер эпилептических припадков, возраст дебюта заболевания, факторы риска, провоцирующие эпилептические припадки, результаты противосудорожной терапии и ее эффективность), генеалогический (изучали родословные каждого пробанда на глубину четырех поколений, медицинскую документацию родителей, sibсов и отдаленных родственников обследуемых детей), нейрофизиологический (ЭЭГ-обследование с помощью 16-канального электроэнцефалографа фирмы «DX-Комплексы» (Украина); запись электроэнцефалограммы проводилась не менее 15 мин, в ее структуру входили такие функциональные нагрузки, как гипервентиляция, фотостимуляция с частотами 6, 9 и 12 Гц, при необходимости проводилась запись ЭЭГ после депривации ночного сна).

С помощью компьютерной обработки выявляли ЭЭГ-паттерны – индикаторы склонности к эпилепсии: спайк-волны, фотопароксизмальные реакции и высокую генерализованную медленноволновую активность. Данные ЭЭГ-исследований родителей, больных детей, их sibсов сравнивали с результатами ЭЭГ-обследований детей и их родителей из контрольной группы.

Было обследовано 70 родных sibсов детей с эпилепсиями, 16 (22,86 %) из которых были родственниками пробандов с идиопатической, 47 (67,14 %) с симптоматической и 7 (10,00 %) с криптогенной формами заболевания. Из 172 семей, вошедших в исследование, для оценки ЭЭГ-показателей у

взрослых было отобрано 108 (62,79 %). Это были семьи, в которых у родителей не было эпилептических припадков и исследование удалось провести обоим родителям.

Для сравнительной оценки была обследована группа из 100 детей, у которых ни на момент проведения исследования, ни ранее не отмечалось эпилептических припадков. Для сравнительной оценки среди родителей была взята 61 (61,00 %) семья, отобранная по таким же критериям, как и семьи в основной группе.

В зависимости от формы эпилепсии, которой страдают дети основной группы, количество семей распределилось следующим образом: 73 семьи – родители детей из группы симптоматических эпилепсий (67,59 %) – 1-я подгруппа; 17 (15,74 %) и 18 (16,67 %) семей – где были дети с идиопатическими и криптогенными формами заболевания – 2-я и 3-я подгруппы соответственно.

Результаты. Анализ полученных результатов ЭЭГ-исследований свидетельствует об отсутствии резко выраженных отличий между патологическими формами ЭЭГ-активности в разных группах взрослых из семей пробандов основной группы, табл. 1.

На энцефалограмме родителей пробандов с эпилепсиями описанные в литературе ЭЭГ-паттерны, расцениваемые как индикаторы наследственной предрасположенности к эпилепсиям (генерализованные и негенерализованные спайк-волны), были зафиксированы с небольшой частотой. В то же время острый гиперсинхронный альфа-ритм до 150 мкВ, который относится к условно-патологической форме активности у взрослых, был зафиксирован чаще в семьях пробандов с идиопатическими эпилепсиями ($p < 0,05$), а общемозговые диффузные изменения различной степени выраженности преобладали по частоте у родителей детей с симптоматическими и криптогенными формами заболевания ($p < 0,05$).

Распространенность описанных ЭЭГ-показателей у отцов и матерей в семьях детей контрольной группы была следующей: доминирующий альфа-ритм до 150 мкВ был зафиксирован хотя бы у одного из родителей в 11 семьях (18,03 %), пароксизмальная активность выраженного характера – в 9 (14,75 %) случаях и выраженные диффузные общемозговые нарушения – в 3 (4,92 %).

Значимых различий ЭЭГ-показателей родителей детей основной и контрольной групп не выявлено. Исключением являлось лишь преобладание доминирующего альфа-

Таблиця 1. ЭЭГ-показатели родителей в семьях детей с эпилепсиями в зависимости от формы заболевания

ЭЭГ-показатели	Семьи детей основной группы, абс. ч. (%)		
	1-я подгруппа (n=73)	2-я подгруппа (n=17)	3-я подгруппа (n=18)
Пароксизмальная активность выраженного характера (в т. ч. эпилептического)	9 (12,33)	3 (17,65)	2 (11,11)
Доминирующий альфа-ритм амплитудой до 150 мкВ	21 (28,77)	9 (52,94 ^{*1,3})	3 (16,67)
Доминирующий заостренный высокий альфа-ритм выше 150 мкВ	11 (15,07)	4 (23,53)	2 (11,11)
Общемозговые изменения умеренного характера	16 (21,92)	2 (11,76)	4 (22,22)
Выраженные диффузные общемозговые изменения	25 (34,25 ^{*2})	2 (11,76)	8 (44,44 ^{*2})

Примечания: 1. 1-я группа – родители детей с симптоматическими эпилепсиями; 2-я – с идиопатическими; 3-я – с криптогенными эпилепсиями.

2. * $p < 0,05$.

ритма амплитудой до 150 мкВ у родителей детей основной группы ($p < 0,05$), табл. 2.

Результаты исследований родных братьев и сестер детей основной группы показали, что среди sibсов пробандов с эпилепсиями чаще всего наблюдались схожие между собой по характеристике и являющиеся единым ЭЭГ-феноменом затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц во время

ность на ЭЭГ и умеренные диффузные общемозговые нарушения в 23 (32,86 %) и 35 (50,00 %) случаях соответственно.

В зависимости от формы эпилепсии у пробандов основной группы их sibсы также были распределены на подгруппы: 1-я – sibсы детей с симптоматическими эпилепсиями, 2-я – с идиопатическими и 3-я – с криптогенными эпилепсиями (табл. 3).

Таблиця 2. Сравнительная характеристика ЭЭГ-показателей родителей в семьях детей основной и контрольной групп

ЭЭГ-показатели	Родители детей, абс. ч. (%)		ДК	МИ
	основной группы (n=108)	группы контроля (n=61)		
Пароксизмальная активность выраженного характера (в т. ч. эпилептического)	14 (12,96)	9 (14,75)	-0,56	0,01
Доминирующий альфа-ритм амплитудой до 150 мкВ	32 (29,63 [*])	11 (18,03)	2,16	0,13
Доминирующий заостренный высокий альфа-ритм выше 150 мкВ	20 (18,52)	15 (24,59)	-1,23	0,04
Общемозговые изменения умеренного характера	22 (20,37)	15 (24,59)	-0,82	0,02
Выраженные диффузные общемозговые изменения	11 (10,19)	3 (4,92)	3,16	0,08

Примечания: 1. ДК – диагностический коэффициент; МИ – мера информативности.

2. * $p < 0,05$.

гипервентиляции – 36 – 51,43 % случаев. Такие значимые проявления активности головного мозга, как генерализованные и негенерализованные спайк-волны, были зафиксированы у 8 (11,43 %) детей, фотопароксизмальные реакции – у 7 (10,00 %) и высокая генерализованная медленноволновая активность – у 6 (8,57 %) из всех обследованных sibсов пробандов основной группы. Выраженные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой были зафиксированы в 5 (7,14 %), а негрубая пароксизмальная актив-

Такие патологические ЭЭГ-паттерны, как генерализованные и негенерализованные спайк-волны, а также фотопароксизмальные реакции чаще отмечались у sibсов скорее с идиопатическими, чем с симптоматическими формами заболевания ($p < 0,01$). Эти же показатели ЭЭГ у sibсов пробандов с криптогенной эпилепсией не отмечались вовсе. Затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц во время гипервентиляции были представлены с высокой частотой во всех группах, без достоверной разницы

Таблиця 3. ЭЭГ-показатели субсов пробандов с эпилепсиями в зависимости от формы заболевания у детей основной группы

ЭЭГ-показатели	Сисбы детей основной группы, абс. ч. (%)		
	1-я подгруппа (n = 47)	2-я подгруппа (n = 16)	3-я подгруппа (n = 7)
Генерализованные и негенерализованные спайк-волны	2 (4,26)	6 (37,50 ^{** 1,3})	– (–)
Фотопароксизмальные реакции	– (–)	7 (43,75 ^{** 1,3})	– (–)
Затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц во время гипервентиляции	25 (53,19)	7 (43,75)	4 (57,14)
Высокая генерализованная медленноволновая активность	3 (6,38)	2 (12,50)	1 (14,29)
Негрубая пароксизмальная активность	20 (42,55 ^{**2})	– (–)	3 (42,86 ^{*2})
Умеренные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой	27 (57,45 ^{*2})	5 (31,25)	3 (42,86)
Выраженные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой	4 (8,51)	– (–)	1 (4,29)

Примечания: 1. 1-я подгруппа – субсы детей с симптоматическими эпилепсиями; 2-я – с идиопатическими; 3-я – с криптогенными.

2. * 0,01 < p < 0,05; ** p < 0,01

этих паттернов у субсов пробандов с разными формами заболевания ($p > 0,05$). Также не было значимой разницы во всех группах по частоте встречаемости высокой генерализованной медленноволновой активности на ЭЭГ ($p > 0,05$). Негрубая пароксизмальная активность чаще была зафиксирована у субсов детей с симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии, чем у субсов пробандов с идиопатическими формами ($p < 0,01$ и $0,01 < p < 0,05$ соответственно). Общемозговые нарушения разной степени выраженности, особенно умеренные, также были широко представлены в каждой из групп, с некоторым преобладанием в группе субсов детей с симптоматическими эпилепсиями ($0,01 < p$

< 0,05). Это свидетельствует о том, что данные изменения в большей степени отображают органический характер поражения головного мозга.

При изучении ЭЭГ-показателей детей контрольной группы в основном отмечались негрубые изменения активности: умеренные диффузные нарушения на фоновой кривой наблюдались у 41 (41,00 %) ребенка, негрубая пароксизмальная активность во время записи была зафиксирована у 29 (29,00 %) детей. А такие ЭЭГ-паттерны, как затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц, во время гипервентиляции в группе контроля прослеживались в 27 (27,00 %) случаях (табл. 4).

Таблиця 4. Сравнительная характеристика ЭЭГ субсов пробандов основной группы и детей группы контроля, абс. ч. (%)

ЭЭГ-показатели	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=100)	ДК	МИ
Генерализованные и негенерализованные спайк-волны	8 (11,43 [*])	2 (2,00)	-7,57	0,36
Фотопароксизмальные реакции	7 (10,00 ^{**})	1 (1,00)	-10,00	0,45
Затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц во время гипервентиляции	36 (51,43 ^{**})	27 (27,00)	-2,80	0,34
Высокая генерализованная медленноволновая активность	6 (8,57)	6 (6,00)	-1,55	0,02
Негрубая пароксизмальная активность	23 (32,86)	29 (20,00)	-0,54	0,01
Умеренные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой	35 (50,00)	41 (41,00)	-0,86	0,04
Выраженные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой	5 (4,55)	3 (3,00)	-1,80	0,01

Примечания: 1. ДК – диагностический коэффициент; МИ – мера информативности.

2. * 0,01 < p < 0,05; ** p < 0,01.

Сравнив показатели электрогенеза сибсов детей основной группы и детей группы контроля, мы увидели, что такие ЭЭГ-паттерны, как генерализованные и негенерализованные спайк-волны, фотопароксизмальные реакции, а также затылочный дельта-ритм 3–4 Гц и диффузная медленноволновая активность во время гипервентиляции, по частоте с достаточно высокой достоверностью преобладают у сибсов пробандов с эпилепсиями по сравнению с детьми контрольной группы и, вероятно, могут служить индикаторами наследственной предрасположенности к возникновению эпилепсии.

Выводы

1. Анализ электрогенеза родителей и сибсов пробандов, страдающих эпилепсиями, показал, что у сибсов изменения встречаются в два раза чаще, чем у родителей. Таким

образом, изменения на ЭЭГ сибсов являются более информативными с точки зрения возникновения эпилепсии, чем ЭЭГ родителей пробандов.

2. Наиболее часто при изучении электрогенеза родителей и сибсов пробандов, страдающих эпилепсиями, встречались эпилептиформные ЭЭГ-феномены: доминирующий альфа-ритм амплитудой до 150 мкВ (у родителей), генерализованные и негенерализованные спайк-волны, фотопароксизмальные реакции, затылочный дельта-ритм 3–4 Гц и ритмические потенциалы 2–4 Гц во время гипервентиляции (у сибсов).

3. С целью улучшения диагностики, а также профилактики возникновения эпилепсий более целесообразно проводить ЭЭГ-исследование сибсам, чем родителям пробандов.

Литература

1. *Евтушенко С.К.* Клиническая электроэнцефалография у детей : Руководство для врачей / С.К. Евтушенко, А.А. Омеляненко. – Донецк: Донеччина, 2005. – 860 с.
2. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) : Руководство для врачей / Л.Р. Зенков. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 368 с.
3. *Кудрявцева Е.П.* Наследственные ЭЭГ-паттерны имеющие связь с эпилепсией / Е.П. Кудрявцева, О.В. Воробьева, А.М. Вейн // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 12. – С. 61–65.
4. *Niedermeyer E.* Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields / E. Niedermeyer, F.L. Da Silva. – Lippincott, Williams and Wilkins, 1998.
5. *Cavazzuti G.B.* Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children / G.B. Cavazzuti, L. Cappella, A. Nalin // *Epilepsia*. – 1980. – Vol. 21(1). – P. 43–55.
6. *Zivin L.* Incidence and prognostic significance of epileptiform activity in the eeg of non-epileptic subjects / L. Zivin, C.A. Marsan // *Brain*. – 1968. – Vol. 91 (4). – P. 751–778.
7. *Eeg-Olofsson O.* The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity / O. Eeg-Olofsson, I. Petersen, U. Sellden // *Neuropadiatrie*. – 1971. – Vol. 2 (4). – P. 375–404.
8. *Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences / Y. Okubo, M. Matsuura, T. Asai, et al.* // *Epilepsia*. – 1994. – Vol. 35 (4). – P. 832–841.
9. *Baier W.K.* Interdependence of different genetic EEG patterns in siblings of epileptic patients / W.K. Baier, H. Doose // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* – 1987. – Vol. 4. – P. 275–282.
10. *Doose H.* Genetic EEG traits in the pathogenesis of epilepsy / H. Doose // *J. Epilepsia*. – 1997. – Vol. 10. – P. 97–110.
11. *Doose H.* / EEG in childhood epilepsy / H. Doose // *Miscellaneous in Neurology and Epilepsy*, 2003 – P. 414.
12. *Paroxysmal fast activity: An interictal scalp EEG marker of epileptogenesis in children / J. Wu, S. Koh, R. Sankar, G. Mathern* // *Epilepsy Research*. – 2008. – Vol. 81. – P. 1–8.
13. *Epilepsy in severe motor and intellectual disabilities syndrome (SMIDS) – A clinical and electroencephalographic study of epileptic syndromes / A. Matsumoto, Sh. Miyazaki, Ch. Hayakawa, et al.* // *Epilepsy Research*. – 2007. – Vol. 77. – P. 120–127.
14. *Gkampeta A.* Emerging genetic influences in benign epilepsy with centro-temporal spikes - BECTS / A. Gkampeta, E. Pavlou // *Epilepsy Res.* – 2012 Sep. – Vol. 101 (3). – P. 197–201.

Д.В. Третяков

ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРОГЕНЕЗУ У НАЙБЛИЖЧИХ РОДИЧІВ ДІТЕЙ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ЕПІЛЕПСІЮ, З ТОЧКИ ЗОРУ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО ВИНИКНЕННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

На підставі вивчення особливостей електрогенезу у дітей з епілепсіями, їх батьків та рідних сибсів, а також оцінки міри інформативності EEG-показників у найближчих родичів було визначено, що такі епілептиформні EEG-феномени, як домінуючий альфа-ритм амплітудою до 150 мкВ, відмічалися частіше у батьків дітей з епілепсіями, а генералізовані й негенералізовані спайк-хвилі, фотопароксизмальні реакції, потиличний дельта-ритм 3 – 4 Гц та ритмічні потенціали 2 – 4 Гц під час гіпервентиляції – у рідних сибсів хворих пробандів. Патологічні зміни EEG-картини у сибсів відмічаються в два рази частіше, ніж у батьків дітей з епілепсіями. Зроблено висновок, що EEG-показники сибсів пробандів з епілепсіями є більш інформативними з точки зору виникнення епілепсії, ніж дані EEG-показників батьків.

Ключові слова: епілепсія, діти, зміни електрогенезу, сибси.

D.V. Tretiakov

FEATURES OF ELECTROGENESIS OF THE NEAREST RELATIVES OF CHILDREN WITH EPILEPSY, IN TERMS OF GENETIC PREDISPOSITION TO DISEASE

On the basis of studying the features of electrogenesis in children with epilepsy, their parents and sibs relatives and also made the assessment of the degree of informativeness of electroencephalographic parameters in the immediate family, it was determined that these epileptiform EEG-phenomena as the dominant alpha rhythm amplitude to 150 mV were noted more frequently in parents of children with epilepsy, and generalized and not generalized spike-waves, photoparoxysmal reactions, occipital delta rhythm 3 – 4 Hz and rhythmic potential of 2 – 4 Hz during hyperventilation in sibs relatives of sick-probands. Pathological changes in the EEG pattern observed in sibs are noted 2 times more often than in parents of children with epilepsy. Thus, EEG indicators of sibs of probands with epilepsy are more informative in terms of the occurrence of epilepsy than EEG indexes of the parents.

Key words: epilepsy, children, changes of electrogenesis, sibs.

Поступила 17.04.15

ХІРУРГІЯ

УДК 616.149-008.341.1:(616.005.4-089.819)

В.В. Бойко, Ю.В. Авдосьев, В.Г. Грома, Д. А. Мирошниченко

Харьковский национальный медицинский университет

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМНУ», г. Харьков

МИНИИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА ПРИ СИНДРОМЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Проведен анализ результатов лечения 126 больных с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при синдроме портальной гипертензии. Из них 65 больным проводились лечебные мероприятия с применением эндоскопических и рентгенохирургических вмешательств, что позволило снизить риск манифестации кровотечений и общую летальность с 14,8 до 9,2 %. Это свидетельствует о высокой эффективности миниинвазивных методик.

Ключевые слова: *кровотечение, варикозно-расширенные вены, портальная гипертензия, редукция селезеночного кровотока, портальное давление.*

Портальная гипертензия (ПГ) – синдром, характеризующийся резким повышением давления в портальной системе с функциональным или абсолютным нарушением кровотока, функции и структуры ее органов [1]. Клиническими симптомами ПГ являются гепато- и спленомегалия, вторичный гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода и желудка, энцефалопатия, повышение объема крови в органах, эрозивно-язвенные поражения верхних отделов пищеварительного тракта, снижение почечного кровотока и развитие гепатолиенального синдрома, задержка натрия и воды, асцит [2], но наиболее грозным осложнением является кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. При первом же эпизоде кровотечения умирают 50–80 % больных независимо от способа лечения [3, 4].

Позднее выявление такого кровотечения, наряду с трудностью установления его источника, обуславливает высокую летальность в группе больных с ПГ [5]. Если гемостаз достигается без применения эндоскопических и оперативных методов, рецидив геморрагии в течение года развивается у 50–70 % больных, у 80–90 % – при двухлетнем наблюдении [6]. Рецидив кровотечения во время одной

госпитализации, возникающий у 20–40 % пациентов, увеличивает летальность до 80 % [7]. Средняя продолжительность жизни после первого пищеводно-желудочного кровотечения составляет около 19 месяцев [8].

Сложность патофизиологических изменений в организме, связанных с гемодинамическими нарушениями при ПГ, до настоящего времени не позволяет окончательно решить вопросы лечения этого грозного осложнения, что делает проблему трудноразрешимой [9].

Общепринятыми в мировой практике миниинвазивными методиками лечения геморрагических осложнений ПГ являются эндоскопические вмешательства в виде клипирования, склеротерапии, лигирования латексными кольцами, а также эндоваскулярные вмешательства в виде эмболизации ветвей чревного ствола [10, 11].

Перспективным направлением в решении этой проблемы являются внедрение и совершенствование миниинвазивных методик лечения на основании патогенетического подхода и тактических мероприятий по коррекции осложнений ПГ [12].

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 126 больных, поступив-

© В.В. Бойко, Ю.В. Авдосьев, В.Г. Грома, Д. А. Мирошниченко, 2015

ших в клинику Института общей и неотложной хирургии. Возраст больных 16–72 года, средний возраст – (44,3±14,6) года. Мужчин было 57 (45,2 %), женщин – 69 (54,8 %). В группу сравнения вошел 61 больной с синдромом ПГ, осложненной кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, которым были выполнены неотложные традиционные полостные оперативные вмешательства с целью остановки кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. В основную группу вошли 65 больных, которым были выполнены эндоскопические и эндоваскулярные вмешательства на «высоте кровотечения» и в отсроченном порядке после остановившегося кровотечения.

В зависимости от уровня ПГ больные основной группы были разделены на три подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 43 (34,1 %) больных с внутривенным портальным блоком (ВПГ), во 2-ю – 12 (9,5 %) больных с допеченочной формой портального блока (ДПГ), в 3-ю – 10 (7,9 %) больных со смешанной портальной гипертензией (СПГ).

Среди причин развития ВПГ в основной группе были цирроз печени у 22 (17,5 %) больных, цирроз-рак печени у 12 (9,5 %), рак печени у 9 (7,1 %) больных; в подгруппе больных с ДПГ: рак головки поджелудочной железы у 10 (7,9 %) больных, киста поджелудочной железы у 7 (5,6 %), стеноз воротной вены у 3 (2,4 %), у одного (0,8 %) больного опухоль забрюшинного пространства (нейринома забрюшинного пространства больших размеров), и у одного (0,8 %) перенесенный пупочный сепсис. В подгруппе больных с СПГ у 10 (7,9 %) причиной явился цирроз печени в сочетании тромбозом воротной вены. У 22 (17,5 %) больных имелись другие осложнения ПГ: асцит у 14 (11,1 %), спленомегалия у 16 (12,7 %), сочетанные осложнения у 8 (6,3 %) больных, а также гиперспленизм: умеренной степени у 9 (7,1 %) больных, выраженной у 5 (4 %) и резко выраженной у 2 (1,6 %).

В группе сравнения причинами ВПГ были цирроз печени у 39 (31 %) больных, цирроз-рак печени у 7 (5,6 %) и рак печени у 5 (4 %) больных. В подгруппе ДПГ рак головки поджелудочной железы был у 3 (2,4 %) больных и киста поджелудочной железы у одного (0,8 %). В подгруппе СПГ был цирроз печени в сочетании с тромбозом воротной вены у 6 (4,8 %) больных.

Диагностика источника кровотечения проводилась путем эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: оценивали локализацию и протяженность варикозно-расширенных вен, степень варикозно-расширенных вен пищевода, состояние слизистой оболочки пищевода и желудка, наличие признаков «портальной гастропатии», что определяло выбор способа и тактики лечения.

При оценке гемостаза использовали классификацию стадий тромбообразования в аррозированных сосудах В.Т. Зайцева с соавт. [13]: а) продолжающееся кровотечение; б) стадия сгустка в области кровоточащего сосуда; в) стадия тромба; г) стадия тромбированного сосуда; д) стадия образования фибрина.

Ретроспективный анализ подтвердил целесообразность проведения лечебных эндоскопических вмешательств в отсроченном порядке через 6–9 часов после постановки зонда Сенгстакена – Блекмора [14], так как временный гемостаз дает возможность отмыть желудок от крови, стабилизировать гемодинамику для принятия решения о методе окончательного гемостаза.

Склеротерапия выполнялась в экстренном порядке в условиях продолжающегося кровотечения у 9 (13,8 %) больных и на 2-е–4-е сутки после коррекции гиповолемии и гемотрансфузии у остальных пациентов. Склерозанты вводили видеоскопом фирмы Olympus (Япония) тремя способами: интравазальным (инъекции в варикозно-расширенные вены в объеме 0,5–1,0 мл 70%-ного раствора этанола, 3%-ного раствора тромбовара или 2 мл 0,5%-ного раствора этроксисклерола на одну инъекцию) у 24 (36,9 %) больных, паравазальным (введение склерозанта по обеим сторонам варикозной вены с целью создания плотного отека со сдавливанием сосуда) у 17 (26,1 %) больных, комбинированным (применение интравазального и паравазального способов) у 15 (23,1 %) больных. У 9 (13,8 %) больных проведено эндоскопическое лигирование (латексными кольцами и нейлоновыми петлями).

Все ангиографические исследования и эндоваскулярные вмешательства были выполнены в рентген-операционной на ангиографических аппаратах Integris Allura 12 С фирмы Phillips (Голландия) и Tridoros-Optimatic-1000 фирмы Siemens (ФРГ) с использованием ионных и неионных водорастворимых

йодсодержащих контрастных средств (раствор омнипака 300 и 350 мг и/или визипака 320 мг). Эндоваскулярные вмешательства выполняли «на высоте кровотечений» у 38 (58,5 %) больных и после стабилизации гемодинамических показателей и коррекции гиповолемии на 3-и–4-е сутки у 27 (41,5 %) больных. При развитии портального криза выполняли эмболизации селезеночной артерии с целью редукции селезеночного кровотока у 43 (61,1 %) больных в сочетании с эмболизацией ветвей левой желудочной артерии у 13 (20 %), печеночных артерий у 5 (7,7 %), внутриартериальной гемостатической терапии у 2 (3,1 %) и чрезкожной чрезпеченочной катетеризации воротной вены с эмболизацией левой желудочной вены у 2 (3,1 %).

В ходе исследования выявляли нарушения гепатоспланхического кровообращения и устанавливали показания к выполнению того или иного метода эндоваскулярного вмешательства. Так, путем проведения диагностической спленоартериографии с использованием метода временной баллонной окклюзионной спленоартериографии, во время которой проводили в просвет селезеночной артерии двухпросветный раздувной баллон с последующим измерением давления заклинивания в печеночных венах до и после миниинвазивного оперативного лечения, изменение давления в воротной вене регистрировали путем измерения давления заклинивания в печеночных венах.

В качестве эмболизирующего материала использовали нелизирующиеся микроэмболы (фрагменты пенополиуретана) и металлические спирали типа Гиантурко. Катетеризацию чревного ствола и селезеночной артерии проводили с помощью эндоваскулярных катетеров типа «кобра» и J-образного катетера размером 5–6 F.

В ходе исследования была разработана активная индивидуализированная тактика ведения больных с учетом выполнения эндоскопических и эндоваскулярных вмешательств.

Результаты. Больным в тяжелом состоянии с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка проводили стабилизацию показателей гемодинамики, коррекцию систем гомеостаза с последующей подготовкой к миниинвазивным вмешательствам.

Динамический эндоскопический контроль показал высокую эффективность вы-

полненных вмешательств у всех больных. Только у 2 (3,1 %) выявлено осложнение после экстренной склеротерапии в виде изъязвления слизистой оболочки в местах введения склерозанта без рецидива кровотечения.

Характерным специфическим осложнением после эндоваскулярного вмешательства являлось развитие постэмболизационного синдрома. Данное осложнение наблюдалось у 55 больных (84,6 %). Больным проводилась комплексная симптоматическая терапия.

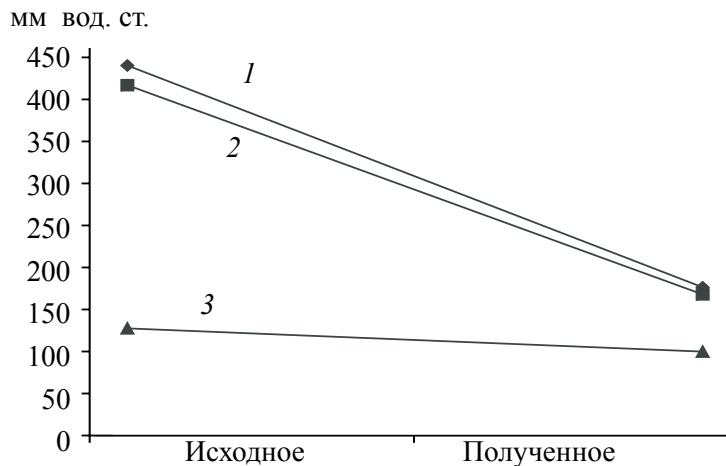
Исследования функционального состояния печени показали снижение уровня билирубина с (53,8±7,9) до (28,9±3,4) мкмоль/л; показатели АсАТ и АлАТ также снизились с (63,1±6,9) до (38,5±4,9) ЕД/л и с (54,7±6,1) до (39,1±4,2) Ед/л у женщин, а у мужчин с (70,1±6,1) до (46,4±4,1) ЕД/л и с (71,4±5,4) до (46,1±5,1) ЕД/л соответственно; протромбиновый индекс увеличился с (79,1±6,9) до (87,3±6,9) %.

У больных с гиперспленизмом в послеоперационном периоде наблюдали значительное повышение количества тромбоцитов – до (392,5±54,1)·10⁹/л, а на 7-е–10-е сутки количество тромбоцитов достигало нормальных или субнормальных величин – (181,8±47,3)·10⁹/л.

Исходно в основной группе больных с ВПГ и ДПГ давление в воротной вене было повышено, а у больных в группе СПГ – низким (не определялось у 2 (3,1%) больных), рисунок.

После раздувания баллона в селезеночной артерии давление в воротной вене снижалось в среднем в 2,5 раза в группах с ВПГ и ДПГ. Однако в группе больных с СПГ существенного колебания давления в воротной вене не отмечено, так как это связано с венозным застоем, отсутствием влияния гемодинамических изменений в артериальном кровотоке селезеночной артерии, что обусловлено наличием тромбоза воротной вены во внутри- и внепеченочной ее части. Так, у 2 (3,1 %) больных при отсутствии существенного снижения давления в воротной вене редукция селезеночного кровотока не проводилась и выполнена эмболизация ветвей левой желудочной вены.

У 5 (7,7 %) больных с циррозом-раком печени выявлены артериопортальные фистулы (по данным ангиографии) с эффектом «механического затвора», что послужило основанием для выполнения эмболизации печеночной артерии.



Давление в воротной вене больных с внутрипеченочной портальной гипертензией (1), допеченочной (2) и смешанной (3)

Эмболизацию левой желудочной артерии проводили дополнительно к эмболизации селезеночной артерии у больных с ПГ при наличии у них высокого риска рецидива кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

После проведения эндоскопии, при выявлении острых язв желудка или двенадцатиперстной кишки применили внутриартериальную гемостатическую терапию у 2 (1,6 %) больных основной группы ВПГ с продолжающимся кровотечением как дополнение к комплексному лечению кровотечений. С целью минимизации объема и времени проведения эндоваскулярного вмешательства сразу использовали инфузионный катетер для осуществления длительной внутриартериальной гемостатической терапии. Катетер устанавливали непосредственно в проксимальный отдел чревного ствола.

Гемостаз при эмболизации селезеночной вены достигнут у 100 % больных. У 25 (38,5 %) больных после контроля на 14-е сутки потребовалось повторное проведение сеанса склеротерапии ввиду развития коллатералей и высокого риска развития кровотечения. В отдаленном послеоперационном периоде проведены сеансы очередных склеротерапий у 11 (16,9 %) больных.

Стойкий гемостатический эффект после эндоваскулярного вмешательства достигнут у 52 (80 %) больных, оперированных на высоте кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. У этих больных отсутствовали признаки продолжающегося кровотечения, оставалась стабильной гемодинамика.

Рецидив кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка в раннем

послеоперационном периоде возник у 6 (9,2 %) больных, с летальным исходом у 3 (4,6 %). Прогрессирование печеночной недостаточности отмечено у 3 (4,6 %) больных, что стало причиной летального исхода. Общая летальность составила 9,2 %, в группе сравнения – 9 (14,8 %) больных.

Анализ причин манифестаций кровотечений у больных после эндоваскулярного вмешательства показал, что было связано с проведением изолированной редукции селезеночного кровотока, что привело к незначительному снижению давления в воротной вене и что подтверждено при ультразвуковом контроле.

Рецидив кровотечения в отдаленном периоде возник у 7 (10,8 %) больных. Всем больным была проведена консервативная терапия с последующей повторной редукцией селезеночного кровотока.

Обсуждение. Комплексное хирургическое лечение кровотечений портального генеза, которое включает выполнение эндоскопических вмешательств и селективных эмболизаций ветвей чревного ствола, позволяет добиться стойкого гемостаза, а также достоверно снижает объемный кровоток и давление в воротной вене. Однако в случае тромбоза воротной вены на внутрипеченочном уровне требуется выполнение прямых вмешательств на варикозно-расширенных венах пищевода и желудка.

Рецидив кровотечений в отдаленном периоде можно связать с непродолжительным декомпрессионным эффектом редукции селезеночного кровотока, что сопровождалось реканализацией селезеночной артерии, повышением давления в воротной вене в среднем до $(321,9 \pm 15,9)$ мм вод. ст. (по сравнению

с исходными данными) и изменениями в клинических анализах крови (проявления гиперспленизма).

Выводы

Больным портальной гипертензией, осложненной кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, показано выполнение временной баллонной окклюзионной спленоартериографии с целью выбора тактики эндоваскулярных вмешательств.

Эндоскопические методы гемостаза позволили добиться стойкого гемостатического эффекта у 100 % больных. Эндоваскулярные

вмешательства патогенетически снижают давление в воротной вене в среднем в 2,5 раза у больных с допеченочным и внутривенным портальными блоками, а у больных со смешанной портальной гипертензией направлены только на эмболизацию варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

Выполнение сочетанных миниинвазивных вмешательств позволяет снять риск кровотечений и общую летальность с 14,8 до 9,2 %.

Перспективой исследования является совершенствование методов эндоваскулярных и эндоскопических методов гемостаза.

Литература

1. Портальная гипертензия и ее осложнения / В.В. Бойко, В.И. Никишаев, В.И. Русин и др.; под ред. В.В. Бойко. – Харьков: ФОП Мартыняк, 2008. – 335 с.
2. *Heidelbaugh J.J.* Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and Evaluation / J.J. Heidelbaugh, M. Bruderly // *Am. Family Physician.* – 2006. – Vol. 74, № 5. – P. 756–762.
3. *Грубник В.Ю.* Эндоваскулярные вмешательства в комплексном лечении осложнений портальной гипертензии / В.Ю. Грубник, О.Н. Загороднюк, В.В. Грубник // *Клиническая хирургия.* – 2008. – № 4–5. – С. 67.
4. Абдурахманов Б.А. Результаты применения усовершенствованной методики декомпрессии портального русла при моделировании цирроза печени в эксперименте / Б.А. Абдурахманов, Ш.Х. Ганцев, О.К. Кулакеев // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2011. – № 5. – С. 39–42.
5. *Santambrogio R.* Natural history of a randomized trial comparing distal splenorenal shunt with endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding: a lesson from the past / R. Santambrogio // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 39. – P. 6331–6338.
6. *Фуркало С.Н.* Возможности эндоваскулярной хирургии в лечении желудочно-кишечного кровотечения / С.Н. Фуркало, В.А. Кондратюк, И.В. Хомяк // *Клиническая хирургия.* – 2007. – № 2–3. – С. 136.
7. Хирургическое лечение и профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени / Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, С.А. Алентьев и др. // *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского.* – 2008. – № 3. – С. 41–46.
8. HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis. A systematic review / G. D'Amico, J.C. Garcia-Pagan, A. Luca, J. Bosch // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131. – P. 1624.
9. *Гарбузенко Д.В.* Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени: патогенез, профилактика, лечение / Д.В. Гарбузенко. – Челябинск, 2004. – 63 с.
10. Сочетание эндоскопической склеротерапии и эмболизации ветвей чревного ствола в комплексном лечении варикозных пищеводно-желудочных кровотечений / П.Д. Фомин, Л.Ф. Никишин, М.Г. Боярская и др. // *Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии.* – 2010. – Vol. 14, № 2. – С. 47–48.
11. Splenic arterial interventions: anatomy, indications, technical considerations, and potential complications / D.C. Madoff, A. Denys, M.F. Wallace et al. // *Radiographics.* – 2005. – Vol. 25. – P. 191–211.
12. Применение инфузионной порт-системы Celsite при экспериментальном циррозе печени / Ш.Х. Ганцев, Б.А. Абдурахманов, О.К. Кулакеев и др. // *Казанский медицинский журнал.* – 2009. – № 90. – Т. 5. – С. 687–690.
13. Гемостаз у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением / В.Г. Зайцев, В.М. Буянов, А.Я. Цыганенко и др. – Харьков: ХМИ, ХНИИОНХ, 1990. – 148 с.
14. *Sengstaken R.W.* Balloon tamponade for the control of hemorrhage from esophageal varices / R.W. Sengstaken, A.H. Blakemore // *Ann.Surg.* – 1950. – Vol. 131, № 5. – P. 781–789.

В.В. Бойко, Ю.В. Авдосьєв, В.Г. Грома, Д. А. Мирошніченко

**МІНІІНВАЗИВНІ МЕТОДИ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧ З ВАРИКОЗНО-РОЗШИРЕНИХ ВЕН
СТРАВОХОДУ ТА ШЛУНКА ПРИ СИНДРОМІ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Проведено аналіз результатів лікування 126 хворих з кровотечею із варикозно-розширених вен стравоходу та шлунка при синдромі портальної гіпертензії. З них 65 хворим проводилися лікувальні заходи із застосуванням ендоскопічних і рентгенохірургічних втручань, що дозволило знизити ризик маніфестації кровотеч і загальну летальність з 14,8 до 9,2 %. Це свідчить про високу ефективність мініінвазивних методик.

Ключові слова: *кровотеча, варикозно-розширені вени, портальна гіпертензія, редукція селезінкового кровотоку, портальний тиск.*

V.V. Boyko, Yu.V. Avdosyev, V.G. Groma, D.A. Myroshnychenko

**MINIINVASIVE METHODS OF STOPPING THE BLEEDING FROM VARICOSE VEINS
OF ESOPHAGUS AND STOMACH IN PORTAL HYPERTENSION**

The article analyzes the results of treatment of 126 patients with bleeding from esophagus varices and stomach in portal hypertension syndrome. 65 patients underwent by treatment with using endoscopic and roentgensurgery interventions, thus reducing the risk of bleeding manifestations and reduce the overall mortality rate from 14.8 to 9.2%. Thus, it should be noted high efficiency miniinvasive techniques.

Key words: *bleeding, varicose veins, portal hypertension, reduction of splenic blood flow, portal pressure.*

Поступила 14.04.15

УДК 615.849.19:616.31-001.4

Р.Н. Михайлуков

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАН

В статье на основе анализа данных современных отечественных и зарубежных литературных источников рассматриваются возможности и перспективы применения высокоэнергетического лазерного излучения при коррекции осложненного раневого процесса. Характеризуются методики воздействия на раневую поверхность, эффекты, наблюдаемые при воздействии высокоэнергетического лазерного излучения, виды выпускаемых высокоэнергетических лазеров, особенности их клинического применения и характеристики параметров излучения.

Ключевые слова: *высокоэнергетическое лазерное излучение, хирургия, раны.*

Лечение осложненного раневого процесса является одной из нерешенных проблем современной хирургии. Для лечения ран за всю историю существования человечества было предложено труднообозримое количество методов и средств, а также их различных сочетаний [1–5]. Однако до сих пор ни один метод полностью не соответствует концепции быстрого раневого заживления. Вопросам, связанным с лечением длительно незаживающих ран, посвящено множество исследований, но проблема остается актуальной и в настоящее время [6–10].

Одним из современных направлений физического воздействия на раневой процесс является применение высокоэнергетического лазерного излучения [11]. Достоинствами использования лазерного излучения при хирургических операциях является осуществление тщательного гемостаза, обеспечение стерильности раны и стимуляция процессов раневого заживления [11–16].

Внедрение лазерного излучения в клиническую практику началось с конца 60-х – начала 70-х годов. Были проведены экспериментальные исследования [17–19] по определению возможности использования лазеров в хирургии и выполнены разработки по созданию медицинской лазерной аппаратуры и разнообразного инструментария для применения в хирургии.

Действие излучения лазера на биологические структуры зависит от параметров лазерного излучения и оптических характе-

ристик биологических тканей, на которые происходит воздействие. При взаимодействии луча лазера с биологическими тканями и структурами происходит поглощение, отражение и рассеивание лазерного луча. Эффекты, наблюдаемые при воздействии на раневую поверхность высокоэнергетическим лазерным излучением, обусловлены фотохимическими, фототермическими, фотомеханическими и фотоэлектрическими взаимодействиями, степень их выраженности зависит от длины волны, мощности и режима работы аппарата. Каждая длина волны лазерного излучения обладает специфическими характеристиками поглощения при взаимодействии с биологическими тканями и структурами [20, 21]. Основные типы взаимодействия лазера с тканью: нагревание, коагуляция, денатурация, испарение, карбонизация.

Основные параметры и единицы измерения лазерного излучения:

- длина волны, мкм;
- мощность излучения, Вт и мВт;
- время, с;
- продолжительность импульса и паузы, с.
- энергия – произведение мощности на время, Дж или Вт · с;
- плотность энергии (плотность мощности) – отношение мощности излучения к площади сечения лазерного пучка, Вт/см² либо мВт/см²;
- доза – отношение произведения мощности излучения на время облучения к площади сечения лазерного пучка, Дж/см² или (Вт · с)/см².

© Р.Н. Михайлуков, 2015

Одним из важных параметров, влияющих на эффект высокоэнергетического лазерного излучения, является правильно выбранный режим излучения:

- непрерывный;
- импульсный;
- суперимпульсный.

Хирургические лазеры делятся на две большие группы: абляционные (от лат. *ablatio* – отнятие, удаление, ампутация) и неабляционные лазеры. Абляционные лазеры по своему действию ближе к скальпелю. После обработки неабляционным лазером происходит отсроченная биодеструкция.

Высокоэнергетические лазеры в зависимости от типа активной среды, используемой для генерации лазерного излучения, классифицируются следующим образом [22–25]:

- газовые лазеры: CO₂-лазер, аргоновый, на парах меди;
- твердотельные: рубиновый Nd:YAG (неодимовый) Er:YAG (эрбиевый), алесандритовый;
- жидкостные: лазеры на красителях;
- диодные: в качестве активной среды применяются полупроводниковые кристаллы.

Наибольшее распространение в медицинской практике вследствие удобства пользования, характеристик параметров излучения и экономической целесообразности получили полупроводниковые и твердотельные лазеры.

Патогенетические результаты высокоэнергетического лазерного воздействия при лечении гнойных ран можно представить в виде следующих проявлений [26–29]:

- коагуляционный некроз тканей;
- вапоризация некротических тканей;
- выраженное бактерицидное действие, вплоть до стерилизующего эффекта;
- гемостатическое действие;
- редукция экссудативной фазы воспаления;
- уменьшение перифокального отека тканей;
- активация клеточной макрофагальной системы, которая в свою очередь приводит к стимуляции синтеза IgG, активации системы комплемента, синтезу гормоноподобных веществ, активации монокинов;
- раннее формирование грануляционной ткани и переход воспаления в пролиферативную фазу;
- асептический продуктивный характер дальнейшей воспалительной реакции с отсутствием нейтрофильной инфильтрации;

- отсутствие грубых рубцовых деформаций мягких тканей.

Методики, применяемые при лечении ран, осложненных гнойно-некротическим процессом [21, 30, 31], следующие.

1. Вапоризация некротических тканей. Послойное локальное испарение патологических очагов в пределах здоровых тканей позволяет добиться эффективного испарения раневого детрита, гнойных масс и некротических тканей при минимальной травматизации нижерасположенных тканей. По сути эта методика является щадящей лазерной некрэктомией. Согласно устоявшимся хирургическим канонам, радикальная некрэктомия способствует быстрейшему заживлению раны, однако выполнение ее является технически сложной и порой неосуществимой задачей при локализации ран в труднодоступных местах, косметически, анатомически и функционально важных участках. Применение прецизионной лазерной техники позволяет осуществлять «проблемные» некрэктомии. В последующем происходит стимуляция процесса регенерации с образованием тонкого и эластичного рубца в минимальные сроки.

2. «Сканирующая» обработка раневой поверхности. Тотальная обработка всей раневой поверхности сканирующими движениями расфокусированным лазерным лучом повышает эффективность хирургической обработки гнойной раны. В результате наблюдается резкое снижение микробной обсемененности тканей раны, часто достигается стерильность раневой поверхности. Под влиянием высокоэнергетического лазерного излучения редуцируется экссудативная фаза воспаления, активируется пролиферация макрофагальных и фибробластических клеточных элементов, стимулируется ангио- и коллагенез, ускоряется формирование грануляционной ткани.

3. Радикальное иссечение гнойного очага в пределах здоровых тканей. При выполнении этой методики предварительно скальпелем дугообразными разрезами осуществляют рассечение и иссечение кожи в пределах здоровых тканей, а затем лазерным лучом рассекают ткани. Преимущество этой методики заключается в возможности быстрого закрытия раны путем наложения швов либо выполнения ранней аутодермопластики. При высоком риске ишемии окружающих тканей возможно дальнейшее ведение раны «открытым» способом, по типу вторичного раневого заживления.

Наряду с накопленным положительным опытом применения высокоэнергетического лазерного излучения, есть сообщения об опасностях и ошибках применения лазерных технологий при лечении ран. При чрезмерной обработке раневой поверхности высокоэнергетическим лазером высок риск инфицирования ран вследствие образования в них очагов вторичного некроза, что замедляет процесс раневого заживления [32–34]. Кроме того, после обработки гнойных ран лазерным лучом в первые двое суток сохраняются признаки нарушения микроциркуляции в зоне воспаления, что необходимо учитывать при лечении ран, сопровождающихся трофическими нарушениями [35, 36].

При обработке раны высокоэнергетическим лазерным излучением образуется биологический барьер, препятствующий проникновению содержимого раневой поверхности вглубь лежащие ткани и стимулирующий репаративный процесс [20, 37].

Вместе с тем, авторы [38–40] отмечают, что под коагуляционной пленкой в виде струпа на поверхности лазерной раны на третьи–четвертые сутки наблюдается скопление микроорганизмов, в связи с чем необходимо дальнейшее последовательное применение других средств и методов для коррекции раневого процесса. Авторы [41] получили хорошие результаты лечения длительно незаживающих и хронических ран при ис-

пользовании метода фотодинамической терапии, после обработки раневой поверхности высокоэнергетическим лазерным излучением.

Выводы

1. Использование высокоэнергетического лазерного излучения является патогенетически обоснованным и перспективным направлением воздействия на раневую процесс.

2. Выбор методики воздействия целесообразно проводить с учетом фазы раневого процесса, состояния трофики тканей и локального статуса раны.

3. Выраженные прецизионность и малоинвазивность, наблюдающиеся при воздействии высокоэнергетическим лазерным излучением, соответствуют современной хирургической доктрине внедрения щадящих ткане- и органосохраняющих операций и могут найти широкое применение при лечении осложненного раневого процесса.

4. Одним из перспективных направлений является последовательное применение высокоэнергетического лазерного излучения с фотодинамической терапией при лечении ран.

5. Результаты проведенного обзорно-аналитического исследования могут служить теоретической основой для внедрения и дальнейшего широкого использования высокоэнергетического лазерного излучения в комплексе лечения осложненного раневого процесса.

Литература

1. Гусейнов А.И. Раневые покрытия с протеолитической и антиоксидантной активностью в лечении гнойных ран : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Гусейнов. – М., 2006. – 21 с.
2. Киришина О.В. Физические методы в комплексном лечении гнойных заболеваний мягких тканей / О.В. Киришина, И.Г. Клименко // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 59, № 5. – С. 55–59.
3. Колтунов В.А. Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы: ближайшие и отдаленные результаты : автореф. дис... канд. мед. наук / В.А. Колтунов. – М., 2008. – 23 с.
4. Снимщикова И.А. Опыт использования локальной иммунокоррекции в лечении гнойных ран / И.А. Снимщикова, М.А. Халилов // Медицинская иммунология. – СПб., 2010. – Т. 12, № 3. – С. 227–234.
5. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Руководство / под ред. В.С. Савельева. – М., 2009. – 89 с.
6. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны / Ю.К. Абаев // Мед. новости. – 2003. – № 6. – С. 3–10.
7. Местное медикаментозное лечение ран – новые отечественные технологии / Л.А. Блатун, А.О. Жуков, Р.П. Терехова и др. // Альманах Ин-та хирургии им. А.В. Вишневского. – 2009. – № 4 (2). – С. 11–14.
8. Кузин М.И. Хирургические инфекции / М.И. Кузин. – М.: Медицина, 2005. – 191 с.
9. Новое в лечении гнойных ран / Ф.Е. Шин, М.П. Толстых, И.Г. Старичков и др. // Московский хирургический журнал. – 2011. – № 5. – С. 51–54.

10. *Molan P.C.* Potential of honey in the treatment of wounds and burns / P.C. Molan // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2001. – Vol. 2 (1). – P. 13–19.
11. *Nitzan Y.* Photodynamic effects of deuteroporphyrin on Grampositive bacteria / Y. Nitzan, V. Shainberg, Z. Malik // *Curr. Microbiol.* – 1987. – Vol. 15. – P. 251–258.
12. *Байбеков И.М.* Морфологическое обоснование эффективности комплексной внутрисосудистой и локальной лазеротерапии / И.М. Байбеков, А.И. Байбеков // *Лазерная медицина.* – 2011. – Т. 15, вып. 2. – С. 108.
13. *Доста А.Н.* Экспериментально-клиническое обоснование оптимизации остеогенеза в ретенционном периоде ортодонтического лечения с применением современных лазерных технологий : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Доста. – Минск, 2003. – 15 с.
14. *Гурбанов В.М.* Лазерное излучение в хирургическом лечении больных с острым гнойным воспалением эпителиально-копчиковых ходов / В.М. Гурбанов, М.М. Мамедов, А.Ш. Ниязов // *Лазерная медицина.* – 2011. – Т. 15, вып. 2. – С. 32.
15. *Слесаревская М.Н.* Фотодинамическая терапия: основные принципы и механизмы действия / М.Н. Слесаревская, А.В. Соколов // *Урологические ведомости.* – СПб., 2012. – Т. 2, № 3. – С. 24–28.
16. Outcomes of 4 methods of debridement using a decision analysis methodology / B.A. Mosher, J. Cuddigan, D.R. Thomas, D.M. Boudreau // *Adv. Wound Care.* – 1999. – Vol. 12 (2). – P. 81–88.
17. *Брехов Е.И.* Лазерный скальпель в хирургии внепеченочных желчных путей / Е.И. Брехов, В.И. Корепанов, Т.Д. Литвин // *Применение лазеров в народном хозяйстве: Тез. докл.* – М., 1985. – С. 173.
18. *Скобелкин О.К.* Лазеры в хирургии / О.К. Скобелкин. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
19. Теоретические и практические аспекты заживления ран / под ред. А.М. Светухина. – М., 2007. – 96 с.
20. Новое в лечении гнойных ран и язв различного генеза с использованием лазерного излучения и ФДТ / П.И. Толстых, В.А. Дербенев, И.Ю. Кулешов и др. // *Лазерная медицина.* – 2011. – № 15 (2). – С. 21.
21. *Harb H.J.* Grundlagen der Laser Chirurgie / H.J. Harb, K. Dinsti // *Chir. Paraxis.* – 1981. – № 28. – P. 209–216.
22. *Захаров В.П.* Лазерная техника: Учеб. пособие / В.П. Захаров, Е.В. Шахматов. – Самара: Изд-во Самарск. гос. аэрокосм. ун-та, 2006. – 278 с.
23. Применение лазерных технологий в стоматологии / С.А. Наумович, А.В. Кувшинов, А.П. Дмитреченко и др. // *Современная стоматология.* – 2006. – № 1. – С. 4–13.
24. *Jamamoto H.* JAG Laser effect on acid resistance of tooth enamel / H. Jamamoto, K. Ooya, K. Mansuda // *Laser. Dent. Res.* – 1984. – Vol. 53. – P. 1093–1098.
25. *Lasers in Medicine and Dentistry. Basic science and up-to-date Clinical Application of Low Energy-Level Laser Therapy;* ed. Simunovic. – Grandesberg, 2000.
26. Корепанов В.И. Применение Nd:YAG-лазера в хирургической клинике : практ. руководство / В.И. Корепанов. – М., 1996. – 108 с.
27. Длительно не заживающие раны и язвы / П.И. Толстых, О.Б. Тамразова, В.В. Павленко и др. – М., 2009. – 168 с.
28. *Bown S.G.* New techniques in laser therapy / S.G. Bown // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 316. – P. 754–757.
29. *Brouwer P.A.* New qualities of chlorine-e6 photosensitizers / P.A. Brouwer, F.W. Van der Verlen // *Lasers Med. Sci.* – 2000. – Vol. 15. – P. 31–34.
30. Кулешов И.Ю. Лазерная фотохимическая терапия ран мягких тканей (гнойных, термических и огнестрельных) : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2014. – 52 с.
31. *Jako J.* Lasers in medicine and surgery / J. Jako // *Laser. Biolog.*, 1986. – P. 5–16.
32. Применение местной фотодинамической терапии в дерматологии / Т.И. Лотти, Р. Росси, В.П. Адаскевич, В.В. Козловская // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – М., 2008. – № 4. – С. 55–58.
33. *Мамедов М.М.* Эффективность применения новых лазерных технологий на многоэтапном методе хирургического лечения больных с высокими посттравматическими свищами прямой кишки / М.М. Мамедов, Н.И. Мамедов // *Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2010. – Т. XX, № 2. – С. 54–61.

34. Антимикробная фотодинамическая терапия заболеваний уха, горла и носа / А.Н. Наседкин, Н.С. Грачева, Е.В. Логунова и др. // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 59–60.
35. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико–морфологические аспекты изучения / В.И. Козлов // Регуляция кровообращения и микроциркуляции. – СПб., 2006. – № 1 (17). – С. 84–101.
36. Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв / П.И. Толстых, Г.И. Клебанов, А.Б. Шехтер и др. – М.: Изд. дом «Эко», 2006. – 238 с.
37. Фотодинамическая терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / Д.А. Творогов, В.П. Акимов, Л.Г. Дваладзе, С.И. Горелов // Клиническая больница. – СПб., 2013. – № 1 (04). – С. 146–147.
38. Ахметов Б.А. Оптимизация методов лечения раненых с огнестрельными переломами костей конечности : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Б.А. Ахметов. – СПб., 2010. – 46 с.
39. Волгин В.Н. Изучение фармакокинетики фотодитазина при базально-клеточном раке кожи / В.Н. Волгин, Е.Ф. Странадко // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15, вып. 1. – С. 33–37.
40. Ханенко О.Н. Факторы, влияющие на продолжительность стационарного лечения пациентов с ожогами / О.Н. Ханенко, М.И. Римжа // Военная медицина. – 2013. – № 3 (28). – С. 70–73.
41. Способ лечения длительно не заживающих и хронических ран после их обработки высокоэнергетическим CO₂-лазером / О.Б. Тамразова, И.Ю. Кулешов, А.А. Сорокатый, Т.И. Хусаинов // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15. – С. 58–59.

Р.М. Михайлусов

МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ВИСОКОЕНЕРГЕТИЧНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ РАН

У статті на основі аналізу даних сучасних вітчизняних і зарубіжних літературних джерел розглядаються можливості і перспективи застосування високоенергетичного лазерного випромінювання при корекції ускладненого ранового процесу. Характеризуються методики впливу на ранову поверхню, ефекти, що спостерігаються при впливі високоенергетичного лазерного випромінювання, види високоенергетичних лазерів, особливості їх клінічного застосування та характеристики параметрів випромінювання.

Ключові слова: високоенергетичне лазерне випромінювання, хірургія, рани.

R.N. Mikhaylusov

ABILITY USING HIGH-ENERGY RADIATION FOR TREATMENT OF WOUNDS

The article based on data analysis of contemporary domestic and foreign literature discusses the possibilities and prospects for the use of high-energy laser for the correction of the complicated wound healing process. Characterized by methods of influencing the wound surface, the effects observed when exposed high-energy laser radiation produced by high-energy lasers types, especially their clinical use and characteristics of the radiation parameters.

Key words: high-energy laser radiation, surgery, wounds.

Поступила 22.04.16

УДК 616.33/.34-02:[616-022.7:579.835.12

П.Б. Пікас

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

HELICOBACTER PYLORI І ПОЛІПИ ШЛУНКА, ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК

Вивчали вплив *H. pylori* на стан поліпів шлунка, виникнення їх рецидивів та взаємозв'язок із ними. Під спостереженням перебувало 35 (36,1 %) здорових осіб і 62 (63,9 %) хворих із поліпами шлунка. Була встановлена відмінність бактеріального складу в осіб обох груп. У 35 здорових осіб *H. pylori* не виявлено. У 62 хворих виявлено *H. pylori*: у 32 (51,6 %) вперше встановлені поліпи шлунка при наявності *H. pylori*, у 30 (48,4 %) неодноразово виявляли поліпи шлунка на тлі бактеріальної інфекції *H. pylori*, виникнення якої співпадало із рецидивами. Доведено взаємозв'язок *H. pylori* з поліпами шлунка, що сприяють їх виникненню та рецидивам. Вказані дані щодо утворення поліпів шлунка необхідно враховувати при розробці профілактики їх рецидивів.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, поліпи шлунка, рецидиви.

Згідно сучасних уявлень *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) відіграє важливу роль в патогенезі хронічного гастриту [1], виразкової хвороби [2] і раку шлунка [3–6]. *H. pylori* виявляється у 70–80 % пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки, у 50–60 % пацієнтів із виразкою шлунка [2] та у 327 тис. випадків раку шлунка [3]. Під впливом *H. pylori* в слизовій оболонці шлунка індукується запальний процес, виникає атрофія залозистого епітелію та розвиваються дисрегенераторні зміни слизової оболонки, що може призводити до дисплазії і раку шлунка [7–10]. Колонізація *H. pylori* в слизовій оболонці шлунка активує макрофаги й нейтрофіли, посилює тривале пошкодження шлункового епітелію, проліферація клітин якого стає постійною [11], що значно збільшує ризик розвитку раку шлунка і лімфоми [12] та кишкової метаплазії і дисплазії [11]. Проблема раку шлунка посідає друге місце серед причин смерті, тому й привертає увагу багатьох науковців. Дані літератури свідчать про вищий ризик розвитку раку шлунка в *H. pylori*-позитивних осіб (у 8 разів), ніж у не інфікованих *H. pylori* [19]. 80 % передракових станів є *H. pylori*-асоційованими, серед яких також хронічний атрофічний гастрит [14].

До онкологічних захворювань шлунково-кишкового тракту відносяться поліпи й поліпоз, які також є передраковими. Понад 90 % поліпів товстої кишки є аденомами або гіпер-

пластичними поліпами, які з часом можуть перероджуватись у злоякісні пухлини, що зустрічається в 50–75 % випадків. Раніше вважалось, що поліпи відносно довго можуть не перероджуватись на рак, але дослідження останніх років свідчать про те, що поліпи протягом 5–10 років обов'язково перероджуються на рак, тому своєчасне їх виявлення є дійовим і досить надійним способом профілактики раку.

Інфекція *H. pylori* сприяє фізіологічним змінам у шлунковому середовищі та змінює кислотність шлунка. Пригнічення продукції соляної кислоти радикально зменшує колонізацію *H. pylori* в антральному відділі шлунка, а його запалення змушує *H. pylori* переселитись у проксимальні відділи [15]. У пацієнтів із дуоденальними виразками *H. pylori* стимулює виділення великої кількості гастрину, що супроводжується збільшенням продукції соляної кислоти. Після ерадикації інфекції *H. pylori* утворення соляної кислоти в шлунку зменшується, що проявляється позитивними зрушеннями у стані хворих [16] і сприяє зниженню активності запалення його в слизовій оболонці [17]. Ерадикація *H. pylori* значно оптимізує лікування багатьох захворювань (у тому числі й раку шлунка) [16, 17], тому може розглядатись як один із найбільш ефективних профілактичних заходів рецидивів поліпів і їх малігнізації, що протягом багатьох десятиріч продовжує зали-

© П.Б. Пікас, 2015

шатися в центрі уваги провідних вітчизняних і зарубіжних хірургів.

Метою даного дослідження було вивчити вплив *H. pylori* на стан поліпів шлунка, виникнення їх рецидивів та взаємозв'язок із ними.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням знаходилося 35 (36,1 %) здорових осіб (1-ша група) та 62 (63,9 %) хворих із поліпами шлунка (2-га група). Вік обстежених – від 20 до 70 років. Дослідження проводилося на базі клініки ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, де хворі знаходились на амбулаторному чи стаціонарному лікуванні. Вивчали клініко-анамнестичні й клініко-лабораторні дані, враховували скарги пацієнтів, анамнез захворювання і життя. Використовували спеціальні методи обстеження (фіброгастроуденоскопію та вивчення наявності *H. pylori*).

За допомогою фіброгастроуденоскопії візуально вивчали стан слизової оболонки шлунка, виявляли поліпи та брали матеріал поліпа на біопсію. Проводили морфологічне дослідження поліпів.

Забір матеріалу поліпа для біопсії (з метою виключення чи підтвердження його малігнізації) проводили під час ендоскопічного дослідження (зондом) або при поліпектомії. Під час ендоскопічного дослідження стан слизової оболонки гастродуоденальної зони у всіх пацієнтів оцінювали візуально у відповідності з ендоскопічним розділом Хьюстонської модифікації Сіднейської класифікації хронічного гастриту (набряк, гіперемія, ранистість слизової оболонки, ексудат, плоскі ерозії, припідняті ерозії, гіперплазія складок, атрофія складок, видимість судинного малюнка, підслизові крововиливи). Для оцінки морфологічних змін слизової оболонки шлунка тканинні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином.

З метою виявлення інфікування *H. pylori* проводили дихальний уреазний тест (Хелік-тест), серологічне дослідження (із застосуванням імуноферментного аналізу з визначення антитіл IgG до *H. pylori*) та забарвлення гістологічних зрізів біоптата антрального відділу шлунка (за Гімзою).

Для проведення діагностичних ендоскопічних досліджень і поліпектомії в обстежених осіб застосовували різні ендоскопічні апарати з ендовідеосистемою (переважно виробництва фірми Olympus, Японія) та на-

бором стандартних інструментів (овальних петель, кулькових електродів).

Результати та їх обговорення. Встановлена відмінність даних у осіб 1-ї та 2-ї груп. У 35 здорових осіб (1-ша група) *H. pylori* не виявлено. У 62 хворих на поліпи шлунка (2-га група) виявлено *H. pylori*. Із осіб 2-ї групи у 32 (51,6 %) пацієнтів вперше встановлені поліпи шлунка при наявності *H. pylori*, у 30 (48,4 %) пацієнтів неодноразово виявляли поліпи шлунка на тлі бактеріальної інфекції *H. pylori*, виникнення якої співпадало із рецидивами.

Згідно даних літератури при інфікуванні *H. pylori* в слизовій оболонці шлунка виникає запальна реакція, при якій комбіновано діють нейтрофільні лейкоцити і цитокіни, вивільнені із запального інфільтрату, що призводить до гіперпроліферації клітин слизової оболонки та можливого розвитку поліпів [18] в осіб 2-ї групи. Надмірний бактеріальний ріст у хворих із поліпами шлунка (в даному випадку інфікування *H. pylori*) сприяє утворенню нітритів (з нітратів їжі) з подальшою продукцією мутагенних і канцерогенних нітрозосполук, яким властиві мутагенна і канцерогенна дії [19]. Оцінка статистичних даних літератури показала зв'язок між високими концентраціями нітритів шлункового соку і збільшеною захворюваністю на шлункову метаплазію, дисплазію та карциному [20], що свідчить про можливу малігнізацію поліпів, визначає актуальність і важливість даних досліджень та їх подальшу перспективу.

Запалення слизової оболонки у хворих із поліпами шлунка, що виникає внаслідок інфікування *H. pylori*, стимулює секрецію гастрину та відображається на кислотопродукції шлунка [17, 21], де рН середовища відіграє важливу роль у збереженні і підтримці нормального біоценозу організму та є особливо актуальним в лікуванні і профілактиці рецидивів поліпів. Підвищення рН вмісту шлунка стимулює його колонізацію та колонізацію кишечника умовно-патогенною флорою, що, у свою чергу, також сприяє розвитку поліпів.

Висновки та перспективи досліджень

Таким чином, результати наших досліджень показали взаємозв'язок *H. pylori* з поліпами шлунка. Рецидиви поліпів шлунка у даних пацієнтів поєднувалися з одночасним їх інфікуванням *H. pylori*, що може свідчити про сприяння *H. pylori* виникненню поліпів

і розвитку їх рецидивів. Вказані дані з точки зору утворення поліпів шлунка необхідно враховувати при розробці профілактич-

них заходів їх рецидивів. Вони визначають важливість і перспективу наших подальших досліджень.

Література

1. Макаренко Е.В. Серологическая гастробиопсия в диагностике атрофического гастрита / Е.В. Макаренко // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 1–12.
2. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori* / Е.К. Баранская // Русский медицинский журнал / Приложение. Болезни органов пищеварения. – 2000. – № 1. – С. 8–14.
3. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология XXI века / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 17. – С. 697–703.
4. Калинин А.В. Кислотозависимые заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта / А.В. Калинин // Врач. – 2001. – № 4. – С. 3–5.
5. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer / P. Correa // Cancer Res. – 1988. – Vol. 48. – P. 3554–3560.
6. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention / P. Sipponen // J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, Suppl. 13. – P. 39–44.
7. Курик О.Г. Хронічний гастрит і передракові зміни слизової оболонки шлунка: морфологічні аспекти / О.Г. Курик, Г.А. Соловйова, В.О. Яковенко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4 (48). – С. 88–93.
8. Пасечников В.Д. Эпидемиология рака желудка / В.Д. Пасечников, С.В. Чуков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 3 (48). – С. 18–26.
9. McColl K.E.L. Screening for early gastric cancer / K.E.L. McColl // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 740–742.
10. Peterson W.L. *H. pylori* and gastric adenocarcinoma / W.L. Peterson // Aliment. Pharmacol. Therap. – 2002. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 40–46.
11. Баженов Л.Г. Регрессия злокачественных опухолей с помощью микроорганизмов и перспективы использования этого феномена в медицинской практике / Л.Г. Баженов, Т.Л. Баженова // Новые технологии в медицине. – СПб., 2005. – С. 111.
12. Роккас Ф. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства / Ф. Роккас // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 3. – С. 66–70.
13. Sande N. Increased risk of developing atrophic gastritis in patients infected with *CagA* + *Helicobacter pylori* / N. Sande, M. Niculin, I. Nilsson // Scand. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 9. – P. 928–933.
14. Фадеевко Г.Д. Атрофічний гастрит: механізм виникнення, окремі питання діагностики та оборотності розвитку / Г.Д. Фадеевко, К.О. Просоленко, Т.А. Соломенцева // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 2 (34). – С. 8–13.
15. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia / M.I. Filipe, N. Munoz, I. Matko, et al. // Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 57. – С. 324–329.
16. Eradication *Helicobacter pylori* in patient with duodenal ulcer lowers basal and peak acid output to gastrinreleasing peptide and pentagastrin / A.W. Haris, P.A. Gummett, J.J. Misiewicz, J.H. Baron // Gut. – 1996. – Vol. 38. – P. 663–667.
17. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена-1 в сыворотке // Х. Ваанен, М. Ваухонен, Т. Хелске и др. // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 4. – С. 26–32.
18. PCR using 3-mismatchend primers to detect A2142C mutation in 23 S rRNA conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori* clinical isolated / T. Alarcon, D. Domingo, N. Prieto, M. Lyppez-Brea // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 923–925.
19. Naylor G. The role of bacterial overgrowth in the stomach as additional risk factor for gastritis. In *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to Clinical Cure / G. Naylor, A. Axon; Ed. R. H. By Hunt, G.N.J. Tytgat. – Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2002. – P. 185–194.

20. Ziebarth D. N-Nitrosation of medicinal drugs catalysed by bacteria from human saliva and gastro-intestinal tract, including *Helicobacter pylori* / D. Ziebarth, B. Spiegelhalder, H. Barsch // *Carcinogenesis*. – 1977. – № 18. – P. 383–389.

21. Иммуноферментный анализ на пепсиноген-L, гастрин-17 и антитела к *Helicobacter pylori* в неинвазивной диагностике атрофического гастрита / П. Сипонен, Э. Форсблум, О. Суванейми, М. Харконен // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2002. – № 3. – С. 46–51.

П.Б. Пикас

HELICOBACTER PYLORI И ПОЛИПЫ ЖЕЛУДКА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ

Изучали влияние *H. pylori* на состояние полипов желудка, возникновение их рецидивов и взаимосвязь с ними. Под наблюдением находилось 35 (36,1 %) здоровых лиц и 62 (63,9 %) больных с полипами желудка. Были установлены отличия бактериального состава у лиц обеих групп. У 35 здоровых лиц *H. pylori* не выявлено. У 62 больных выявлено *H. pylori*: у 32 (51,6 %) впервые выявлены полипы желудка при наличии *H. pylori*, у 30 (48,4 %) неоднократно определяли полипы желудка на фоне бактериальной инфекции *H. pylori*, возникновение которой совпадало с рецидивами. Доказана взаимосвязь *H. pylori* с полипами желудка, что содействует их возникновению и рецидивам. Указанные данные с точки зрения образования полипов желудка необходимо учитывать при разработке профилактики их рецидивов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, полипы желудка, рецидивы.

P.B. Pikas

HELICOBACTER PYLORI AND GASTRIC POLYPS, THEIR RELATIONSHIP

It was studied the effect of *H. pylori* on condition of gastric polyps, the occurrence of relapses and their relationship with them. We observed 35 (36,1 %) healthy individuals. There were established differences in the bacterial composition of individual groups I and II. In 35 healthy subjects *H. pylori* have been not identified. In 62 patients revealed *H. pylori*: 32 (51,6 %) patients for the first time revealed the presence of gastric polyps *H. pylori*, in 30 (48,4 %) patients were repeatedly determined polyps of the stomach against the background bacterial infection *H. pylori*, which coincides with the appearance of relapses. The results showed the relationship with *H. pylori* gastric polyps that promotes their occurrence and recurrence. These data in terms of education gastric polyps should be considered when developing prevention of relapse.

Key words: *Helicobacter pylori*, polyps of stomach, relapses.

Поступила 24.03.15

УДК 616-001.17-036.1-06

О.В. Шаповал

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ЧАСТОТА, ХАРАКТЕР І РИЗИК РОЗВИТКУ РАНОВИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ТЕРМІЧНОЮ ТРАВМОЮ

При вивченні частоти та характеру ранових ускладнень у постраждалих з важкою термічною травмою (опіки полум'ям) зареєстровано: збільшення зони некрозу внаслідок поглиблення рани, коліквация тканин у зоні некрозу, неприживлення трансплантата та випадки його лізису, формування гематом під трансплантатом, формування гнійних осередків під трансплантатом. Результати клініко-статистичного аналізу та вивчення ризику формування ранових ускладнень свідчать, що загальна площа і структура ранової поверхні є достовірно впливовими та статистично значущими факторами ризику розвитку ранових ускладнень та визначають їх частоту і формування конкретного виду ранових ускладнень.

Ключові слова: *термічна травма, ранові ускладнення, опікова хвороба.*

Лікування хворих на опікову хворобу потребує особливої лікувальної тактики, що полягає в необхідності забезпечення адекватної інфузійної корекції загального стану і процесів мікроциркуляції в опіковій рані. Суттєві успіхи в лікуванні постраждалих з термічною травмою можуть бути досягнуті за умови раннього видалення пошкоджених тканин і відновлення шкірного покриву [1–3].

Частота виникнення термічних уражень у побуті й на виробництві є високою, а їх лікування складним і тривалим. Наслідком перенесеної опікової хвороби часто стає важка інвалідизація постраждалих [1, 2]. Летальність серед пацієнтів з тяжкими термічними ураженнями залишається високою навіть у спеціалізованих стаціонарах. Особливо високою вона є при критичних (> 30 % поверхні тіла) і надкритичних (понад 50 %) глибоких опіках [1, 4].

Перебіг опікової хвороби залежить від ряду факторів: тяжкості опікової травми, віку постраждалого, строків початку лікування, наявності супутніх захворювань.

Лікувальна тактика повинна передбачати дії, спрямовані на збереження зони паранекрозу і якомога швидше відновлення нормальної життєдіяльності травмованих тканин з метою профілактики поглиблення опікової рани [2, 5–7].

Центральною проблемою, яка потребує вивчення, є проблема виникнення ранових

ускладнень, розвиток яких може вплинути на результати лікування постраждалих з термічною травмою.

Метою дослідження було визначення частоти, характеру та ризику розвитку ранових ускладнень у постраждалих з термічною травмою залежно від площі та структури опікової рани.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз 117 історій хвороби пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в опіковому відділенні Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги з 2004 по 2010 р. У всіх пацієнтів були тяжкі термічні травми (опіки полум'ям). Загальна площа опікових ран ($S_{\text{зар}}$) складала від 30 до 60 %, площа глибоких опіків – від 10 до 30 % поверхні тіла. Хворі отримували інфузійне й медикаментозне лікування згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги постраждалим з опіками. Їм було виконано 363 хірургічні втручання: ранні некректомії – 117, аутодермопластика – 246.

Для стандартизованої кількісної характеристики структури опікової рани використано індекс глибини пошкодження (ІГП), який вказує на співвідношення площі глибоких опіків і загальної площі опікової поверхні.

Хворі були розподілені на дві групи в залежності від загальної площі опікової поверхні та глибини опікової рани. Першу групу

© О.В. Шаповал, 2015

хворих склали 44 особи, які мали загальну площу опікової поверхні в межах 15,0÷30,0 % поверхні тіла. Серед них у 31 особи [(70,5±6,9)%] площа глибоких опіків була меншою за площу поверхневих (ІПП<0,5), а у 13 осіб [(29,5±6,9)%] – навпаки (ІПП>0,5). Другу групу хворих склали 73 особи, які мали загальну площу опікової поверхні понад 30,0 % поверхні тіла. Серед них у 42 осіб [(59,2±5,6)%] площа глибоких опіків була меншою за площу поверхневих (ІПП<0,5), а у 31 особи [(40,8±5,6)%] площа глибоких опіків переважала над площею поверхневих (ІПП>0,5).

Серед досліджуваних хворих достовірно ($p<0,05$) переважали особи, які мали загальну площу опікової поверхні понад 30,0 % поверхні тіла, тоді як відмінності між групами порівняння за структурним показником опікової поверхні були відсутні ($p>0,05$).

Визначалися клініко-морфометричні і клініко-технологічні види ранових ускладнень. Визначення частоти ранових ускладнень проведено від моменту госпіталізації, середній термін госпіталізації від моменту травми становив (6,5±0,9) год.

До клініко-морфометричних проявів ранових ускладнень віднесено: збільшення площі некрозу, наявність обмеженої чи поширеної коліквациї некротизованих тканин, зміну структури ранової поверхні внаслідок зміни ІПП (з ІПП<0,5 на ІПП>0,5) та клінічні і морфологічні прояви погіршення мікроциркуляції в зоні паранекрозу.

До клініко-технологічних ранових ускладнень віднесено: повне або часткове неприживлення трансплантатів, наявність обмежених гнійних осередків та/чи гематом, лізис трансплантата та надмірне розростання грануляційної тканини.

Для узагальненої кількісної характеристики частоти ранових ускладнень застосовано три основні показники: рівень поширеності ранових ускладнень (РПРУ), індекс ранових

ускладнень (ІРУ) – середня кількість ранових ускладнень на одного хворого, частота ранових ускладнень (ЧРУ) – питома вага хворих з рановими ускладненнями в групі хворих з відповідною структурою ранової поверхні.

Результати та їх обговорення. При вивченні частоти окремих видів ранових ускладнень зареєстровано збільшення зони некрозу внаслідок поглиблення рани у (14,5±3,3) % хворих, коліквация тканин у зоні некрозу у (20,0±3,7) %, неприживлення трансплантата у (24,8±4,0) % та випадки його лізису у (6,8±2,3) %, формування гематом під трансплантатом у (25,6±4,2) %, формування гнійних осередків під трансплантатом у (12,0±3,0) % хворих. Ранові ускладнення в гострому періоді опікової хвороби виникали на тлі погіршення мікроциркуляції в зоні паранекрозу у (45,0±4,5) % хворих.

Показник частоти ранових ускладнень за клініко-морфометричними ознаками серед 117 хворих становив 56,7 %, а частота ранових ускладнень клініко-технологічного характеру – 40,8 %.

В залежності від структури опікової рани виявлено достовірні ($p<0,05$) розбіжності в кількості ранових ускладнень. Так, якщо при $S_{\text{заг}}<30,0$ % кількість ранових ускладнень становить (59,1±7,4) на 100 хворих, то при $S_{\text{заг}}>30,0$ % їх кількість достовірно ($p<0,05$) збільшується – до (116,3±2,4) на 100 хворих. Це дозволило зробити висновок щодо наявності залежності частоти ранових ускладнень від $S_{\text{заг}}$ опікової рани (табл. 1).

При $S_{\text{заг}}<30,0$ % і наявності глибоких опіків, які не перевищують площу поверхневих (31 хворий), кількість хворих з рановими ускладненнями становила (54,8±8,9) на 100 хворих, а при ІПП>0,5 (13 хворих) – (69,2±12,8) на 100 хворих.

Серед хворих із $S_{\text{заг}}>30,0$ % і ІПП<0,5 частота збільшується до (100,0±2,8) % і зростає при переважанні площі глибоких опіків над

Таблиця 1. Частота ранових ускладнень (РУ) залежно від площі та структури опікової рани серед постраждалих з термічною травмою

Види РУ	Площа та структура ранової поверхні							
	$S_{\text{заг}} = (15,0\div30,0)$ % ІПТ перша група (n=44)				$S_{\text{заг}}>30$ % ІПТ друга група (n=73)			
	ІПТ<0,5 (n=31)		ІПТ>0,5 (n=13)		ІПТ<0,5 (n=42)		ІПТ>0,5 (n=31)	
	абс. ч.	(P±m) %	абс. ч.	(P±m) %	абс. ч.	(P±m) %	абс. ч.	(P±m) %
Клініко- морфометричні	12	38,7±9,3	7	53,9±9,8	26	60,2±6,0	22	156,1±8,4
Клініко-технологічні	5	16,1±5,3	6	46,1±9,8	16	37,8±6,0	21	112,9±8,4
Кількість хворих з РУ на 100 хворих	54,8±8,9		69,2±12,8		100,0±2,8		138,7±6,0	
	59,1±7,4				116,3±2,4			

поверхневими – (138,7±6,0) %; це доводить достовірність ($p < 0,001$) залежності частоти ранових ускладнень від структури опікової рани (табл. 1).

Досить поширеним рановим ускладненням визначено повне або часткове неприживлення трансплантата внаслідок формування під ним гематом [поширеність – (15,8±3,3) випадків на 100 хворих], або гнійних осередків [поширеність – (12,5±3,0) випадків на 100 хворих]. Лізис трансплантата (повний або частковий) зареєстрований серед 12 хворих [поширеність ранових ускладнень становить (10,0±2,7) випадків на 100 хворих].

В цілому, поширеність ранових ускладнень серед хворих з загальною площею ранової поверхні до 30,0 % поверхні тіла становила 59,1 на 100 хворих, тоді як серед хворих з рановою поверхнею понад 30,0 % вона майже в три рази вища та становила 116,3 на 100 хворих, що відображає залежність між структурою опікової рани та поширеністю ранових ускладнень, які можуть розвинути у хворих на опікову хворобу.

Кількість ранових ускладнень на одного хворого залежно від площі та структури ранової поверхні серед хворих на опікову хворобу коливалася в межах від 1,23 (при ІПП < 0,5 та $S_{\text{заг}} < 30,0$ % поверхні тіла) до 3,03 (при ІПП > 0,5 та $S_{\text{заг}} > 30,0$ % поверхні тіла). Узагальнений індекс ранових ускладнень серед 117 хворих становив 2,45, тобто в середньому у одного хворого з рановими ускладненнями відзначалася наявність щонайменше двох-трьох ранових ускладнень. Результати клініко-статистичного аналізу підтверджують, що на кількість ранових ускладнень впливають як загальна площа ранової поверхні, так і її структура за глибиною пошкодження (табл. 2).

Так, якщо у хворих 1-ї групи з $S_{\text{заг}} < 30,0$ % площі тіла узагальнений індекс ранових ускладнень становив 1,65, то серед хворих 2-ї групи з $S_{\text{заг}} > 30,0$ % поверхні тіла цей показник становив 2,39, тобто зі збільшенням $S_{\text{заг}}$ зростає тяжкість ранових ускладнень, що клінічно проявлялося їх поєднанням у одного хворого.

Водночас при дослідженні частоти ранових ускладнень в залежності від ІПП з'ясовано, що кількість ранових ускладнень у конкретного хворого визначається також співвідношенням між площею глибоких опіків і $S_{\text{заг}}$.

Серед хворих з $S_{\text{заг}} < 30,0$ % поверхні тіла й ІПП < 0,5 узагальнений індекс ранових ускладнень становив 1,23 (на 10 хворих з рановими ускладненнями – 12 ранових ускладнень), а у випадках, коли $S_{\text{заг}} > 30,0$ % поверхні тіла й ІПП > 0,5, узагальнений індекс ранових ускладнень становив 3,03 (на 10 хворих з рановими ускладненнями – 30 ранових ускладнень), що свідчить на користь впливу загальної площі і структури опікової поверхні на показники тяжкості (поєднання) ранових ускладнень.

Аналіз ранових ускладнень по підгрупах хворих дозволив визначити частоту окремих їх видів залежно від загальної площі і структури опікової поверхні.

Таким чином, первісну (безпосередньо після термічної травми) площу і структуру ранової поверхні у хворих на опікову хворобу слід вважати значущим фактором, що впливає на перебіг опікової хвороби і формування ранових ускладнень.

Це дозволило зробити висновок щодо наявності залежності частоти ранових ускладнень від $S_{\text{заг}}$ опікової рани.

Визначення ризику формування ранових ускладнень базувалось на врахуванні вивченої

Таблиця 2. Індекс частоти ранових ускладнень (РУ) серед хворих на опікову хворобу залежно від площі та структури ранової поверхні

Види РУ	Площа та структура ранової поверхні							
	$S_{\text{заг}} = (15,0 \div 30,0)$ % ІПП (n=44)				$S_{\text{заг}} > 30$ % ІПП (n=73)			
	ІПП < 0,5 (n=31)		ІПП > 0,5 (n=13)		ІПП < 0,5 (n=42)		ІПП > 0,5 (n=31)	
	РУ	хворих	РУ	хворих	РУ	хворих	РУ	хворих
Клініко-морфометричні	15	12	13	7	38	26	47	22
	1,25		1,42		1,41		2,13	
Клініко-технологічні	6	5	9	6	26	16	35	21
	1,20		1,50		1,53		1,67	
Кількість РУ на одного хворого з РУ	21	17	22	9	64	34	82	27
	1,23		2,44		1,88		3,03	
	1,65				2,39			

частоти конкретних видів ранових ускладнень во взаємозв'язку із загальною площею та структурою ранової поверхні. Для розрахунку показників відносного ризику розвитку ранових ускладнень використано дані серед хворих з мінімальною їх частотою (31 хворий з $S_{\text{заг}} < 30,0\%$ та $\text{ІПП} < 0,5$) і хворих з найбільшою частотою (31 хворий з $S_{\text{заг}} > 30,0\%$ та $\text{ІПП} > 0,5$). Проведений порівняльний клініко-інформаційний аналіз кількісного розподілу хворих з та без ранових ускладнень в залежності від $S_{\text{заг}}$ та ІПП дозволив для кожного із видів ранових ускладнень визначити показник відносного ризику і показник зв'язку між частотою конкретного ранового ускладнення та структурою ранової поверхні (табл. 3).

Таблиця 3. Ризик формування ранових ускладнень (РУ) у хворих з термічною травмою

Види РУ	$S_{\text{заг}}$ ранової поверхні, % до поверхні тіла	ІПП	Групи хворих		Відносний ризик РУ	Зв'язок РУ зі структурою ранової поверхні, χ^2	р зв'язку РУ зі структурою рани																																																																																												
			з РУ	без РУ																																																																																															
Збільшення зони некрозу	>30	>0,5	8	23	3,25	1,8	<0,09																																																																																												
	≤30	<0,5	3	28				Коліквація в зоні некрозу	>30	>0,5	10	21	4,44	3,5	<0,06	≤30	<0,5	3	28	Зміна структури ранової поверхні	>30	>0,5	6	25	3,48	1,3	<0,10	≤30	<0,5	2	29	Погіршення мікроциркуляції	>30	>0,5	23	8	9,86	14,5	<0,001	≤30	<0,5	7	24	Неприживлення трансплантата	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05	≤30	<0,5	1	30	Гнійні осередки під трансплантатом	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05	≤30	<0,5	1	30	Гематоми під трансплантатом	>30	>0,5	9	22	5,93	4,0	<0,05	≤30	<0,5	2	29	Лізис трансплантата	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30	Розростання грануляційної тканини	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07
Коліквація в зоні некрозу	>30	>0,5	10	21	4,44	3,5	<0,06																																																																																												
	≤30	<0,5	3	28				Зміна структури ранової поверхні	>30	>0,5	6	25	3,48	1,3	<0,10	≤30	<0,5	2	29	Погіршення мікроциркуляції	>30	>0,5	23	8	9,86	14,5	<0,001	≤30	<0,5	7	24	Неприживлення трансплантата	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05	≤30	<0,5	1	30	Гнійні осередки під трансплантатом	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05	≤30	<0,5	1	30	Гематоми під трансплантатом	>30	>0,5	9	22	5,93	4,0	<0,05	≤30	<0,5	2	29	Лізис трансплантата	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30	Розростання грануляційної тканини	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30								
Зміна структури ранової поверхні	>30	>0,5	6	25	3,48	1,3	<0,10																																																																																												
	≤30	<0,5	2	29				Погіршення мікроциркуляції	>30	>0,5	23	8	9,86	14,5	<0,001	≤30	<0,5	7	24	Неприживлення трансплантата	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05	≤30	<0,5	1	30	Гнійні осередки під трансплантатом	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05	≤30	<0,5	1	30	Гематоми під трансплантатом	>30	>0,5	9	22	5,93	4,0	<0,05	≤30	<0,5	2	29	Лізис трансплантата	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30	Розростання грануляційної тканини	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30																				
Погіршення мікроциркуляції	>30	>0,5	23	8	9,86	14,5	<0,001																																																																																												
	≤30	<0,5	7	24				Неприживлення трансплантата	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05	≤30	<0,5	1	30	Гнійні осередки під трансплантатом	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05	≤30	<0,5	1	30	Гематоми під трансплантатом	>30	>0,5	9	22	5,93	4,0	<0,05	≤30	<0,5	2	29	Лізис трансплантата	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30	Розростання грануляційної тканини	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30																																
Неприживлення трансплантата	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05																																																																																												
	≤30	<0,5	1	30				Гнійні осередки під трансплантатом	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05	≤30	<0,5	1	30	Гематоми під трансплантатом	>30	>0,5	9	22	5,93	4,0	<0,05	≤30	<0,5	2	29	Лізис трансплантата	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30	Розростання грануляційної тканини	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30																																												
Гнійні осередки під трансплантатом	>30	>0,5	7	24	8,75	3,6	<0,05																																																																																												
	≤30	<0,5	1	30				Гематоми під трансплантатом	>30	>0,5	9	22	5,93	4,0	<0,05	≤30	<0,5	2	29	Лізис трансплантата	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30	Розростання грануляційної тканини	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30																																																								
Гематоми під трансплантатом	>30	>0,5	9	22	5,93	4,0	<0,05																																																																																												
	≤30	<0,5	2	29				Лізис трансплантата	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30	Розростання грануляційної тканини	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30																																																																				
Лізис трансплантата	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07																																																																																												
	≤30	<0,5	1	30				Розростання грануляційної тканини	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07	≤30	<0,5	1	30																																																																																
Розростання грануляційної тканини	>30	>0,5	6	25	7,20	2,6	<0,07																																																																																												
	≤30	<0,5	1	30																																																																																															

Виходячи із даних клініко-статистичного аналізу, з'ясували, що найбільшою мірою ($p < 0,001$) від площі і структури ранової поверхні залежить частота погіршення мікроциркуляції в зоні паранекрозу ($\chi^2 = 14,5$), на другому ранговому місці – формування гематом під трансплантатом ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,0$), на третьому – четвертому – неприживлення трансплантата ($p < 0,05$; $\chi^2 = 3,6$) і формування гнійних осередків під ним ($p < 0,05$; $\chi^2 = 3,6$).

Література

1. Фисталь Э.Я. Анализ результатов лечения пострадавших с критическими и сверхкритическими ожогами / Э.Я. Фисталь, Л.Г. Анищенко // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 7–14.

Висновки

У постраждалих з термічною травмою за-реєстровано: збільшення зони некрозу внаслідок поглиблення рани у (14,5±3,3) % хворих, коліквація тканин у зоні некрозу у (20,0±3,7) %, неприживлення трансплантата у (24,8±4,0) %, випадки його лізису у (6,8±2,3) %, формування гематом під трансплантатом у (25,6±4,2) %, формування гнійних осередків під трансплантатом у (12,0±3,0) % хворих. Ранові ускладнення в гострому періоді опікової хвороби виникали на тлі погіршення мікроциркуляції в зоні паранекрозу у (45,0±4,5) % хворих.

Результати клініко-статистичного аналізу та вивчення ризику формування ранових ускладнень свідчать, що загальна площа і

структура ранової поверхні є достовірно впливовими та статистично значущими факторами ризику розвитку ранових ускладнень і визначають їх частоту і формування конкретного виду ускладнення.

Перспективність дослідження. Подальші дослідження ранових ускладнень у постраждалих з термічною травмою слід проводити у напрямку розробки засобів прогнозування та профілактики їх виникнення.

2. Козинец Г.П. Основные принципы организации и оказания помощи больным с термическими поражениями кожи / Г.П. Козинец // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 14.
3. Опікова травма та її наслідки: Керівництво для практичних лікарів / під заг. ред. Г.П. Козинця, С.В. Слесаренка, О.Ю. Сорокіної та ін. – Дніпропетровськ: Преса України, 2008. – 224 с.
4. Инфузионная терапия ожогового шока – еще раз об известном / А.Н. Литовченко, А.А. Цогоев, Т.Г. Григорьева, Г.А. Олейник // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 4 (43). – С. 9–13.
5. Нагайчук В.І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками / В.І. Нагайчук // Мистецтво лікування. – 2010. – № 5 (71). – С. 24–27.
6. Порядок надання медичної допомоги хворим з опіками // Офіційний вісник України від 20.12.2013, стаття 3561, код акту 70555/2013. – 2013. – № 96. – С. 136.
7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим з опіками та їх наслідками. Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ), Наказ № 691 від 07.11.2007. [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://ua-info.biz/legal/baseyw/ua-empubt/str11.htm>

Е.В. Шаповал

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ, ХАРАКТЕРА И РИСКА РАЗВИТИЯ РАНЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

При изучении частоты и характера раневых осложнений у пострадавших с тяжелой термической травмой (ожоги пламенем) выявлены: увеличение зоны некроза вследствие углубления раны, колликвация тканей в зоне некроза, неприживление трансплантата и случаи его лизиса, формирование гематом под трансплантатом, формирование гнойных ячеек под трансплантатом. Результаты клинико-статистического анализа и изучения риска формирования раневых осложнений свидетельствуют, что общая площадь и структура раневой поверхности являются достоверно влияющими и статистически значимыми факторами риска развития раневых осложнений и определяют их частоту и формирование конкретного вида осложнения.

Ключевые слова: термическая травма, раневое осложнение, ожоговая болезнь.

E.V. Shapoval

STUDY OF FREQUENCY, CHARACTER AND RISK OF WOUND COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH THERMAL INJURY

In studying of frequency and character of wound complications in patients with thermal injury (flame burns) it was found: increased necrosis area by deepening the wounds colliquation tissue in the area of necrosis, unengraftment of graft and its lysis, formation of hematoma under the graft, the formation of pus cells under the transplant. The results of clinical -statistical analysis and study of risk of forming of wound complications testify that a general area and structure of wound surface are the for certain influencing and statistically meaningful factors of risk of development of wound complications and determine their frequency and forming of concrete type of complications

Key words: thermal trauma, wound complications, burn disease.

Поступила 28.04.15

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-77:615.462:678.744.32.017

*І.В. Янішен**Харківський національний медичний університет***ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КЛІНІКО-ТЕХНОЛОГІЧНОЇ ЯКОСТІ
АКРИЛОВИХ ПЛАСТМАС ГАРЯЧОЇ ПОЛІМЕРИЗАЦІЇ:
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ФІЗИКО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ**

Порівняльний аналіз фізико-механічних властивостей акрилових пластмас гарячої полімеризації (деформація стиску, вигинаюча напруга, ударна в'язкість, опір стиранню, відсоток залишкового мономера, водопоглинання) показав, що вони знаходяться у межах показників ISO 10139, що забезпечують клініко-технологічну якість для виготовлення базису знімних протезів. У системі кваліметричної оцінки пластмас гарячої полімеризації досліджено індикативні властивості конструкційних матеріалів.

Ключові слова: акрилові пластмаси, фізико-механічні властивості, якість зубних протезів.

Наукові досягнення в стоматології – це нові матеріали і технології, методики і високотехнологічне обладнання нового покоління, але, насамперед, це динамічний розвиток особистості сучасного лікаря, який щодня, щогодини вчиться використовувати ці новинки на практиці, набуваючи все новий досвід. У стоматолога з'являються нові можливості, розроблені в ході наукових досліджень і лабораторних дослідів, формується нове бачення, виробляється новий підхід до лікування, який дозволяє якісно і безболісно проводити навіть найскладніше медичне втручання [1, 2].

В наш час спостерігається значне поширення й інтенсивність захворювань ротової порожнини у дорослого населення, що, за даними [3], становить 90 %. Це призводить до ранньої втрати великої кількості зубів і визначає обсяг стоматологічної ортопедичної допомоги [4–8].

Одним з актуальних завдань ортопедичної стоматології є оптимальне відновлення втрачених функцій зубощелепної системи, у тому числі знімними пластинковими протезами, зі створенням нових і удосконаленням існуючих конструкційних матеріалів. Основними матеріалами для виготовлення ба-

зисів знімних зубних протезів на сьогодні є пластмаси на основі акрилатів. Багаторічний досвід застосування базисних акрилових пластмас показав, що для них характерні наступні позитивні якості: дешевизна, доступність, технологічність, міцність відповідно до ISO [9, 10]. Серед недоліків стоматологічних пластмас недостатня міцність. Тому триває всебічне вивчення акрилатів для виготовлення базисів знімних протезів, що відповідають вимогам ортопедичної стоматології та підвищують ефективність лікування хворих з повною або частковою відсутністю зубів [11–15].

Метою дослідження було проведення порівняльної оцінки фізико-механічних властивостей акрилових пластмас гарячої полімеризації для забезпечення якості ортопедичного лікування стоматологічних пацієнтів з урахуванням клінічно-орієнтовної технології виготовлення зубних протезів.

Матеріал і методи. Дослідження проведено сумісно зі співробітниками ЦЗЛ АТ «Стома» (м. Харків) згідно з вимогами Міжнародного стандарту ISO 10139 сертифікованих пластмас: «Етакрил» АТ «Стома», Україна; «Фторакс» АТ «Стома», Україна; Vertex Rapid «Vertex» (ФРН). Вивчали фізико-

механічні характеристики пластмас гарячої полімеризації: деформацію при стиску, вигинаючу напругу, ударну в'язкість, опір стиранню, відсоток залишкового мономера, водопоглинання на 360 дослідних зразках. Деформацію стиску матеріалів для виготовлення акрилових базисів досліджено на 60 спеціально виготовлених експериментальних зразках. Зразки для випробувань виготовляли наступним чином: високоточну форму з нержавіючої сталі висотою $(6,0 \pm 0,2)$ мм та діаметром $(4,0 \pm 0,1)$ мм, попередньо змазавши силіконовою рідиною та розмістивши на плоскій горизонтальній скляній пластинці, заповнювали попередньо виготовленою масою в тістоподібній стадії. Зверху розміщали іншу скляну пластинку, якою видавлювали лишки матеріалу; скляні пластини прокладали целулоїдною плівкою (ГОСТ 7730–89).

Перед випробуванням зразки полімеризували за інструкцією заводу-виготівника. Пластмаси гарячої полімеризації витримували на водяній бані при температурі $(99,3 \pm 1,0)^\circ\text{C}$ впродовж $(45,0 \pm 1,0)$ хв. Після цього зразки встановлювали на робочу поверхню апарата «П-3», індикатор виставляли на «0» і фіксували положення штока; зразок розміщували на робочій поверхні апарата; вимірювали первісну висоту зразка h , чинячи на нього тиск з первісним навантаженням 932 Н. Після зняття навантаження вимірювали висоту зразка h_2 . Загальна кількість проб склала 60. Ступінь деформації стиску розраховували за формулою $S = 100(h_1 - h_2)/h$; показник S для конкретного матеріалу розраховували як середню арифметичну величину.

Визначення напруги при вигині досліджували наступним чином. Готували 60 зразків для випробувань. Покривали одну з пластинок розміром $(30 \times 30 \times 2)$ мм поліефірною плівкою і зверху накладали роз'ємну форму. У форму закладали полімерний матеріал, приготований згідно з вимогами до такого матеріалу, з невеликим надлишком, не залишаючи в ній пухирців повітря, накривали поліефірною плівкою та іншою пластинкою. Потім обережно видавлювали надлишок матеріалу гвинтовим затиском. Полімеризацію здійснювали відповідно до обраного режиму. Відділяли зразок від форми, видаляли облой і зберігали в дистильованій воді (за ГОСТ 6709–77) в термостаті при $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$. Через 24 год від початку приготування мікрометром (за ГОСТ 6507–90) вимірювали ширину і висоту зразків з точністю до 0,01 мм. Потім зразки встано-

влювали на столик машини для іспитів типу AS-102 (діапазон вимірювань 0–2,45 кН). Навантаження здійснювали при постійній швидкості руху траверси $(1 \pm 0,2)$ мм/хв або при швидкості напруження (50 ± 16) Н/хв до тих пір, поки зразок не руйнувався. Пристрій для вигину складався з двох паралельних опор діам. 2 мм, розташованих на відстані $(20 \pm 0,1)$ мм, і третього стрижня діам. 2 мм, розташованого всередині між двома опорами і призначеного для навантаження зразка по центру.

Розраховували міцність при вигині по формулі

$$B = 3Fl/2bh^2, \text{ МПа,}$$

де F – максимальне прикладене навантаження, Н;

l – відстань між опорами, мм;

b – ширина випробовуваного зразка, мм;

h – висота випробовуваного зразка, мм.

Використовуючи величини міцності при вигині, підраховували модуль пружності при вигині E по формулі

$$E = 3F_1/4fbh^3,$$

де F_1 – навантаження у відповідній крапці прямолінійно ділянці графіка, Н;

f – вигин зразка при навантаженні F_1 , мм.

Підраховували результат для кожного зразка. Полімерний матеріал відповідає вимогам, якщо чотири з отриманих результатів показують не менше 50 МПа.

Підраховували також модуль пружності при вигині кожного із задовільних зразків і визначали середнє значення E для трьох значущих цифр, використовуючи отримане середнє значення, підраховували величину N по формулі

$$N = (F_2 \cdot 0,0025) / 40.$$

Матеріал відповідає вимозі, якщо $B > N$.

Ударну в'язкість визначали за стандартною методикою. Перед випробуванням зразки витримували при температурі $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ $(24,0 \pm 1,0)$ год, після чого мікрометром вимірювали їх товщину і ширину з погрішністю не більше $\pm 0,05$ мм. Руйнівне напруження визначали при вигині згідно інструкції до маятникового копра МК-02, межу вимірювання встановлювали від 0 до 40 кг/см. Ударну в'язкість обчислювали по формулі

$$\alpha = A/Bh, \text{ кДж/м}^2,$$

де A – робота, витрачена на руйнування зразка, Дж;

h – висота зразка, см;

B – ширина зразка, см.

За результат випробувань приймали середнє арифметичне всіх паралельних значень,

якщо розбіжність між ними не перевищувала 10 %.

Опір стиранню полімеризату β виконано за стандартною і метрологічно вивірною методикою із застосуванням спеціального пристрою – машини «МІ-2» та у відповідності з ТУ У 24.4–00481318–020–203. Пломбувальні матеріали. При виконанні випробувань забезпечено однакові умови (рівномірність стирання по всій поверхні зразків). Показник опору стиранню обчислювали по формулі

$$\beta = A/\Delta V,$$

де A (робота стирання, Дж) = $2\pi n \cdot (P_1 R + P_2 R) = 2R \cdot \pi n \cdot (P_1 + P_2)$. ΔV (зменшення об'єму зразків) = $1000 \cdot (m_1 - m_2) / \rho$, мм; n – кількість обертів диска впродовж терміну випробування; R – відстань від точки підвісу вантажу до центра обертання, яка становила 0,425 м; P_1 – середнє значення прикладеної сили, що відтворює стирання зразків о стиральну поверхню, Н; P_2 – постійне значення машини, яке становить 0,4·Н; m_1 – маса двох зразків до випробування, г; m_2 – маса двох зразків після випробування, г; ρ – щільність зразків, г/см³.

Результати досліджень реєстрували в стандартизованому «Протоколі визначення рівня опору стирання полімеризату – зразків акрилових матеріалів для базисів знімних конструкцій зубних протезів». Опір стиранню полімеризату для конкретного матеріалу розраховували як середню арифметичну величину.

Рівень залишкового мономера визначали за методом рідинної хроматографії. В якості досліджувального розчину застосовували рідинну витяжку із полімеризату зразків. Визначали орієнтовний вміст метилметакрилату (ММА) в досліджувальному розчині. Поперемінно хроматографували розчин порівняння та досліджувальну пробу, фіксуючи не менше трьох хроматограм для кожного із розчинів.

Вміст ММА (X) у витяжці розраховували по формулі

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 1000 \cdot 100 k}{S_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 2 \cdot k}{S_0},$$

де m_0 – наважка метилметакрилату, що взята для приготування розчину порівняння, г;

S_0 – середня площа піків метилметакрилату, розрахована із хроматограм розчину порівняння;

S_1 – середня площа піків метилметакрилату, що розрахована із хроматограм досліджувального розчину;

k – коефіцієнт розбавлення досліджувального розчину.

Результати аналізу вважаються достовірними, якщо для розчину порівняння виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи».

Результати досліджень рівня залишкового мономера матеріалів реєстрували у стандартизованому «Протоколі вимірів залишкового мономера», загальна кількість проб складала 30.

Рівень водопоглинання (λ , %) для кожного із досліджуваних матеріалів вимірювали не менш як на 10 виготовлених (згідно з ТУ) у спеціальній прес-формі зразках у формі дисків діам. (20,0±0,1) мм і товщиною (1,0±0,2) мм. Після виготовлення зразки зберігали в термостаті впродовж 24 год при температурі (37,0±2,0)°С, після чого їх переносили до ексикатора, в якому вони утримувались впродовж 60 хв та в подальшому зважували (m_0) з похибкою не більше 0,0001 г. При виконанні випробувань зважені зразки матеріалу занурювали в ізотонічний розчин NaCl на визначений термін – 24–168 год при температурі (37,0±2,0)°С; після чого їх діставали із розчину, розміщали на сухій та чистій неворсистій тканині, висушуючи на повітрі впродовж 15 с та повторно зважували (m_1) з похибкою не більше 0,0001 г через 60 с після діставання з розчину.

Показник водопоглинання λ розраховували за формулою $\lambda = 100 \cdot (m_1 - m_0) / m_0$. По кожному із досліджуваних зразків узагальнювали результат для кожного із матеріалів з урахуванням термінів знаходження зразків в ізотонічному розчині NaCl. Випробування проведені в однакових метрологічних умовах, дані про умови випробувань та їх результат вносили до «Протоколу реєстрації результатів визначення водопоглинання акрилового базисного матеріалу».

Формула розрахунків $\lambda = 100 \cdot (m_1 - m_0) / m_0$.

Результати. Порівняльний аналіз якості конструкційних стоматологічних матеріалів для виготовлення базису знімних протезів включав узагальнення результатів лабораторного вивчення властивостей акрилових пластмас гарячої полімеризації.

В системі кваліметричної оцінки пластмас гарячої полімеризації досліджено індикативні властивості конструкційних матеріалів.

За показниками деформації при стиску, як підтверджують результати лабораторних випробувань, усі матеріали відповідають ви-

могам ISO 10139 та суттєво ($p \leq 0,05$) поміж собою не різняться. Досліджені матеріали характеризуються значним (2–2,5 рази) запасом міцності у порівнянні з індикативним показником. Для вказаних матеріалів отримані і відповідні кваліметричні показники, інформативність є високою та коливається в межах $0,471 \div 0,525$ біт.

За показником вигинаючої напруги (табл. 1), досліджувані матеріали на 30–90 % переви-

чення ISO 10139 на 50–90 %. При цьому застосування матеріалу Vertex Rapid становить $(4,6 \pm 0,5)$ кДж/см² і достовірно не відрізняється від показника матеріалу «Фторакс» – $(5,3 \pm 0,6)$ кДж/см² і матеріалу «Етакрил» – $(5,8 \pm 0,9)$ кДж/см², що і забезпечує відповідні кваліметричні показники в межах $0,402 \div 0,492$ біт.

Найбільший ($p \leq 0,001$) опір стиранню полімеризату чинить матеріал Vertex Rapid –

Таблиця 1. Властивості акрилових пластмас гарячої полімеризації для виготовлення базису знімного протеза

Властивості конструкційних матеріалів		Індикатори по ISO 10139	Конструкційні матеріали		
			«Етакрил»	«Фторакс»	Vertex Rapid
Деформація при стиску	($M \pm m$), %	$\leq 4,5$	$2,5 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,3$
	S	1,0	0,555	0,467	0,422
	h_0 , біт	0	0,471	0,513	0,525
Вигинаюча напруга	($M \pm m$), МПа	$\geq 65,0$	$117,6 \pm 3,2^*$	$101,6 \pm 2,0$	$98,7 \pm 4,1^\#$
	S	1,0	0,556	0,643	0,656
	h_0 , біт	0	0,471	0,410	0,399
Ударна в'язкість	($M \pm m$), кДж/см ²	$\geq 3,0$	$5,8 \pm 0,9$	$5,3 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,7$
	S	1,0	0,517	0,566	0,652
	h_0 , біт	0	0,492	0,465	0,402
Опір стиранню	($M \pm m$), Дж/м ²	30,0	$39,5 \pm 0,3$	$38,7 \pm 0,5$	$41,8 \pm 0,5^\#$
	S	1,0	0,759	0,775	0,625
	h_0 , біт	0	0,302	0,285	0,424
% залишкового мономера	($M \pm m$), %	0,50	$0,43 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,11$	$0,51 \pm 0,10$
	S	1,0	0,860	0,840	0,980
	h_0 , біт	0	0,187	0,211	0,029
Водопоглинання	($M \pm m$), мг/см ³	32,0	$26,4 \pm 0,9$	$27,8 \pm 1,2$	$28,3 \pm 0,8^\#$
	S	1,0	0,880	0,868	0,744
	h_0 , біт	0	0,162	0,177	0,317
Узагальнений показник якості – H, біт			0,348	0,343	0,349

Примітка. * Достовірні відмінності між матеріалом 1 та матеріалом 2 на рівні $p \leq 0,05$; # достовірні відмінності між матеріалом 3 та матеріалом 1 на рівні $p \leq 0,05$; S – відносний стандартизований та h_0 – кваліметричний коефіцієнти матеріалу.

щують індикативні значення ISO 10139, що забезпечує надміцність базису при динамічних навантаженнях. Так, для матеріалу Vertex Rapid вигинаюча напруга становить $(98,7 \pm 4,1)$ МПа, тоді як для матеріалу «Фторакс» – $(101,6 \pm 2,0)$ МПа, а «Етакрил-М» – $(117,6 \pm 3,2)$ МПа. Для вказаних матеріалів отримані і відповідні відносні стандартизовані та кваліметричні показники, що коливаються в межах $0,390 \div 0,471$ біт, що свідчить про їх надвисоку технологічну якість.

Ударна в'язкість зразків із матеріалів гарячої полімеризації для виготовлення базису характеризується виразним запасом міцності, що перевищує відповідне індикативне зна-

($41,8 \pm 0,5$) кДж/см², тоді як матеріали «Фторакс» і «Етакрил» за цією властивістю перевищують індикативний показник і водночас є достовірно нижчими, ніж матеріал Vertex Rapid; кваліметричні закономірності відображаються показниками інформативності, що коливаються в межах $0,285 \div 0,424$ біт.

Питома вага залишкового мономера на момент виготовлення базису знімного протеза для матеріалів гарячої полімеризації коливається в межах $0,42 \div 0,51$ % та є найменшою у разі застосування матеріалу «Етакрил» – $(0,43 \pm 0,09)$ %, а найбільшою – матеріалу Vertex Rapid – $(0,51 \pm 0,10)$ %, $p \geq 0,05$. При цьому в результаті аналізу даних лабора-

торних досліджень виявлено, що і рівень водопоглинання зразків матеріалів гарячої полімеризації корелює з питомою вагою мономера, характеризуючись відповідними залежностями: найбільший для матеріалу Vertex Rapid – $(28,3 \pm 0,8) \%$, найменший – $(26,4 \pm 0,9) \%$ для матеріалу «Етакрил», $p \leq 0,05$.

Таблиця 2. Кваліметричний профіль конструкційних стоматологічних матеріалів: акрилові пластмаси гарячої полімеризації для виготовлення базису знімного протеза

Властивості матеріалів	Конструкційні матеріали		
	«Етакрил»	«Фторакс»	Vertex Rapid
Водопоглинання	0,15	0,15	0,22
Залишковий мономер	0,18	0,18	0,04
Опір стиранню	0,30	0,25	0,38
Ударна в'язкість	0,48	0,45	0,36
Вигинаючи напруга	0,45	0,42	0,36
Деформація при стиску	0,47	0,50	0,50

Узагальнений аналіз вивчених властивостей матеріалів гарячої полімеризації для виготовлення базису зубних протезів свідчить про наявність специфічного ква-

ліметричного профілю для кожної із досліджених пластмас (табл. 2).

За основними фізико-механічними властивостями базисні акрилові пластмаси гарячої полімеризації знаходяться в межах показників ISO 10139. За показником водопоглинання зразки базисної пластмаси Vertex Rapid (ФРН) значно програють аналогічним зраз-

кам виробництва АТ «СТОМА». Згідно з показниками залишкового мономера вони знаходяться на нижній границі значень ISO 10139, що є критичним.

Література

1. Oral health status and oral treatment needs of dependent elderly people in Christchurch / G. Csrtter, M. Lee, V. McKeveley, et al. // *N Z Med. J.* – 2004. – Vol. 21, № 117 (1194). – P. 892.
2. Shigli K. Prosthetic status and treatment needs among patients attending the prosthodontic department in a dental institute in India / K. Shigli, M. Hebbal, G.S. Angadi // *Eur. J. Prosthodont Restor. Dent.* – 2009. – Vol. 17 (2). – P. 85–89/
3. Варес Е.Я. Зміцнення базисів зубних протезів. Огляд літератури / Е.Я. Варес, Я.Е. Варес, В.А. Нагурний // *Новини стоматології.* – 2003. – № 3. – С. 27–29.
4. Dental health of fiji institutionalized elderly / A.O. Comfort, T. King, M. Moveni, et al. // *Pac. Health Dialog.* – 2004. – Vol. 11 (1). – P. 38–43.
5. Oral health problems and needs in nursing home residents in Northern Italy / R. Ferro, A. Besostry, L. Strohmenger, et al. // *Community Dent Health.* – 2008. – Vol. 25 (4). – P. 892.
6. Prevalence of teeth and dentures among elderly in Norway receiving social care / B.M. Henriksen, E. Ambjornsen, K. Laake, et al. // *Acta Odontol. Scand.* – 2003. – Vol. 61 (3). – P. 184–191.
7. Thorstensson H. Oral health in a population-based sample of the oldest-old: findings in twins 80 years and older in Sweden / H. Thorstensson, B. Johansson // *Sween Dent J.* – 2003. – Vol. 27 (2). – P. 49–57.
8. Combe E.C. The selection and properties of materials for dental practice / E.C. Combe, A.A. Grant // *Brit. Dent. J.* – 1973. – Vol. 134, № 7. – P. 14–22.
9. Коваленко О.И. Сравнение современных материалов для базисов съёмных зубных протезов по растворимости и водопоглощению / О.И. Коваленко, Д.В. Серебров // *Матер. 6-й междунар. научн. конф. студ. и молодых ученых «Настоящее и будущее медицины».* – Винница, 2009. – С. 42–44.
10. Серебров Д.В. Сравнительная характеристика по физико-механическим показателям базисных материалов для изготовления съёмных протезов / Д.В. Серебров, О.И. Коваленко // *Сб. трудов 7-й Всерос. научн.-практ. конф. «Образование, наука, практика в стоматологии», 8–12 февраля 2010 г., г. Москва.* – М., 2010. – С. 27–31.
11. Варес Е.Я. Акрилові пластмаси в стоматології: застосування, недоліки, альтернативи / Е.Я. Варес, Я.Е. Варес, В.А. Нагурний // *Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии: сб. научн. трудов.* – Харьков, 2002. – Вып. 5. – С. 124–127.

12. Гуринова Е.С. Полимерные материалы в стоматологии / Е.С. Гуринова, Т.Н. Соколова. – Витебск : ВГМУ, 2002. – С. 48–49/
13. Ряховский А.Н. Метод укрепления базисов съемных пластиночных протезов сеткой из арамидных нитей и клиническая оценка его эффективности / А.Н. Ряховский, Н.А. Грязева // Институт стоматологии. – 2002. – № 2. – С. 28–29.
14. Стрелковский К.М. Зуботехнічне матеріалознавство / К.М. Стрелковський, А.З. Власенко, Й.С. Філіпчук. – К.: Здоров'я, 2004. – С. 332.
15. Changing dentate status of adults, use of dental health services, and achievement of national dental health goals in Denmark by the year 2000 / P. E. Petersen, M. Kjoller, L. B. Christensen, et al. // J. Public Health Dent. – 2004. – Vol. 64 (3). – P. 127–135.

И.В. Янишен

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КЛИНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА АКРИЛОВЫХ ПЛАСТМАСС ГОРЯЧЕЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Сравнительный анализ физико-механических свойств акриловых пластмасс горячей полимеризации (деформация сжатия, напряжение при изгибе, ударная вязкость, сопротивление истиранию, процент остаточного мономера, водопоглощение) позволил сделать вывод, что они находятся в пределах показателей ISO 10139, обеспечивающих клинико-технологическое качество изготавливаемого базиса съемных протезов. В системе квалиметрической оценки пластмасс горячей полимеризации исследованы индикативные свойства конструкционных материалов.

Ключевые слова: акриловые пластмассы, физико-механические свойства, качество зубных протезов.

I.V. Yanischen

PROVISION OF CLINICAL AND TECHNOLOGICAL QUALITY OF ACRYLIC PLASTICS HOT POLYMERIZATION: A COMPARATIVE EVALUATION OF PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES

A comparative analysis of the physical and mechanical properties of acrylic plastic hot polymerization (strain compression, bending stress, impact strength, abrasion resistance, the percentage of residual monomer, water absorbtion) are presented in the research within the parameters of ISO 10139 which provides clinical and technological quality for making basis of dentures. In the evaluation system of qualimetric assessment of plastics hot polymerization indicative investigated properties of structural materials.

Key words: acrylic plastic, physical and mechanical properties, quality dentures.

Поступила 06.04.15

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-056.2:629.4

*О.Р. Безугла, О.М. Очердько**Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова***АНАЛІЗ ДИНАМІЧНИХ МОДЕЛЕЙ СТАНУ ЗДОРОВ'Я МАШИНІСТІВ
ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ ЗА ДАНИМИ ПРОВЕДЕННЯ
ПЕРІОДИЧНИХ МЕДИЧНИХ ОГЛЯДІВ**

Проведений аналіз показників здоров'я найбільш важливої категорії працівників залізничного транспорту, робота яких безпосередньо пов'язана із безпекою руху – машиністів і помічників машиністів. Дана категорія працівників постійно проходить періодичні медичні огляди. Проведений також аналіз показників, що оцінюються під час проведення медичного огляду за 5-річний період. Виявлені певні недоліки профілактичної роботи працівників первинної ланки медицини залізничного транспорту, що вказує на доцільність збільшення акценту роботи лікаря первинної ланки медицини залізничного транспорту на заходи первинної профілактики серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: машиністи, періодичний медичний огляд, безпека руху, артеріальний тиск, гіперхолестеринемія, індекс маси тіла, стратифікація серцево-судинних ускладнень.

Проблеми медицини праці у будь-якій країні мають вважатися пріоритетними, оскільки здоров'я працюючого населення визначає рівень економічного розвитку держави та добробуту громадян [1]. І залізнична галузь цьому не є виключенням, так як відіграє у країні стратегічно важливу роль.

Медичну допомогу працівникам залізничного транспорту надає система лікувально-профілактичних закладів Укрзалізниці, що підпорядковуються Міністерству транспорту України. Стан здоров'я населення, яке належить до сфери діяльності медичних закладів Укрзалізниці, визначається тими ж чинниками, що і здоров'я нації в цілому. Водночас слід врахувати специфіку роботи залізничного транспорту і, відповідно, умови праці залізничників — постійні емоційні, часто стресові ситуації, пов'язані із забезпеченням безпеки руху поїздів, робота у несприятливих погодних умовах, підвищений ризик травматизму. Саме тому комплексу заходів з охорони здоров'я працівників галузі приділяється постійна увага [2]. Одним із провідних методів постійного контролю за станом здоров'я

працівників залізничного транспорту є проведення періодичних медичних оглядів, мета яких – моніторування професійної придатності до певного виду діяльності. Під час їх проведення найвищими є вимоги до стану здоров'я працівників, чия робота безпосередньо пов'язана з безпекою руху: машиністів і помічників машиністів. Оскільки професійна діяльність машиністів і помічників машиністів локомотива залежить від багатьох об'єктивних і суб'єктивних чинників, що безпосередньо або опосередковано змінюють функціональний стан їхнього організму [3], ми вирішили дослідити рівноцінність ступеня їх впливу на здоров'я працівника та визначити майбутні можливі шляхи впливу на ці чинники.

Матеріал і методи. На базі вузлової клінічної лікарні ст. Вінниця за період 2008–2012 рр. нами було обстежено 132 пацієнта, працівників залізничного транспорту. Дані пацієнти утворили групу спостереження. Критеріями включення в групу спостереження була належність до професійної групи працівників залізничного транспорту, що

© О.Р. Безугла, О.М. Очердько, 2015

безпосередньо пов'язані із забезпеченням безпеки руху, а саме група машиністів і водіїв (машиністи і помічники машиністів). Дана група працівників підлягала обов'язковому попередньому та періодичним медичним оглядам.

За місцем проживання обстежувані пацієнти розділилися наступним чином: мешканці села – 37 %, мешканці міста – 59 %, мешканці селищ міського типу – 4 %.

Середній вік пацієнтів – $(44,68 \pm 1,04)$ року.

Результати та їх обговорення. Важливим чинником професійної активності є стаж роботи. Визначення стажу роботи може допомогти краще зрозуміти закономірності структури захворюваності та їх прогностичні тенденції. Середній стаж у даній професії склав $(17,24 \pm 0,99)$ року.

Досліджували особливості професійного маршруту машиністів. Зміни у професійному маршруті можуть бути обумовлені багатьма чинниками. У даній групі перехід більшою мірою відбувався від професії помічника машиніста до професії машиніста, що обумовлено ієрархічним принципом професійної приналежності. Так, питома вага працівників, що змінили роботу, склала $(32,57 \pm 4,07)$ %. Питома вага працівників, що були визнані професійно непридатними, склала $(7,41 \pm 2,52)$ %. Звільнено з роботи $(6,06 \pm 2,08)$ % працівників, а перехід на пенсію за період 5-річного спостереження був зафіксований серед $(6,81 \pm 2,2)$ % працівників.

Оцінка стану здоров'я працівників під час проведення періодичних медичних оглядів здійснювалась на основі вкопювання даних із медичної документації: картки працівника, який підлягає попередньому (періодичному) медичному огляду за період 2008–2012 рр., медичної карти амбулаторного пацієнта (форма 025/0).

Відповідно до Наказу «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій залізничного транспорту, метрополітенів та підприємств міжгалузевого промислового залізничного транспорту України» Міністерства транспорту та зв'язку України від 29.04.10 № 240 обстежувані категорії працівників підлягають проходженню попереднього та періодичних медичних оглядів. За основу було взято результати проходження періодичних медичних оглядів.

Періодичні медичні огляди проводяться з метою:

- забезпечення динамічного спостереження за станом здоров'я працівників;
- своєчасного виявлення ранніх ознак гострих і хронічних професійних захворювань, загальних і виробничо-зумовлених захворювань у працівників;
- вирішення питання щодо можливості працівника продовжувати роботу в конкретних умовах виробничого середовища і трудового процесу;
- розроблення індивідуальних і групових лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів для працівників, що за результатами медичного огляду належать до групи ризику;
- здійснення відповідних оздоровчих заходів.

Періодичний медичний огляд працівників залізничного транспорту здійснюється лікарською експертною комісією (ЛЕК) з проведення медичних оглядів лікувально-профілактичних закладів Укрзалізниці. ЛЕК очолює заступник головного лікаря, що має відповідну підготовку з професійної патології. До складу ЛЕК в обов'язковому порядку входять лікарі: офтальмолог, отоларинголог, невролог, хірург, гінеколог/уролог, терапевт, що пройшов підготовку з професійної патології, у разі потреби можуть залучатися фахівці інших лікарських спеціальностей, крім того, медичний реєстратор (секретар комісії).

Працівники, робота яких пов'язана із забезпеченням безпеки руху та обслуговуванням залізничного транспорту, проходять періодичні медичні огляди щорічно.

На підставі списку працівників, які підлягають періодичним медичним оглядам, та відповідно до плану-графіка їх проведення комісія лікувально-профілактичних закладів визначає перелік лабораторних, функціональних та інших досліджень з урахуванням специфіки професійної діяльності і медичних показань, фаху лікарів, залучених до їх проведення.

Перелік обстежень

Базовий варіант застосовується у разі медичного огляду під час прийняття на роботу та періодичного медичного огляду:

- у віці 18–29 років: вимірювання артеріального тиску (АТ) на обох руках, визначення індексу маси тіла (ІМТ), загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення глюкози крові (за наявності показань), флюорографія, електрокардіографія у 12 стандартних відведеннях; для жінок – кольпо-

скопія, обстеження молочних залоз; визначення та оцінка факторів ризику;

- у віці 30–39 років: вимірювання АТ на обох руках, визначення ІМТ і окружності талії, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення глюкози крові (за наявності показань), визначення холестерину крові (за наявності показань), флюорографія, електрокардіографія у 12 стандартних відведеннях з ритмограмою (2 хв); для жінок – кольпоскопія, обстеження молочних залоз; визначення та оцінка факторів ризику;

- у віці 40 років і старше: вимірювання АТ на обох руках, визначення пульсу на стопах, визначення ІМТ та окружності талії, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення глюкози крові, визначення холестерину крові, аналіз калу на приховану кров, флюорографія, електрокардіографія у 12 стандартних відведеннях з ритмограмою (2 хв), вимірювання внутрішньоочного тиску, тестування функцій зовнішнього дихання; для жінок – кольпоскопія, обстеження молочних залоз, прямої кишки; для чоловіків – обстеження передміхурової залози, прямої кишки; оцінка загального ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ) за таблицею SCORE [7, 8].

Для створення динамічних моделей зміни стану здоров'я проведений аналіз відповідних параметрів під час періодичного медичного огляду протягом 5 років у період від 2008 до 2012 р. (таблиця).

При значеннях ІМТ 25,0–29,9 маса класифікується як надлишкова, що відповідає підвищеному ризику для здоров'я обстежуваних пацієнтів. Серед обстежуваних пацієнтів надлишкова маса була найвищою під час проведення періодичного медичного огляду у 2012 р. – 53 %. Найменша була зафіксована у 2008 р. – 30,3 %, Таким чином, маємо тенденцію до збільшення цього показника в 1,6 раза протягом 5-річного періоду спостереження. Ожиріння, у свою чергу, фіксувалось при значеннях ІМТ від 30,0–34,9 та мало тенденцію до збільшення за вказаний термін, проте незначно: з 10,6 % у 2008 р. до 11,6 % у 2012 р. Ожиріння II стадії також мало тенденцію до збільшення, хоча на початку обстеження у 2008 р. взагалі не було зафіксовано пацієнтів із даними значеннями, проте потім із динамікою на збільшення з максимальним значенням у 2011 р. (6,8 %) і далі зникнення у 2012 р., що свідчить про нестабільність переходу значень маси тіла серед обстежуваних пацієнтів.

За даними Фремінгемського дослідження, при збільшенні маси тіла на 10 % концентрація холестерину в плазмі крові зростає на 0,3 ммоль/л, а кожні зайві 4,5 кг маси тіла підвищують систолічний АТ на 4,4 мм рт. ст. [5]. Тому, враховуючи негативну динаміку стосовно поширеності надлишкової маси та ожиріння серед працівників даної професійної групи залізничного транспорту, ми вирі-

Результати профілактичних оглядів машиністів і помічників машиністів залізничного транспорту за 5 років (n=132)

Характеристика	Роки проведення періодичних медичних оглядів				
	2008	2009	2010	2011	2012
ІМТ 25,0–29,9 Надлишкова маса	30,3±3,9	39,4±4,2	40,9±4,2	49,2±4,3	53,0±4,2
ІМТ 30,0–34,9 Ожиріння I	10,6±2,6	6,8±2,1	8,3±2,4	9,8±2,5	11,6±3,0
ІМТ 35,0–39,9 Ожиріння II	0	2,3±1,3	3,8±1,6	6,8±2,1	0
Середнє значення ХС	5,2±0,1	5,3±0,1	5,4±0,1	5,6±0,1	6,1±0,1
Питома вага пацієнтів, яким не визначили ХС, %	40,2±4,3	25,8±3,8	6,8±2,9	10,6±2,7	17,4±0,4
Питома вага пацієнтів із високим нормальним АТ	13,6±2,9	11,4±2,7	30,3±4	29,6±3,9	27,3±3,8
Питома вага пацієнтів із АТ	2,2±1,3	4,6±1,8	8,3±2,4	12,1±2,8	6,1±2,8
Питома вага пацієнтів із високим ризиком ССУ за SCORE	2,2±1,6	6,8±2,7	9,4±3,2	12,0±3,5	16,25±4,1
Придатний, %	59,5±4,2	72,0±3,8	80,0±3,5	67,2±4,2	62,0±4,7
Непридатний, %	0	0	0,8±0,8	2,4±1,4	7,4±2,5
Придатний умовно (не виконана програма обстеження)	40,5±4,2	28,0±3,9	19,2±3,5	30,4±4,11	30,6±4,4

Примітка. Розбіжності між показниками у групах обстежених статистично достовірні ($p < 0,05$).

шили також важливу роль відвести визначенню холестерину і АТ. Визначення рівня холестерину крові входить до переліку обов'язкових обстежень працівників залізничного транспорту вікової групи старше 40 років, визначення холестерину крові для осіб молодше 40 років може проводитись лише за наявності показань. Вартими уваги виявилися факти досить високих значень середніх рівнів холестерину серед обстежуваних працівників: від 5,22 у 2008 р. до 6,1 у 2012 р. Також було виявлено, що не всім пацієнтам старше 40 років проводиться вимірювання холестерину, зокрема це стосується динаміки 2008 і 2009 рр. – 40 і 27 % відповідно.

Під час періодичного профілактичного огляду працівникам залізничного транспорту систематично проводиться визначення АТ. Відомо, що рівні систолічного АТ мають поєднаний вплив на виникнення і прогресування більшості серцево-судинних захворювань. Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2010 р.) ми взяли до уваги пацієнтів, у яких був зафіксований високий нормальний систолічний АТ у межах 130–139 мм рт. ст., діастолічний АТ 85–89 мм рт. ст. та безпосередньо артеріальна гіпертензія, за ознак якої систолічний АТ 140 мм рт. ст. і вище або діастолічний АТ 90 мм рт. ст.

Найбільша питома вага пацієнтів із високим нормальним АТ була зафіксована серед машиністів протягом 2010–2012 рр. під час проведення профілактичних оглядів. Така ж тенденція простежувалась і для пацієнтів з АГ, найбільша частка була зареєстрована при профілактичному огляді 2010 та 2011 рр., протягом 2012 р. частка осіб із АГ незначно зменшилась.

Враховуючи, що найбільш поширеною патологією серед населення України, а також і серед популяції працівників залізничного транспорту є серцево-судинні захворювання, а також маючи дані про основні фактори ризику даного виду захворювання, доцільно оцінити ризик виникнення серцево-судинних ускладнень і, відповідно, стратифікацію пацієнтів відповідно до визначеного рівня ризику. Згідно з Фремінгемськими критеріями термін «низький», «помірний», «високий» та «дуже високий» ризик означають 10-річну вірогідність серцево-судинних ускладнень (фатальних і не фатальних): < 15, 15–20, 20–30 та > 30 % відповідно. З 2003 р. в практику євро-

пейської кардіології впроваджена модель оцінки ризику – шкала SCORE, яка дозволяє передбачити вірогідність фатальних серцево-судинних ускладнень: низький ризик < 4 %, помірний 4–5 %, високий 5–8 % та дуже високий > 8 %. За основу беруться дані статі, віку (у дослідження включаються лише особи старше 40 років), систолічного АТ, наявності паління та рівнів холестерину. Вважають, що рівень ризику за SCORE приблизно відповідає Фремінгемському для країн Європи [6].

Частка осіб із високим ризиком фатальних серцево-судинних ускладнень склала 2,2 % у 2008 р., проте далі ця частка почала суттєво збільшуватися, досягаючи в 2012 р. 16,3 %, що свідчить про збільшення майже у 7 разів. Така динаміка підтверджується великою поширеністю чинників ризику серцево-судинних захворювань, як модифікованих, так і тих, що не піддаються модифікації.

Після проведення періодичного профілактичного огляду ЛЕК дає висновок про придатність працівника залізничного транспорту і можливість виконання ним передбачуваної посадою роботи. Питання придатності працівника до роботи в кожному окремому випадку вирішується індивідуально з урахуванням особливостей функціонального стану організму за результатами основних і додаткових методів обстеження (наявності хронічних захворювань, характеру, ступеня прояву патологічного процесу) та умов праці на підставі Переліку медичних протипоказань до роботи, пов'язаної із забезпеченням безпеки руху та обслуговуванням залізничного транспорту, окремих протипоказань у разі порушення зору, результатів обов'язкового профілактичного, наркологічного, психіатричного оглядів.

За даними профілактичного огляду в 2010 р., серед машиністів непридатними було визнано 0,8 %, що відповідало одному працівникові, причиною непридатності був інфаркт міокарда. Далі у 2011 р. питома вага працівників, визнаних професійно не придатними, склала 2,4 %, що відповідало трьом працівникам, відповідно причинами були ішемічна хвороба серця, захворювання периферичної нервової системи та хвороби кісткової системи. У 2012 р. кількість працівників, визнаних профнепридатними, склала 8 осіб, відповідно 7,4 %. Причинами їх непридатності були переважно захворювання серцево-судинної системи. За 2008 і 2009 рр. профнепридатними не було визнано жодного працівника.

Як бачимо, у даній структурі причинами непридатності у більшості випадків були захворювання серцево-судинної системи, в основному в останні роки спостереження, що підтверджується збільшенням усіх показників поширеності факторів ризику серцево-судинних захворювань на цей період. Серцево-судинні хвороби є найчастішою причиною професійної непридатності також згідно із даними дослідження по аналізу облікової документації причин непридатності по шести залізничних дорогах України [4].

Проте слід сказати, що їх частка є досить низькою або ж взагалі відсутня, що може свідчити про високу якість роботи медичної служби у цілому і, як результат, про гарний стан професійного здоров'я працівників залізничного транспорту.

Поняття придатність включає у себе ряд критеріїв, і одним із них є повністю виконана програма обстеження відповідно до Наказу «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій залізничного транспорту, метрополітенів та підприємств міжгалузевого промислового залізничного транспорту України» Міністерства транспорту та зв'язку України від 29.04.10 № 240. Саме тому ми вирішили простежити виконання програми обстеження під час проведення періодичних медичних оглядів, проаналізувавши дані картки працівника, який підлягає попередньому (періодичному) медичному огляду за період 2008–2012 рр., а також дані медичної карти амбулаторного пацієнта (форма 025/0), куди також заносяться дані періодичних медичних оглядів. Виявилось, що є частка пацієнтів, яким не була виконана програма обстеження в повному обсязі. Найбільше порушень було виявлено при визначенні рівня холестерину. Так, питома вага пацієнтів, яким потрібно було визначити рівень холестерину, проте не визначили, склала 40,2 % у 2008 р., у 2010 вона зменшилась до 6,8 % і потім знову хвилеподібно почала збільшуватися до 17,4 % у 2012 р.

Під час проведення профілактичних оглядів також були виявлені порушення відносно недообстеження вузькими спеціалістами, особливо серед гінекологічної і урологічної служби. Це явище можна пояснити тим, що обстеження гінекологом і урологом з початку трудової діяльності не є обов'язковим. Згідно з програмою обстеження відповідно до Наказу Міністерства транспорту та зв'язку

України № 240 дане обстеження необхідно проходити працівникам після досягнення 40-річного віку, так само як і визначення холестерину. Саме тому ми визначили частку осіб, яким не була повністю виконана програма обстеження, їх придатність можна відзначити як умовну, тобто вони були умовно допущені до роботи, незважаючи на висновок ЛЕК: придатний. Найбільше таких пацієнтів було в 2008 р. – 40,5 %, далі питома вага працівників була незмінною та коливалась у межах 28–30 %.

Висновки

Протягом 5-річного періоду спостерігалося збільшення негативних тенденцій у стані здоров'я працівників, чия робота безпосередньо пов'язана із безпекою руху.

Так, питома вага працівників із надлишковою масою тіла та ожирінням за вказаний період спостереження мала тенденцію до збільшення. Гіперхолестеринемія, як важливий предиктор розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, протягом періоду спостереження також мала тенденцію до збільшення. Було виявлено частку пацієнтів, яким визначення холестерину не проводилось, хоча відповідно до наказу повинно було б, проте їх частка з роками зменшилась майже удвічі. Цей факт ставить під сумнів низькі рівні гіперхолестеринемії на початку дослідження за даними 2008 і 2009 рр., бо майже 40 та 25 % працівників відповідно холестерин не був визначений.

Питома вага машиністів, які мають високий ризик фатальних серцево-судинних ускладнень, протягом 5-річного періоду збільшилась майже у 7 разів.

Рівень працівників, офіційно визнаних непридатними, був незначним, проте аналіз офіційних даних причин непридатності показав, що основною причиною непридатності були захворювання серцево-судинної системи. Ці дані демонструють важливу роль профілактики серцево-судинних захворювань серед даної категорії працівників залізничного транспорту та необхідність корекції чинників розвитку даної групи захворювань. Тому з огляду на небезпечність ситуації і те, що дана група працівників – машиністи – безпосередньо пов'язана з безпекою руху, вважаємо доцільним збільшити акцент роботи лікаря первинної ланки медицини залізничного транспорту на заходи первинної профілактики серцево-судинних захворювань.

Перспективність дослідження полягає у зміщенні акцентів профілактичної роботи лікарів первинної ланки медицини залізничного транспорту відповідно до поширених чинників ризику розвитку сер-

цево-судинних захворювань, що вивчались під час дослідження, та удосконаленні системи динамічного контролю за станом здоров'я працівників залізничного транспорту.

Література

1. *Басанець А.В.* Проблеми професійної патології та шляхи їх вирішення на сучасному етапі / А.В. Басанець, І.П. Лубянова // Український журнал з проблем медицини праці. – 2008. – № 1 (17). – С. 5–12.
2. *Ткачук І.С.* Медицина на залізничному транспорті України: діяльність в умовах реформування / І.С. Ткачук // Медицина транспорту України. – 2012. – № 1. – С. 6–8.
3. *Остапчук В.М.* Медичні аспекти безпеки руху на швидкісних залізничних магістралях. Надійність людини – сучасний погляд на проблему / В.М. Остапчук, О.М. Тубольцев, Г.І. Кочуєв // Медицина транспорту України. – 2002. – № 3. – С. 10–12/
4. Актуальные проблемы заболеваемости на железнодорожном транспорте / С.В. Балабан, В.В. Боднар, Б.В. Панов и др. // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – № 1 (35). – С. 105–109.
5. *Ramsay L.E.* The hypertension detection and follow up program 17 years age / L.E. Ramsay // JAMA. – 1997. – Vol. 277. – P. 167–170.
6. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
7. Наказ МЗТУ від 29 квітня 2010 р. № 240 «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій залізничного транспорту, метрополітенів та підприємств міжгалузевого промислового залізничного транспорту України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0537-10/>
8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2007 р. № 246 «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0846-07/>

О.Р. Безугла, А.Н. Очередько

АНАЛИЗ ДИНАМИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ МАШИНИСТОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА ПО ДАННЫМ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРИОДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ

Проведен анализ показателей здоровья наиболее важной категории работников железнодорожного транспорта, работа которых непосредственно связана с безопасностью движения, – машинистов и помощников машинистов. Данная категория работников постоянно проходит периодические медицинские осмотры. Проведен анализ показателей, оцениваемых при проведении медицинского осмотра за 5-летний период. Выявлены определенные недостатки профилактической работы работников первичного звена медицины железнодорожного транспорта, что указывает на целесообразность увеличения акцента работы врача первичного звена медицины железнодорожного транспорта на меры первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: машинисты, периодический медицинский осмотр, безопасность движения, артериальное давление, гиперхолестеринемия, индекс массы тела, стратификация сердечно-сосудистых осложнений.

О.Р. Bezugla, O.M. Ocheredko

ANALYSIS OF DYNAMIC HEALTH MODELS TRAIN DRIVERS ACCORDING TO PERIODIC MEDICAL EXAMINATIONS

It was analyzed the health indicators railway employees whose work is directly related to traffic safety – train drivers and assistant train drivers. This category of workers regularly participates in periodic medical examinations. It was analyzed the performance assessed during a medical examination by a 5-year period. It was identified preventive primary care workers of medicine rail transport. This indicates the feasibility of increasing focus on measures of physician primary prevention of cardiovascular disease.

Key words: train drivers, periodic medical examination, traffic safety, blood pressure, cholesterol, body mass index, stratification of cardiovascular complications.

Поступила 09.02.15

UDC 574.5:614.777

*M.G. Shcherban, V.A. Kapustnyk, V.V. Myasoyedov, M.I. Lytvynenko,
K.A. Krivonis, O.G. Vasenko*

Kharkiv national medical university

ECOLOGO-HYGIENIC CONCEPT AND PREVENTIVE MEASURES FOR THE PROTECTION OF WATER RECREATIONAL AREAS OF RIVER SIVERSKYI DONETS

The ecological-hygienic concept and preventive measures for the protection of recreational water areas of the river Siverskyi Donets, the main recreational reservoir in Kharkiv region, have been substantiated and developed. It has been identified that poor health and environmental status of the recreational waters of the river Siverskyi Donets requires the full implementation of the actions foreseen and recommended by the ecological-hygienic concept.

Key words: *recreational water areas, the river Siverskyi Donets, the ecological-hygienic concept of protection and recovery.*

It is known that the special role in the problem of recovery and mass recreation belongs to water reservoirs. The opportunity to do a variety of activities and attractions, microclimatic comfort, aesthetic effect of coastal landscapes, changing impressions – all of them, acting in combination, contribute to the fact that the reservoirs can be considered natural clinics. That is why most recreational establishments are located directly on the banks of the ponds or near them [1].

One of the main natural factors which determines the recreational suitability and value of water reservoirs is placing them in a different natural-climatic zone. The geographical position, causing climatic conditions, largely determines the set of leisure activities on this water body and simultaneously limits in time certain activities and sports.

There is some general methodological approach that takes into account a variety of aspects of the development of water recreation and allows you to develop the ways of intensification of their recreational use for specific offshore-territorial complexes. The main idea of this approach is the scientific rationale and organization of targeted and intensive use of separate water areas and coastal zones of water bodies in accordance with their natural features, character and prospects of economic development, direction and intensity of anthropogenic impacts [2].

Experts of different profiles note that in the regions of Ukraine the selection, organization,

and recreational use of water resources in urban and suburban areas in modern conditions sometimes takes place spontaneously, without taking into account the sanitary and environmental situation, which leads on the one hand to the negative impact on health, and on the other hand to a significant excess of the allowable loads for recreation. In addition, the specialists notice the presence of large quantities of water recreations in the region that do not meet the sanitary legislation.

The above-mentioned problem is caused by a number of factors, among which the leading one is the absence of the official state systems of organization and control conditions recovery and mass recreation on recreational waters in the regions, the imperfection of the legislative base, and others; that makes impossible to properly carry out a large range of necessary administrative, commercial, economic, social, hygienic, environmental measures to improve the situation.

In modern conditions of the increasing independence of management in the regions the problem of substantiation of perspective directions of the development of recreational areas including water recreation is getting more urgent.

On the recommendations of the Ministry of Health of Ukraine, State Sanitary and Epidemiological Service and scientists of hygiene and environmental profile is important to develop

© M.G. Shcherban, V.A. Kapustnyk, V.V. Myasoyedov et al., 2015

long-term measures on the issues of health promotion and protection, and also the formation of sanitary-ecological mechanism of recreational use of surface waters.

The material and research methods. During 2013–2014 in KhNMU together with the specialists of the Ukrainian scientific research Institute of ecological problems in the target order of the Ministry of Health of Ukraine the research on the topic «Ecological-hygienic substantiation of optimal levels of anthropogenic pressure on recreational water areas» was conducted, the purpose of which was the scientific rationale, development and implementation in practice of sanitary-ecological concepts and practical preventive measures on the development and protection of recreational water areas that will help create regional administrative systems and control the conditions for recovery and public rest on water-based recreations [3].

The basin of the river Siverskyi Donets, the main recreational reservoir in Kharkiv region, was selected as a full-scale model for testing purpose and objectives of the ecological-hygienic studies.

The evaluation of water conservation measures at the sites of contamination of the basin of the river Siverskyi Donets was based on the use of requirements, regulated by the following normative documents: «Методичними вказівками з розгляду проектів гранично допустимих скидів (ГДС) речовин, що надходять у водні об'єкти зі стічними водами № 2875–83»; the law of Ukraine «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», approved by the Verkhovna Rada of Ukraine from 24.02.1994, No. 4004-XII; the Law of Ukraine «Про охорону навколишнього середовища» (25.06.1991); the Law of Ukraine «Про питну воду та питне водопостачання» (від 01.01.2002 р. № 2918-III).

The condition of the basin of the river Siverskyi Donets, the water quality of the reservoir, the state water conservation measures were evaluated according to «Правила охорони поверхневих вод від забруднення зворотними водами» (від 25.03.1999 р. № 465); «Санітарних правил та норм охорони поверхневих вод від забруднення» (СанПиН 4630–88); the resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from 18.12.1998, No. 2024 on «Правовий режим зон санітарної охорони водних об'єктів»; ГОСТ 2761–84 «Источники централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Гигиенические, технические требования и правила выбора».

The surface water quality of the basin of the river Siverskyi Donets was estimated on the basis of the data of the State Sanitary and Epidemiological Service that reflected the characteristic features of the mode of reservoirs in accordance with the time of the year [4]. The information from the environmental laboratories UkrSRIEP (Kharkiv, Ukraine) was also used, including the monitoring of the hydrological regime and sanitary state of the recreation areas of the river Siverskyi Donets in Kharkiv region.

The results of the research. Considering the water-diversified complex formation in the region, which includes water supply of the population, industrial, municipal and agricultural enterprises, thermal power plants, irrigated agriculture, fisheries, etc.; nowadays the water, sanitary and environmental problems in this region have become not only a regional, but also of the national importance.

The region has extremely low water availability and 1.8% of the total resources of Ukraine. The water resources of the region are formed by precipitation, local runoff, groundwater, and also due to external inflow from adjacent areas (transit waters of Russia).

Altogether there are 867 rivers, including the pool of the river Siverskyi Donets – 712, and 57 reservoirs and 2538 ponds.

About 80 lodges, resorts, camps, and also about 25 rural hotels, motels, hotel and restaurant complexes, which host vacationers in summer time, are located on the banks of the river Siverskyi Donets within Kharkov region.

On the territory of Kharkiv region there are 116 areas of recreation on water bodies, the overwhelming number of which is located on the river Siverskyi Donets.

According to the annual statistics of the SES, 781 water samples were selected from recreational water bodies in Kharkiv region in 2012; of which 172 samples did not meet the established standards for sanitary-chemical indicators, which is 22%. For microbiological indicators 1230 samples were selected, which did not conform to established standards of 139 samples (11%). In addition, lactose-positive *Escherichia coli* was found in 129 samples, and helminthiasis, which are dangerous for human, were detected in 12 samples.

In 2013, 81 out of 560 samples of water selected from recreational waters for sanitary-chemical indicators did not conform to established standards (15%). Microbiological indicators of 179 samples out of selected 694 water samples did not meet established standards

(lactose-positive *E. coli* was found in 178 samples (31 %).

The viral antigen of hepatitis A has been detected lately in the water samples from the Petrenkivskiyi reservoir (Kharkiv, Zhovtnevyi district); in this connection SES service has banned the use of the beach by the population on the territory of the reservoir.

Also in connection with discrepancy water regulatory requirements SES service has temporarily banned the use of the beaches by the population in Zhovtnevyi, Zhuravliovskiyi, Oleksiyivskiyi parks (the recreation area of «Arizona», «Arkada»), as well as lakes Osnova and Bezliudovka.

The results of the research determined that the current health and environmental status of the whole basin of the river Siverskiy Donets and its water resources can be assessed as catastrophic, which complicates the socio-economic development of the region and adversely affects the health of the population. Further delay in taking effective measures aimed at stabilizing and improving the health and environmental situation in the basin of the river Siverskiy Donets, can lead to health and environmental disaster, significantly delay or prevent the economic development of the region.

The discussion of the research results.

According to the results of the research, the ecological-hygienic concept and preventive measures for the protection of the recreational water areas of the river Siverskiy Donets have been developed [5].

It has been determined that the waters of the river Siverskiy Donets are among the most polluted in Ukraine.

The basin of the river Siverskiy Donets is a developed industrial and agricultural region. The urbanization of the region is high enough [6, 7]. Therefore, a large number of water resources is needed to ensure the economic development requires. However, water availability in the region is low, and the intensity of use of the river flow exceeds the average level of use of the river flow to Ukraine twice.

The main causes of poor sanitary and environmental situation in the basin of the river Siverskiy Donets are:

- the high level of water pollution and degradation of aquatic ecosystems due to excessive anthropogenic load;
- the lack of or ineffective operation of sewage treatment plants, due to their overload and the use of outdated technologies;

- the wear of sewerage networks;
- the use of outdated production technologies with excessive consumption and consumption;
- the significant amount of contaminants from surface runoff from settlements and agricultural land to water bodies;
- the lack of a strategic plan for the protection and restoration of water bodies, the lack of consistency of immediate and long term targets;
- the absence of an integrated basin approach to solving environmental problems.

The main activities in the area of sanitary and environmental recovery and protection of recreational areas of the river Siverskiy Donets are the following:

- the increasing capacity of treatment facilities, pumping stations by their reconstruction, the introduction of more advanced technologies and efficient equipment, improving efficiency of their work, the replacement of emergency sewerage networks;
- the construction and reconstruction of treatment facilities;
- on the industrial enterprises, primarily in the coal industry;
- of a storm sewer and structures for share rainwater transmission to municipal treatment facilities;
- the erosion control structures construction (embankments, ditches, terraces, roads, trays-drops, spillways, dams, erosion control ponds sediment runoff, and so on);
- the completion of construction of environmental protection facilities of the high degree of construction readiness and putting them into action;
- the design and reconstruction of sludge complexes with the utilization of the methane produced in the digester;
- the certification of sewage treatment facilities in order to intensify their work and inventory drives industrial wastes and effluents;
- the use of economic and administrative impact of industrial enterprises in order to perform their environmental activities at their own expense and other financing sources;
- the assistance in the equipment of the production facilities by the means for monitoring the quality and volume of wastewater discharge and their pre-treatment;
- the improvement of sanitary and environmental safety and operational reliability of oil, gas and products pipelines;

- the ensuring of the implementation of environmental measures on environmentally dangerous objects;
- the introduction of contour and reclamation of the area of agricultural land;
- the conducting agronomic erosion control measures, revegetation, conservation eroded and industrial contaminated land, organizational and technical measures to prevent the issuance of the water bodies of organic and mineral fertilizers, pesticides, petroleum products, and so on;
- the establishment of water protection and protective forest plantations;
- the establishing control over a condition of clearing and landscaping cities, enterprises;
- the development of a system of evaluation of existing treatment facilities and accounting of urban storm water with the creation of an appropriate data base.

The implementation of the concept will allow:

- to significantly reduce the anthropogenic impact on water bodies in the basin of the river Siverskyi Donets and its ecosystem by limiting the negative impact of ecologically dangerous objects;
- to create and organize water protection zones and protection zones of water bodies with the aim the reduction of pollution and improvement of the environment;
- to reduce the amount of emissions and household objects, to built-up areas and agricultural lands;
- to improve the quality of water of water bodies by environmentally acceptable and sustainable use of water resources, the implementation of standards of sanitary and environmental security, which will contribute to sustainable water supply, proper satisfaction of drinking, domestic and other needs of the population and the needs of fisheries;
- to create an effective management system in the sphere of use and protection of waters and reproduction of water resources in the river basin with improved economic mechanism.

References

1. Андрусяк Н.С. Загальні підходи до оцінки водних ресурсів з метою їх туристсько-рекреаційного використання (огляд) / Н.С. Андрусяк // Наук. вісник Чернівецьк. ун-ту: Зб. наук. праць. Вип. 519–520: Географія. – Чернівці: Чернівецьк. нац. ун-т, 2010. – С. 35–38.
2. Кілінська К.Й. Теоретичні та прикладні аспекти рекреаційного природокористування в Україні / К.Й. Кілінська, Н.П. Аніпко, Н.І. Коновалова. – Чернівці, 2010. – 262 с.
3. Регіональна система організації та контролю оздоровлення населення на рекреаційних водоймах : монографія / М.Г. Щербань, В.В. М'ясоєдов, В.А. Капустник, О.Г. Васенко, М.І. Литвиненко. – Харків : Віровець А.П. «Апостроф», 2014. – 212 с.

Conclusions

1. It has been determined that the waters of the river Siverskyi Donets are among the most polluted in Ukraine. The basin of the river Siverskyi Donets is a developed industrial and agricultural region. The urbanization of the region is high enough. Therefore a large number of water resources is required to ensure that economic development. However, water availability in the region is low, and the intensity of use of the river flow exceeds the average level of use of the river flow to Ukraine twice.

2. The results of the research have determined that the current health and environmental status of the whole basin of the river Siverskyi Donets and its water resources can be assessed as catastrophic, which complicates the socio-economic development of the region and adversely affects the health of the population. Further delay the adoption of effective measures aimed at stabilizing and improving the health and environmental situation in the basin of the river Siverskyi Donets, can lead to health and environmental disaster, and also considerably slow down or prevent the economic development of the region.

3. On the basis of a systematic analysis and hygienic assessment, the ecological-hygienic concept of sanitary and environmental recovery and protection of recreational areas of the river Siverskyi Donets has been developed.

The promising research is further necessity to justify the algorithm of implementation in practice of the developed concept at the level of Kharkiv region – the city administration; the development and implementation in practice at the same level of the concept of the creation in Kharkiv region the centralized system of administrative control over the organization and proper conditions of health and public recreation on the recreational waters; the development and implementation at the level of the State Sanitary Epidemiology Service and the Ministry of Health of Ukraine of the new documents of sanitary and environmental legislation on the issue of supervision of water recreational areas.

4. Забезпечення лабораторного санітарно-гігієнічного контролю за водними рекреаційними зонами в Харківській області / Л.С. Махота, Н.І. Новіцька, С.М. Байдак, М.Г. Щербань // *Инновационные пути решения актуальных проблем базовых отраслей, экологии, энерго- и ресурсосбережения* : сб. науч. тр. – Харьков, 2014. – С. 236–241.

5. Еколого-гігієнічні методичні основи проекту екологічної програми охорони і оздоровлення басейну ріки Сіверський Донець / М.Г. Щербань, В.А. Капустник, В.В. М'ясоєдов, О.Г. Васенко // *Сб. тр. XXI Междунар. научн.-практ. конф.* – Щелкино, АР Крым. 3–7 июня 2013 г. – Щелкино, 2013. –Т. III. – С. 77–80.

6. Шляхи оптимізації використання рекреаційних водойм для оздоровлення населення / М.І. Литвиненко, В.В. М'ясоєдов, М.Г. Щербань, О.Г. Васенко // *Екологія – шляхи гармонізації відносин природи та суспільства: V Міжвузівська наук.-практ. конф.*, Умань, 16–17 жовтня 2014 р. – Умань, 2014. – С. 227–235.

7. *Щербань М.Г.* Еколого-гігієнічна характеристика проблемних аспектів використання водних рекреацій в Харківській області / М.Г. Щербань, В.В. М'ясоєдов, В.А. Капустник, О.Г. Васенко, Г.В. Коробкова // *Инновационные пути решения актуальных проблем базовых отраслей, экологии, энерго- и ресурсосбережения*: сб. науч. тр. – Харьков, 2014. – С. 227–235.

М.Г. Щербань, В.А. Капустник, В.В. М'ясоєдов, М.І. Литвиненко, К.А. Кривоніс, О.Г. Васенко
ЕКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА КОНЦЕПЦІЯ ТА ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ З ОХОРОНИ ВОДНИХ РЕКРЕАЦІЙНИХ ЗОН БАСЕЙНУ РІКИ СІВЕРСЬКИЙ ДОНЕЦЬ

Обґрунтовано еколого-гігієнічну концепцію та розроблено профілактичні заходи з охорони водних рекреаційних зон головної рекреаційної водойми Харківського регіону басейну ріки Сіверський Донець. Визначено, що незадовільний санітарно-екологічний стан рекреаційних водойм басейну ріки Сіверський Донець потребує реалізації в повному обсязі заходів, які передбачено та рекомендовано еколого-гігієнічною концепцією.

Ключові слова: рекреаційні водойми, ріка Сіверський Донець, еколого-гігієнічна концепція, охорона і оздоровлення.

Н.Г. Щербань, В.А. Капустник, В.В. Мясоєдов, Н.И. Литвиненко, К.А. Кривонос, А.Г. Васенко
ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ОХРАНЕ ВОДНЫХ РЕКРЕАЦИОННЫХ ЗОН БАССЕЙНА РЕКИ СЕВЕРСКИЙ ДОНЕЦ

Обоснована еколого-гігієнічна концепція і розроблені профілактичні заходи по охороні водних рекреаційних зон головного рекреаційного водоема Харківського регіону басейну ріки Сіверський Донець. Определено, что неудовлетворительное санитарно-экологическое состояние рекреационных водоемов бассейна реки Северский Донец требует реализации в полном объеме мероприятий, предусмотренных и рекомендованных эколого-гигиенической концепцией.

Ключевые слова: рекреационные водоемы, река Северский Донец, эколого-гигиеническая концепция.

Поступила 04.03.15

УДК 614.253:614.21:339.137

*І.В. Яремина**Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова*

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНКУРЕНЦІЇ НА ТРИВАЛІСТЬ ПЕРЕБУВАННЯ ХВОРОГО У СТАЦІОНАРІ НА ОСНОВІ НАТУРНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Використовуючи різкі зміни в інтенсивності навантажень лікарів стаціонарних відділень, які лише зростали за період спостереження, ми мали достатнє статистичне підґрунтя для перевірки гіпотези щодо зміни клінічної практики, обґрунтованої з позицій економетрії. У разі дії теорії маргінального прибутку як мотиваційної для лікарів стаціонарів і зважаючи на можливість медичного персоналу маніпулювати обсягом послуг для максимізації маргінального прибутку, ми очікуємо зменшення терміну перебування у стаціонарі пацієнтів як відповідь на збільшення кількості пацієнтів на лікаря. Це явище, зворотне до зростання конкуренції, спонукає лікаря до більш ретельної організації лікувального процесу, а пацієнта до більшого «вкладу», що підтримує збільшення тривалості перебування хворого в стаціонарі.

Ключові слова: конкуренція за хворого, стаціонарна допомога, поведінка лікаря.

В Україні, зокрема в м. Вінниці, зростає конкуренція за хворого, що викликано розвитком мережі закладів приватної медицини, які, зокрема, надають спектр діагностичних і лікувальних послуг не гіршої якості і комфорту, ніж в медичних стаціонарних закладах. Також зростає тиск амбулаторних медичних послуг, які внаслідок більш ефективної медикаментозної терапії та стаціонарозамісних послуг «витісняють» стаціонарну допомогу [1, 2]. Крім того, проводиться штучне зменшення обсягів стаціонарної допомоги із-за медичної реформи, згідно з якою вводиться фільтр на рівні первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД), який «стримує» звернення пацієнтів до стаціонара і спеціалістів і фактично спонукає до звернень у приватні медичні заклади. Як відповідь, простежується нелегітимна, проте раціональна з економічних позицій поведінка стаціонарів до обслуговування пацієнтів.

На основі аналізу теоретичної моделі поведінки лікаря («максимізація маргінальної вигоди») в конкурентному середовищі, де лікар стаціонара реагує на економічні стимули раціонально, передбачається зменшення клінічних годин роботи як відповідь на ріст конкуренції. Лікар переключачється на виконання функцій, які сприяють підвищенню якості лікувального процесу за рахунок збільшення

часу надання послуги. Передбачається ефект збільшення середньої тривалості перебування в стаціонарі.

Матеріал і методи. З метою перевірки гіпотези очікуваного зменшення середньої тривалості лікування при збільшенні навантаження на лікаря стаціонара використано натурний експеримент.

Нами обґрунтована теоретична модель, однак її основні висновки відштовхуються від класичної функції утиліт лікаря та кривої бюджетних обмежень. Це вдалося зробити в загальному вигляді, без звужень додатковими припущеннями. Висновки теоретичної моделі перевірені емпірично за показниками роботи відділень стаціонарів м. Вінниці протягом 1999–2012 рр.

Проведено збір стратифікованих панельних даних щодо випадків госпіталізації. Проте для покращення потужності дослідження в роки імплементації реформи (2010–2012 рр.) і збільшення потужності контрасту «до і після» випадки госпіталізації в 2008–2009 рр. були теж включені суцільним методом. Усього було розглянуто 2680 випадків госпіталізації.

Ми описали двохстанову транзиторну модель, яка дозволяє ідентифікувати і оцінити вплив змін конкурентного середовища на два наслідки: інтенсивність (вірогідність) випису-

© І.В. Яремина, 2015

вання із стаціонара і повторної госпіталізації до того ж відділення і з приводу того ж захворювання.

Результати. Результати представлені в зручній для інтерпретації формі, а саме у вигляді оцінок моделі акселерації ATF. При від'ємному значенні коефіцієнта β очікувана тривалість стану скорочується, при позитивному збільшується і залишається незмінною при нульовому значенні β . Вибір саме Z-статистики обумовлений тим, що модель Мейєра забезпечує асимптоматично нормальні оцінки за умови використання великого масиву даних.

Для зручності інтерпретації ми наводимо експоненти β -коефіцієнтів, тобто $\phi = \exp(\beta)$, так звані ефекти акселерації, опустивши помилки та відповідні центилі Z-розподілу тестової статистики. Ми апробували кілька специфікацій моделі. В першій спрощеній (базовій) моделі ми оцінили лише фіксовані ефекти і опустили компоненту фрейлті. У другій моделі врахували гетерогенності пацієнтів і

лікарів через компоненту фрейлті. В третій моделі виділили окремо гетерогенність пацієнтів через компоненту фрейлті і гетерогенність лікуючих лікарів через стратифікацію функції ризику. Таким чином, найбільше «очищення» ефектів, а отже тестування гіпотези, досягалось в найбільш структурованій третій моделі.

Перша модель має параметр шкалювання розподілу Вейбулла (Scale) $\theta = 0,378$, який є високосуттєвим ($p < 0,0001$), що вказує на існування суттєвої індивідуальної варіації тривалості перебування у стаціонарі від пацієнта до пацієнта. Оцінювання здійснювали методом парціальної правдоподібності (PML). Для отримання оцінок було використано сім ітерацій алгоритму Ньютон-Рафсона. Інформаційні характеристики першої моделі свідчать про гарну детермінацію тривалості перебування у стаціонарі базовою моделлю (табл. 1), зокрема приріст функції правдоподібності при порівнянні нульової моделі (включено лише середню очікувану трива-

Таблиця 1. Інформаційні характеристики трьох специфікацій моделі акселерації тривалості перебування у стаціонарі

Інформаційні характеристики	Модель		
	перша	друга	третя
Метод оцінювання параметрів	PML	PL	PL
N ітерацій Ньютон-Рафсона	7	124	223
N зовнішніх ітерацій	-0	10	10
Loglikelihood (повна модель)	-8171,1	-4168,9	-3895,0
Loglikelihood (лише константа)	-8486,1	-8486,1	-8431,9
χ^2 (df)	315 (56) *	4317,2 (2095)*	4536,9 (2144)
Фрейлті (гамма): χ^2 (df)		99905 (2039)*	154000 (2088)*
Дисперсія		0,616	0,791
Ефект стратифікації: Параметр шкалювання θ	0,378	0,0916	0,0701 0,065 0 0,1042 0,068 6 0,0288 0,093 7 0,0481 0,064 5
LR		8004*	(№1) 8552* (№2) 548*

Примітка. * Позначені тестові статистики з $p < 0,0001$.

лість через константу) з повною склав 315, що за 56 ступенями свободи має праву площу розподілу $\chi^2(56)$, меншу 0,00001 ($p < 0,0001$).

Друга модель має значно кращі за першу інформаційні характеристики. Для оцінки використані внутрішні (124) і зовнішні (10) ітерації. Для оптимізації задіяний метод штрафної правдоподібності (PL), який на внутрішніх ітераціях оптимізує вектор оцінок β , тоді як на зовнішніх «профілює» параметри фрейлті. Спостерігається набагато більший приріст функції правдоподібності при порівнянні нульової моделі з повною, $\chi^2(2095) = 4317$ з $p < 0,0001$.

Новими термінами таблиці є присутність фрейлті з дисперсією 0,616. Фрейлті компонента високо достовірна, $\chi^2(2039) = 99905$ з $p < 0,0001$, вона власне і обумовлює значний приріст інформативності. Проте для вивірної статистичної оцінки виправданості ускладнення моделі включенням фрейлті є тест співвідношення правдоподібностей (*likelihood ratio*, LR). Справа у тому, що класичний тест χ^2 не коректний для співставлення моделей, тому що перша модель не є «гніздовою» щодо мікст-моделі другої. Насправді нульовий розподіл тестової статистики не є звичайним $\chi^2(1)$, а є 50 : 50 гіперпозицією $\chi^2(0)$ з нульовою точкою маси і $\chi^2(1)$, тобто тест є граничним (*boundary test*). Отримане значення LR-тесту (8004) є високодостовірним, тобто вказує на достовірно кращі описові властивості другої моделі порівняно з першою. Параметр шкалювання значно зменшився (до 0,0916), завдячуючи індивідуальним варіаціям перебування у стаціонарі фрейлті.

Третя модель ще більше структурує модель, бо виокремлює гетерогенності пацієнтів у фрейлті компонента, а гетерогенності лікуючих лікарів – у набір параметрів шкалювання гамма-розподілу (ефект стратифікації). Спостерігається ще більший приріст функції правдоподібності при порівнянні нульової

моделі з повною, $\chi^2(2144) = 4537$ з $p < 0,0001$. Цікаво, що дисперсія індивідуальних значень фрейлті зросла порівняно з другою моделлю до 0,791, можливо, через порушення стійких змичок «пацієнт–лікар», тобто відсутність рандомізації розподілу пацієнтів по лікарях. Достовірність дисперсії фрейлті навіть збільшилася, $\chi^2(2088) = 154000$ з $p < 0,0001$. Параметр шкалювання тепер представлений зваженою сумою параметрів шкалювання по восьми стратах, утворених схожими «уподобаннями» лікарів. Отримане значення LR-тесту (8552) співставлення з такими першою моделі є високодостовірним, тобто вказує на достовірно кращі описові властивості третьою моделі порівняно з першою. Порівняння з другою моделлю дає високодостовірне значення LR-тесту 548 всього на сімох ступенях свободи (сім додаткових параметрів шкалювання).

Константа показує базову очікувану тривалість перебування у стаціонарі за базовими значеннями факторів, за які приймалися початкові градації факторів, що сприяли ранньому виписуванню пацієнтів. Значення базової очікуваної тривалості перебування у стаціонарі співпадали за різними специфікаціями і досягали 7 днів. За результатами всіх специфікацій очікувана тривалість перебування в терапевтичних відділеннях була меншою на 20 % за таку в спеціалізованих відділеннях після вирівнювання на гетерогенності пацієнтів і лікарів з $p = 0,021$ (третя модель), табл. 2.

Обговорення результатів. Методом соціологічного дослідження було зібрано інформацію про порядок епізоду госпіталізації за основним захворюванням. Переважна більшість респондентів вказали на первинність епізоду, а саме 1355 осіб, тобто 50,56 %. Про другий епізод заявило 807 осіб (30,11 %), про третій – 437 (16,31 %), четвертий – 21 (0,78 %). Ми врахували цю змінну як «прокси» для

Таблиця 2. Розподіл випадків госпіталізації у терапевтичне відділення за роками дослідження (стратами)

Спосіб утворення страт	Рік	Кількість у вибірці	Кількість всього
Рандомізований відбір Суцільний масив	2008	71	876
	2009	1042	1042
	2010	1066	1066
	2011*	489	1185
	2012 [#] (січень)	12	

Примітка. * Випадки госпіталізації в терапевтичне відділення № 1; [#] включені закінчені випадки стаціонарного лікування.

оцінки стажу захворювання, з приводу якого здійснювалась госпіталізація.

Важливими предикторами тривалості лікування є вік пацієнта і важкість стану на момент госпіталізації. Включення цих змінних до моделі дозволяє як перевірити змістовність даних, так і очистити тестування основної гіпотези від можливих зміщень внаслідок змішування. Оскільки самі предиктори гіпотетично корельовані (особи старшого віку мають важчий стан при госпіталізації), ми верифікували наявність закономірності на зібраних даних шляхом крос-класифікації. Логічне припущення підтверджується даними, а саме тестова статистика хі-квадрат на 12 ступенях свободи продемонструвала високу достовірність ($p < 0,0001$) прямого зв'язку. Видно, що легкий стан був у 13,25 % осіб віком до 30 років, тоді як серед осіб старше 70 – лише у 1,42 %. Склад пацієнтів у вікових групах свідчить про переважання госпіталізованих у віці старше 50 років. Особи старше 70 років склали 26,27 %, тобто кожний четвертий. Щодо важкості стану на момент госпіталізації, переважали особи з середнім (60,41 %) і важким (35,22 %) станами.

Іншим фактором, який визначає термін перебування в стаціонарі, є стан пацієнта на момент виписування, оскільки виписують, як правило, лише при досягненні легкого чи середнього стану важкості. Рух по станах важкості представлений перехресною класифікацією пацієнтів за важкістю стану на моменти виписування і госпіталізації. Очевидно, простежується достовірне полегшення стану протягом перебування в стаціонарі, $\chi^2(9) = 507,5$; $p < 0,0001$. Тоді як на момент госпіталізації переважали пацієнти з середнім станом важкості (60,4 %), то на момент виписування переважну більшість склали пацієнти з легким станом (52,1 %).

Оскільки залежною змінною гіпотези є тривалість перебування в стаціонарі, ми дослідили закономірності розподілу змінної для окремих груп пацієнтів. Найбільш важливими для гіпотези є групи за роком госпіталізації, профілем відділень (терапевтичне, спеціалізовані), первинністю випадку госпіталізації, посадою лікуючого лікаря (завідувач відділення чи лікар-ординатор).

Так, за роки спостереження середня тривалість перебування в стаціонарі невпинно зменшувалась від 17,1 у 2008 р. до 12,6 у 2011. Причому зменшення відбувалось і в 2011 р.,

що наочно вступає в протиріччя з економічною теорією поведінки лікаря стаціонара в умовах зменшення кількості госпіталізацій. Звичайно, це лише описативна порівняльна оцінка, яка не ґрунтується на парціальних ефектах і не враховує відмінностей складу пацієнтів і лікарів.

Середня тривалість перебування в стаціонарі на пів дня перевищувала таку в спеціалізованих закладах. Для перевірки основної гіпотези критично важливим є ефект кардинальнішої зміни клінічної практики лікарів терапевтичних відділень порівняно з лікарями спеціалізованих як відгук на приріст щорічних госпіталізацій впродовж років спостереження. Для цього необхідно виділення вставних когорт відділень по роках госпіталізації.

При первинній госпіталізації (73,17 % випадків) середня тривалість перебування в стаціонарі була на 1,4 дня меншою (12,7 проти 14,1). Це важлива різниця, яка може свідчити про те, що ряд госпіталізованих осіб виписані передчасно, будучи недолікованими. Проте для такого твердження потрібен більш глибокий аналіз, сутність і результати якого викладені нижче.

Розширення гіпотези передбачає включення груп пацієнтів за соціальним станом. Адже, якщо лікар реагує на економічні стимули, зміна його поведінки може різнитися в залежності від соціального стану пацієнта. Наприклад, непрацюючі більш зацікавлені в продовженні терміну лікування, і резерв продовження перебування в стаціонарі більший. Проте якщо маргінальна вигода лікаря включає розмір подяки пацієнта, то, звичайно, попередній ефект компенсується через зацікавленість лікаря в продовженні лікування саме працюючого пацієнта, як більш матеріально спроможного.

Отже, пацієнти пенсіонери та інваліди мали довші терміни перебування у стаціонарі, що, можливо, пояснюється їх віком, важкістю стану, більшим коморбідним навантаженням, більш резистентною динамікою стану впродовж лікування. Здавалось б, ситуацію дещо прояснить порівняння соціального складу пацієнтів, які лікувалися завідувачем відділення і лікарем-ординатором, адже завідувач відділення має більшу можливість відбору хворих. Дані перехресної класифікації пацієнтів за соціальним станом і посадою лікуючого лікаря не підтримують «націленості» відбору пацієнта завідувачем від-

ділення з позицій матеріальної зацікавленості, бо більша питома вага працездатних пацієнтів збалансована більшою питомою вагою безробітних.

Інші змінні використовувались саме як важливі коваріанти для очищення тестування основної гіпотези і пов'язаних з нею ефектів від змішувальних ефектів, а також для валідації даних та моделі, зокрема перевірку на логічність парціальних ефектів моделі на цих змінних.

Простежується логічне продовження середньої тривалості у старших пацієнтів (у групі віком до 50 років 11,1 дня, у старших 13,7 дня). У розрізі груп за важкістю стану на момент госпіталізації (у легкому, середньому, важкому і дуже важкому стані було госпіталізовано відповідно 85 (3,17 %), 1619 (60,41 %), 944 (35,22 %) і 32 (1,19 %) пацієнтів) різниця в середніх термінах перебування не була такою очевидною, що спонукало нас включити також змінну «полегшення стану» в процесі перебування в стаціонарі, яка свідчить про виражену залежність середніх термінів лікування. Так, якщо стан полегшився від дуже важкого до легкого, середня тривалість складала всього 4,1 дня, що пояснюється розподілом – 10 % пацієнтів перебували лише день, тобто або помирали, або ж переводились у реанімаційні відділення. Ці випадки поодинокі (всього 7 пацієнтів) і потребують особливого аналізу поза рамками дослідження, тому що на їх тривалість лікар не впливає. У той же час у разі суттєвого покращення стану пацієнта (308 випадків; 11,49 %) очікуваний термін перебування в стаціонарі зменшувався до 11,9 дня. Випадки планової госпіталізації (1434 випадки, тобто 53,51 %) мали більшу тривалість (13,4 дня) порівняно з екстремими (12,4 дня). Пояснення дає розподіл, значно різноманітніший для екстремних випадків, куди увійшли і попередньо виділені випадки з тривалістю 1–4 дні, питома вага яких у складі екстремних складала 10 %. Звичайно, всі ці закономірності попередні і можуть бути навіть протилежно іншими при оцінці парціальних незмішаних ефектів структурованою ієрархічною моделлю.

Також враховувалися сезонність госпіталізацій і розподіл по днях тижня, тому що доведено суттєву тижневу і річну моделі інтенсивності госпіталізацій [3]. Більш доречно, на наш погляд, розглядати ці розподіли як госпіталізацію за екстремими і плановими показами, що продемонстровано відповід-

ними гістограмами. Зокрема, чітко прослідковується річна модель госпіталізацій за екстремними показами з піковими значеннями інтенсивності в зимові місяці, особливо в січні, що, можливо, пов'язано із новорічними святами. Пік інтенсивності планових госпіталізацій, навпаки, припадає на травень–червень, що можна пояснити як сезонністю загострень, так і більшим вільним від господарства та роботи часом. Нами не виявлені якісь суттєві розбіжності у тижневих моделях інтенсивності госпіталізацій за екстремними і плановими показами. Випадки госпіталізацій досить рівномірно розподілені по днях тижня з деяким переважанням в робочі дні з невеликим піком у середині робочого тижня.

Зокрема, суттєвим виявився ефект фактора «Порядок госпіталізації», причому суттєвість простежена за всіма специфікаціями з фактично однаковим розміром ефекту $\phi=1,021$. А саме чим вищий порядок госпіталізації, тим більша очікувана тривалість перебування, тобто кожна наступна госпіталізація додає 2 % тривалості перебування у стаціонарі.

Ми описали двохстанову транзиторну модель, яка дозволяє ідентифікувати і оцінити вплив змін конкурентного середовища на два наслідки: інтенсивність (вірогідність) виписування із стаціонара і повторну госпіталізацію до того ж відділення і з приводу того ж захворювання. Ці два наслідки також можна виразити як відповідну тривалість перебування в стаціонарі і поза стаціонаром у період між повторними госпіталізаціями. Наш підхід розширює модель, розроблену Fortin, Lacroix, and Drolet [12] за рахунок включення кількох експериментальних і контрольних когорт пацієнтів.

Ми передбачили два можливих стани для пацієнта: 1) стаціонарний період лікування ($p=1$) і 2) період між госпіталізаціями ($p=2$). Важливими для фрейму є два моменти. По-перше, ми імплементували модель конкурентного ризику (competing risks model) з кількома маршрутами стаціонарного пацієнта. Зважаючи на ситуацію і механізм збору даних, ми розглядали лише два взаємовиключні маршрути: а) летальний наслідок в стаціонарі та б) виписаний (перехід в стан $p=2$). За малої кількості госпітальних летальних випадків (всього 7 на масив дослідження) доцільно летальні госпітальні випадки інкорпорувати в модель через праве цензурування. Другий момент стосується конку-

руючих ризиків стану – «період між госпіталізаціями». Конкуруючими маршрутами були: а) повторна госпіталізація до того ж відділення і з приводу того ж захворювання та б) повторна госпіталізація до іншого відділення і з приводу іншого захворювання.

Ми імплементували гнучку мікст-модель пропорційного ризику, оснований на підході В. Мейера (1990). Модель безперервна в часі, проте інтервально-дискретна з величиною інтервалу один день (дата госпіталізації та виписки) та правим цензуруванням для станів між госпіталізаціями, які тривали на момент закінчення дослідження. Для станів у період госпіталізації праве цензурування застосовувалось лише для летальних госпітальних випадків (всього 7 випадків на масив дослідження).

Гіпотезу протестовано за трьома специфікаціями моделі. Перша (базова) включала лише фіксовані ефекти пацієнтів і лікарів і оцінювалась за класичним методом парціальної правдоподібності. Друга специфікація розширена за рахунок фрейлті компоненти, яка уособлювала безпосередньо неспостережені характеристики пацієнтів і лікарів. Третя являлась найбільш структурованою і виокремлювала гетерогенності пацієнтів у фрейлті компонента, а гетерогенності лікуючих лікарів у набір параметрів шкалювання гамма-розподілу (ефект стратифікації).

Висновки

За запропонованою теоретичною моделлю внаслідок росту конкуренції очікується зменшення кількості послуг, що надаються лікарем стаціонара, а також зменшення клінічних годин роботи. Відповідно лікар переключиться на виконання функцій, які сприяють підвищенню якості лікувального процесу завдяки збільшенню часу надання по-

слуги. Передбачається також пов'язане з названими ефектами збільшення середньої тривалості лікування.

З даних роботи відділень стаціонарів м. Вінниці протягом 1999–2012 рр. впливає, що кількість пацієнтів і кількість ліжкоднів на лікаря збільшились, тобто завантаження лікаря клінічними годинами зросло. Це загрожує падінням якості лікування.

Спостерігається прогресивне скорочення протягом років (спостереження поточним суцільним методом 2008–2012) очікуваної тривалості перебування у відділеннях в цілому, що особливо очевидно після вирівнювання на гетерогенності пацієнтів (друга і третя моделі). Очищене від гетерогенності лікарів тестування ще більше підтримує скорочення очікуваної тривалості лікування (третя модель). За останньою, очікувана тривалість в 2011 р. складала лише 65,5 % від такої в 2008 з $p=2,26 \cdot 10^{-60}$.

Інші ефекти і їх тестові статистики підтвердили валідність даних і аналітичного фрейму, а отже, і основного тесту, бо відображали уже відомі і змістовні ефекти клінічних факторів на середню тривалість лікування в стаціонарі.

Перспективність дослідження. Запропонована концепція дозволяє вивчати наслідки зміни мотивації лікаря на обсяг послуг і їх якість. З можливими поправками щодо конкретного втілення у формі моделі можна вивчати і зміни клінічних практик лікарів у негоспітальному середовищі, стаціонарозамісних видів надання медичної допомоги, обґрунтовувати моделі оплати праці, що вже використано зарубіжними фахівцями Канади й Австралії. Важливою практичною перспективою є дослідження поведінки лікаря в умовах обмеженої конкуренції за моделями страхової медицини.

Література

1. Діденко Л.О. Індукований попит на медичну допомогу в Україні: міф чи реальність? / Л.О. Діденко, А.В. Пірнікоза // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – К., 2012. – № 2/3. – С. 104–112.
2. Очередько О.М. Визначення індукованого медичним персоналом попиту на медичні послуги (на прикладі планових грижесічень): Методичні рекомендації / О.М. Очередько, Л.О. Діденко. – К., 2013. – С. 23.
3. Echevin D. Physician payment mechanisms. Hospital length of stay and risk of readmission: a natural experiment / D. Echevin, B. Fortin. – Mimeo, 2011.
4. Dranove D. Demand inducement and the physician-patient relationship / D. Dranove // Economic Inquiry. – 1988. – № 26 (2). – P. 281–298.
5. Evans R. Modeling the economic objectives of the physician / R. Evans // Health economics symposium, Proceedings of the First Canadian Conference 4–6 Sept., ed. by R. Fraser. Queen's University Industrial Relations Centre, Kingston (Ont.), 1974. – P. 33–46.

6. *Gaynor M.* Physician Incentives in Health Maintenance Organizations / M. Gaynor, J.B. Rebitzer, L.J. Taylor // J. Political Economy. – 2004. – № 112 (4). – P. 915–931.
7. Follan, Sherman, Goodman, Allen C., and Stano, Miron. The economic of Health and health care.- 4th ed. (Pearson Prentice Hall, 2004), 569 p.
8. *Fuchs V.R.* Economics and health care reform / V.R. Fuchs // Am. Economic Review. – 2006. – Vol. 86, № 1. – P. 1–24.
9. *Fortin B.* Compensation, incentives and the practice patterns of physicians: Theory and Evidence from Microdata / B. Fortin, N. Jacquemet, B. Shearer. – Mimeo, 2006.
10. *Noguchi Haruko.* Physician-induced demand for treatments for heart attack patients in Japan: Evidence from the Tokai Acute Myocardial Study (TAMIS) / Noguchi Haruko, Satoshi Shimizutani, Yuichiro Masuda // Economic and Social Research Institute Cabinet Office Tokyo, 2005. – Japan ESRI Discussion Paper Series No.147.
11. *Iizuka Toshiaki.* Experts' Agency Problems: Evidence from the Prescription Drug Market in Japan / Iizuka Toshiaki. – Vanderbilt University Working Paper, available at <http://www2.owen.vanderbilt.edu/Toshi.Iizuka/pdf/Experts.pdf> (accessed July 10, 2006).

И.В. Яремина

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНКУРЕНЦИИ НА СРОК ПРЕБЫВАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ НА ОСНОВЕ НАТУРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Используя резкие изменения в интенсивности нагрузок врачей стационарных отделений, которые только росли за период наблюдения, мы имели достаточное статистическое основание для проверки гипотезы об изменении клинической практики, обоснованной с позиций эконометрики. В случае действия теории маргинальной прибыли как мотивационной для врачей стационаров и ввиду возможности медицинского персонала манипулировать объемом услуг для максимизации маргинальной прибыли мы ожидаем уменьшения срока пребывания в стационаре пациентов как ответ на увеличение количества пациентов на врача. Это явление, обратное росту конкуренции, «заставляет» врача более тщательно организовывать лечебный процесс, а пациента больше «вкладывать», что поддерживает увеличение продолжительности пребывания больного в стационаре.

Ключевые слова: конкуренция за больного, стационарная помощь, поведение врача.

I.V. Yaremina

STUDY OF INFLUENCE OF COMPETITION IN DURATION HOSPITALIZATION BASED FIELD EXPERIMENTS

Using a sharp change in the intensity of loads doctors inpatient units, which only grew during the observation period, we had sufficient statistical basis for testing the hypothesis of change in clinical practice, justified from the standpoint of econometrics. In the case of action theory of marginal profit as a motivation for doctors and hospitals because of the possibility of medical personnel to manipulate the volume of services to maximize the marginal profit, we expect to reduce the length of stay in hospital patients as a response to the increasing number of patients on the doctor. This phenomenon is opposite to increased competition, which «makes» the doctor for a more thorough organization of the treatment process and more «contribution» of a patient support an increase in the length of hospital stay.

Key words: competition for patient, hospital care, physician behavior.

Поступила 23.02.15

ПІТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

УДК 378.147.091.32

Т.И. Ермоленко

Харьковский национальный медицинский университет

МЕТОДИКА ПОДГОТОВКИ И ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕКЦИИ КАК ОДНОЙ ИЗ ВЕДУЩИХ ФОРМ ОБУЧЕНИЯ

В работе рассмотрены методологические подходы к подготовке и проведению лекций со студентами. Охарактеризованы три основные педагогические функции лекции: методика подготовки текста лекции, методы активации внимания и восприятия информации студентами в учебном процессе.

Ключевые слова: лекционный курс, учебный план, демонстрационный материал, управление аудиторией.

В настоящее время с развитием компьютерных технологий в учебный процесс все шире внедряется дистанционная форма обучения, компьютерное тестирование и все меньше учебного времени отводится традиционным лекциям.

Лекция – систематическое, последовательное, монологическое устное изложение преподавателем учебного материала теоретического характера. Лекция является одной из ведущих форм обучения студентов, так как с нее начинается изучение новой дисциплины, новой темы, и только после этого проводятся практические, лабораторные занятия. Непосредственный контакт и взаимодействие с аудиторией является главным элементом в работе преподавателя. Для проведения лекции преподаватель проводит большую подготовительную работу, затрачивая много труда. Надежда на вдохновение, которое заменит подготовленность, ведет к провалу в педагогическом процессе. К каждой лекции следует готовиться, хотя бы она проводилась и не впервые. Известный юрист А. Ф. Кони, говорил, что лекция – это 98 % потения и 2 % вдохновения, поэтому без «потения» нельзя обойтись, так как в каждой встрече с аудиторией всегда есть место неожиданному. Американский психолог Ричард Бэндлер заметил: «Люди, преподающие какой-либо предмет, могут быть очень компетентными в нем и многое знать в этой конкретной области.

© Т.И. Ермоленко, 2015

Однако они обычно очень мало знают о том, как они этому научились, и еще меньше – о том, как научить этому кого-то другого». Поэтому, как бы хорошо ни была подготовлена лекция, отработан текст, использованы наглядные демонстрационные пособия, но плохая ораторская техника и неумение управлять аудиторией снижают качество проведенного занятия. У начинающего преподавателя навыки произнесения речи и управления аудиторией в неразрывном единстве с содержанием занятия еще не выработаны, поэтому он должен руководствоваться методическими рекомендациями в подготовке и проведении лекции для совершенствования мастерства преподавания.

Подготовка лекции непосредственно начинается с разработки преподавателем структуры рабочего лекционного курса по конкретной дисциплине. Учебный план и рабочая программа служат основой разработки лекционного курса.

Для лекции присущи три основные педагогические функции в учебном процессе: познавательная, развивающая, организующая.

Познавательная функция – это возможность средствами лекции обеспечить студентов основной научной информацией, необходимой им для профессиональной и дальнейшей научной деятельности. Развивающая функция заключается в непосредственном контакте студента с преподавателем, форми-

ровании у студентов мыслительной деятельности, обеспечивающей их как профессиональное, так и личностное развитие. Организующая функция – управление самостоятельной работой студентов как в процессе занятия, так и во внеаудиторное время.

Индивидуальность лектора и то, что он может постоянно совершенствовать содержание лекции благодаря собственным исследованиям, знакомству с актуальной литературой, научному общению коллег и т. д. делает лекцию незаменимой другим источником учебной информации, например учебником, который с эффектом «запаздывания» подает информацию в учебном процессе. И к тому же лекция, в отличие от учебника, позволяет непосредственно общаться с лектором, представляет разные точки зрения, дает возможность повторения того, что нужно студентам и преподавателю, способствует установлению живой связи с изучаемой дисциплиной.

Как правило, строгой классификации лекций нет, главное, чтобы лекция отвечала поставленным задачам. Вводная лекция, например, читается в начале курса с целью дать студентам общее представление о месте дисциплины в учебном процессе и роли в их будущей практической деятельности. Опытные преподаватели для установления интереса со стороны студентов начинают вводную лекцию с краткого рассказа об истории кафедры, ее научном потенциале, научной школе по данному направлению. Установочная лекция включает обзор основного материала предмета с использованием демонстрационного материала. Нередко установочными называют «фондовые» лекции, которые составляются преподавателями по всему курсу и передаются в фонд кафедры как базовый материал. Итоговая или заключительная лекция завершает изучение курса. При подготовке заключительной лекции желательно учесть пробелы в знании студентов, выявленные на практических занятиях и, как минимум, дать им установку на пути преодоления пробелов. Подводятся итоги изучения дисциплины, обсуждаются особенности зачета, модульного контроля по предмету.

Методика работы над лекцией предполагает следующие этапы:

- 1) отбор материала для лекции;
- 2) определение объема и содержания лекции;
- 3) выбор последовательности и логики изложения;

- 4) подбор иллюстративного материала;
- 5) выработка манеры чтения лекции.

Отбор материала определяется темой лекции. Лектору следует ознакомиться с содержанием темы в базовой учебной литературе, которой пользуются студенты, чтобы выяснить, какие аспекты темы хорошо изложены, какие устарели и требуют дополнений. Поэтому лектору необходимо ознакомиться с научными статьями в периодической литературе, авторитетными комментариями к научным исследованиям. Определение объема и содержания лекции – важный этап подготовки, так как обусловлен ограниченностью учебных часов, поэтому неправильно делают преподаватели, читая на лекциях весь предусмотренный программой материал в ущерб полноте изложения основного вопроса. Лекция должна содержать столько информации, сколько может быть усвоено студентами в отведенное время, для этого лекцию необходимо разгрузить от части материала, перенося его на самостоятельное изучение. При этом материал должен выноситься на экзамен. Принцип использования наглядных пособий в обучении основан на восприятии, 70–80 % всей информации человек получает за счет зрения и только 20–30 % – остальными органами чувств. Однако при использовании демонстрационного материала необходимо соблюдать общие правила. Большое количество его на лекции ведет к повышенному утомлению студентов, содержание лекции не следует подменять демонстрационным материалом, в каждый момент лекции необходимо демонстрировать тот наглядный материал, который иллюстрирует излагаемую информацию. Применение средств наглядности способствует поддержанию интереса к лекции, обеспечивает лучшее запоминание учебного материала студентами. Выработка индивидуальной манеры чтения лекций, безусловно, важный и в то же время длительный период в подготовке к лекционным занятиям. Первое правило – это никогда не следует читать текст лекции. Необходимо стремиться к ведению активного диалога с аудиторией, держать себя непринужденно, свободно, уверенно. По тому, какое место занимает лектор в аудитории при чтении лекции, уже можно многое сказать. Кафедра, будучи естественным и привычным атрибутом преподавателя, тем не менее отделяет его от студентов, привносит в его образ черты официальности, сковывает движения и жес-

ты лектора и уменьшает возможность воздействия на аудиторию. Желая достичь более тесного контакта со студентами, можно располагаться перед кафедрой или сбоку от нее. Некоторые преподаватели, которые свободно и уверенно владеют лекционным материалом и не боятся оторваться от текста лекции, предпочитают вести занятие, находясь на одинаковом уровне со студентами или среди слушателей. При этом они используют не только голосовые возможности, но и воздействуют на аудиторию всей своей физической сущностью. Основным средством передачи информации и воздействия на слушателей остается все-таки речь, владение голосом во всей совокупности его качеств и возможностей является важнейшим качеством хорошего преподавателя. Выразительность и успех лекции обеспечиваются богатством интонации, то есть совокупностью мелодичности голоса, пауз и тембра речи. Монотонная речь обязательно вызывает скуку и резко понижает внимание и интерес. При слишком быстрой речи восприятие ухудшается, количество передаваемой информации повышает пропускную способность человеческой психики, и занятие проходит впустую. Вялая речь характерна для флегматичных людей, неуверенная речь характерна для преподавателей, не имеющих ясного представления о теме своего выступления. Использование пауз лектором помогает сосредоточить внимание студентов и подчеркнуть важный момент лекции. Так же в лекции могут быть «поисковые» паузы, когда преподаватель подыскивает нужные слова, выражения, однако злоупотреблять паузами не стоит, ибо от этого речь становится отрывистой. И наконец, дикция играет немаловажную роль в успешном усвоении информации слушателями. Дикция – это ясное и четкое произношение звуков, слогов. При хорошей дикции студенты слушают преподавателя без труда и напряжения, и все усилия направлены на то, чтобы следить за мыслью лектора. Безусловно, речь преподавателя должна быть свободна от слов-«паразитов».

Важным моментом является устранение зрительного контакта с аудиторией. Этого можно достичь, если во время проведения

Литература

1. Берденникова Н.Г. Организационно-методическое обеспечение учебного процесса в вузе: Учеб.-метод. пособие / Н.Г. Берденникова, В.И. Меденцев. – СПб., 2006. – 117 с.

лекции переводить взор от одной части аудитории к другой, от передних рядов к задним. Таким образом создается эмоциональное воздействие личности на аудиторию.

Бывает и так, что на заключительном этапе хорошо проведенной лекции преподаватель теряет контроль над уставшей аудиторией. Студенты, чувствуя, что занятие подходит к концу, начинают отвлекаться, смотреть на часы, переговариваться. Такой скромный финал может испортить впечатление даже от хорошей лекции, тогда как удачное завершение лекции способно сгладить промахи преподавателя. Заключительные слова лектора должны нести сконцентрированную информацию, в которой заключается итог всей лекции. Логическое завершение лекции помогает закрепить сказанное. Преподаватель должен продумать завершающую часть лекции, приберечь интересный материал, который бы подготовил студентов к восприятию логической концовки темы лекции.

И что немало важно, известно, что студенты хорошо информированы о лекторе, еще не приступившем к чтению своего курса, и у аудитории уже складывается определенное отношение, определяющее успех или неуспех преподавателя. Аудитория оценивает лектора по его профессиональному мастерству, по его знаниям, по его вкладу в науку. У студентов распространено мнение, что в ответах на вопросы наиболее отчетливо проявляется эрудиция преподавателя. Лектор должен думать о своем имидже, оказывающем влияние на слушателей, формирующем стиль общения и уменьшающем пассивность аудитории. Преподавателю необходимо с самого начала очертить перед студентами уровень своих требований к ним в совместной учебной деятельности. Однако малейшая бестактность может привести к потере контакта с аудиторией. Научить людей чему-либо можно при условии сохранения с ними хороших отношений.

Таким образом, лекционное преподавание закладывает основы научных знаний, подводит теоретическую базу под изучаемую дисциплину, указывает студентам направления их работы по всем остальным формам учебных занятий.

2. *Бойко В.В.* Диалог лектора со слушателями: Психологические аспекты / В.В. Бойко. – Л.: Знание, 1987. – 156 с.
3. *Вербицкий А.А.* Активное обучение в высшей школе: Контекстный подход / А.А. Вербицкий. – М.: Высш. шк., 1991. – 214 с.
4. *Козаржевский А.Ч.* Мастерство устной речи лектора / А.Ч. Козаржевский. – М.: МГУ, 1983. – 45 с.
5. *Кузнецов И.Н.* Риторика или ораторское искусство: Учеб. пособие для студентов вузов / И.Н. Кузнецов. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2004. – 431 с.
6. *Львов М.Р.* Риторика. Культура речи : Учеб. пособие для вузов / М.Р. Львов. – М.: Изд. Центр «Академия», 2003. – 272 с.
7. *Мезенцев Г.В.* Методика проведения семинара-диспута в финансово-экономическом вузе. [Электронный ресурс]. URL: <http://human.snauka.ru/2013/12/5227>
8. *Новиков А.М.* Методология образования / А.М. Новиков. – М.: Эгвес, 2002. – 320 с.
9. *Основы педагогического мастерства.* – К. : Наук. думка, 1987. – 326 с.
10. *Основы педагогики и психологии высшей школы / под ред. А.В. Петровского.* – М. : Высш. шк., 1986. – 340 с.
11. *Педагогика и психология высшей школы: Учеб. пособие / под. ред. М.В. Буланова-Топоркова.* – Ростов н/Д: Феникс, 2002. – 544 с.
12. *Пономарьова Г.Ф.* Вища освіта і Болонський процес: Підручник / Г.Ф. Пономарьова, А.А. Харківська, О.О. Бабакіна. – Харків: ХГПІ, 2011. – 304 с.
13. *Талызина Н.Ф.* Методика составления обучающих программ / Н.Ф. Талызина. – М.: Просвещение, 1980. – 47 с.
14. *Трофимов А.В.* Подготовка и проведение лекции: Метод. рекомендации. А.В. Трофимов, Ю.П. Груненок. – Домодедово : ВИПК МВД России, 2004. – 23 с.
15. *Фокин Ю.Г.* Преподавание и воспитание в высшей школе: Методология, цели и содержание, творчество : Учеб. пособие для студентов вузов / Ю.Г. Фокин. – М.: Изд. центр «Академия», 2002. – 224 с.
16. *Штокман И.Г.* Вузовская лекция: Учеб.-метод. пособие / И.Г. Штокман. – К.: Высш. шк., 1981. – 150 с.

Т.І. Єрмоленко

МЕТОДИКА ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЛЕКЦІЙ ЯК ОДНІЄ З ПРОВІДНИХ ФОРМ НАВЧАННЯ

Розглянуто методологічні підходи до підготовки та проведення лекцій зі студентами. Охарактеризовані три основні педагогічні функції лекції: методика підготовки тексту лекції, методи активації уваги і сприйняття інформації студентами в навчальному процесі.

Ключові слова: лекційний курс, навчальний план, демонстраційний матеріал, управління аудиторією.

Т.І. Yermolenko

METHODS OF PREPARATION AND LECTURES CONDUCTION AS A LEADING FORMS OF TEACHING

In the work it discusses the methodological approaches in the preparation and lectures conduction with a students. It is characterized three main pedagogical features of lectures, technique of lecture text preparation, methods of activation attention and perception of information by students in the learning process.

Key words: lectures, syllabus, sample material, management audience.

Поступила 07.04.15

УДК 378.147+614.253.4

І.В. Шлімкевич

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ВИКЛАДАННІ ПРЕДМЕТУ ПЕДІАТРІЯ

Проведено аналіз ефективності впровадження основних положень кредитно-модульної системи. Відмічено ряд позитивних і негативних моментів у навчанні на клінічних кафедрах за новою системою за результатами проведеного опитування викладачів кафедр педіатричного профілю та студентів IV курсу медичного факультету.

Ключові слова: кредитно-модульна система, студент, педіатрія.

Актуальним завданням сучасної медичної освіти є підвищення якості підготовки висококваліфікованих спеціалістів в аспекті майбутньої практичної діяльності [1, 2]. Це потребує модернізації освітньої діяльності.

Працівниками кафедри розроблено роботу програму з педіатрії для студентів IV курсу медичного факультету відповідно до «Навчального плану підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня “спеціаліст” кваліфікації “лікар” у ВНЗ III–IV рівнів акредитації МОЗ України» на основі типової програми. Навчальна програма дисципліни педіатрія передбачає наступні основні форми організації учбового процесу: лекції, практичні заняття, консультації, самостійні заняття. Працівниками кафедри розроблений комплекс методичних рекомендацій для студентів з підготовки до теми заняття з вказівкою обов'язкової літератури, яким можна скористатися через мережу Інтернет на сайті університету.

Побудова практичного заняття викладачами здійснюється за наступною схемою: тестовий контроль початкового рівня знань студента протягом 10–15 хв, самостійна робота студента біля ліжка хворого 40–60 хв, обхід разом з викладачем оглянутих дітей 40–50 хв, контроль кінцевого рівня знань за допомогою опитування і вирішення ситуаційних задач за темою заняття протягом 40–60 хв. Вагома частка при викладанні дисципліни педіатрія на нашій кафедрі відводиться практичній роботі біля ліжка хворого, що включає збір анамнезу, огляд хворої дитини, складання плану обстеження, інтерпре-

тацію даних лабораторних і інструментальних досліджень, проведення диференціальної діагностики, встановлення клінічного діагнозу, визначення терапевтичної тактики, призначення лікувального харчування, надання екстреної медичної допомоги, ведення медичної документації.

Матеріал і методи. Оцінювання засвоєння тем, які виносяться лише на самостійну роботу і не входять до тем аудиторних навчальних занять, контролюється під час підсумкового модульного контролю. Засобами контролю є тестові завдання, клінічні ситуаційні задачі, індивідуальне опитування. Оцінювання рівня знань студентів з дисципліни проводиться за бальною системою. Максимальна кількість балів при засвоєнні теми практичного заняття становить 6 балів, мінімальна позитивна оцінка – 3 бали. Оцінювання самостійної роботи студентів з підготовки до аудиторних практичних занять здійснюється під час поточного контролю теми на відповідному аудиторному занятті. Максимальна кількість балів, яку може набрати студент при вивченні модуля, дорівнює 120. Мінімальна кількість балів, яку може набрати студент при вивченні модуля, – 57 балів. Бали за індивідуальну роботу додаються до суми балів, набраних студентом за поточну навчальну діяльність. Студент може набрати за індивідуальну роботу максимум 6 балів. Кількість балів за написання історії хвороби – від 0 до 6 балів, за захист – теж від 0 до 6 балів.

Уся тематика практичних занять з педіатрії, що проводяться згідно з робочою про-

© І.В. Шлімкевич, 2015

грамою на IV курсі, охоплюється змістовим модулем № 1 на тему «Найбільш поширені соматичні захворювання у дітей». Важливим етапом оцінки рівня знань студента є підсумковий модульний контроль (ПМК), який включає контроль теоретичної підготовки студентів і оцінювання практичних навичок в конкретній клінічній ситуації. ПМК проводиться на останньому практичному занятті весняного семестру. Максимальний бал, який може отримати студент у результаті здачі ПМК, складає 80. Сума балів за модуль – 200.

З метою оцінки перших результатів щодо ефективності викладання й вивчення предмету в рамках нової системи навчання нами було проведено опитування викладачів, які працюють на кафедрах педіатричного профілю, та студентів IV курсу медичного факультету та медичного факультету за спеціальністю «Педіатрія». Всього в опитуванні приймали участь 25 викладачів і 260 студентів.

Результати та їх обговорення. Результати опитування показали, що перевагами кредитно-модульної системи навчання викладачі вважають: різноманітність форм аудиторної і самостійної роботи студентів – 21 (84,0 %), забезпечення підвищення мотивації студентів до навчання протягом усього періоду підготовки – 19 (76,0 %), збільшення можливості об'єктивізації оцінки (використання більш широкої шкали оцінювання знань студентів) – 15 (60,0 %), можливість виявлення і розвиток творчих здібностей у студентів – 11 (44,0 %), можливість Perezархування навчальних дисциплін в університетах країн європейського простору – 6 (24,0 %), збільшення ролі студентського самоврядування – 13 (52,0 %), можливість використання комп'ютерних технологій і Інтернет-ресурсів та формування інтерактивних мереж в навчанні – 24 (96,0 %).

Однак, на думку викладачів, кредитно-модульна система має ряд недоліків у викладанні педіатрії, а саме неготовність студентів до переходу від пасивних до активних форм навчання – 18 (72,0 %), значний об'єм учбового часу витрачається на оцінку знань студента, що приводить до збільшення зайнятості викладачів – 24 (96,0 %), зменшення часу роботи біля ліжка хворого в межах практичного заняття – 19 (76,0 %), відсутність у студентів бажання покращувати свої знання із-за концентрації уваги на кількості одержаних балів – 17 (68,0 %), зростання кількості

студентів, які працюють виключно для отримання необхідного мінімуму для допуску до модульного контролю – 16 (64,0 %), відсутня фактична можливість вільного вибору студентами предметів – 10 (40,0 %), відсутність єдиної уніфікованої бази тестових завдань – 12 (48,0 %), надто велика кількість студентів у клінічних групах – 24 (96,0 %).

Цікавими виявилися і результати опитування студентів. Так, всі опитані відповіли, що на IV курсі навчатися цікавіше (більше клінічних предметів – 230 (88,4 %), кращий стиль викладання – 110 (42,3 %), менше витрачається часу на підготовку до практичного заняття – 100 (38,4 %). Позитивними моментами навчання за Болонською системою студенти вважають наявність додаткової мотивації щодо підвищення рівня знань з предмету та покращення успішності шляхом перескладання отриманої незадовільної оцінки – 200 (76,9 %), можливість систематичного отримання індивідуальної фахової консультації з обраного предмету в позаурочний час – 178 (68,4 %), відсутність сесій – 240 (92,3 %), вища можливість самореалізації в рамках виконання індивідуальних творчих робіт – 114 (43,8 %), можливість вільного переміщення студентів у рамках європейського освітнього простору – 107 (41,1 %). Основними недоліками студенти вважають надмірне завантаження навчального процесу тестовим контролем на клінічних дисциплінах – 45 (17,3 %), недосконалість тестових завдань – 142 (54,6 %), зменшення тривалості роботи біля ліжка хворого в межах практичного заняття – 202 (77,6 %), зменшення можливості обговорення клінічних ситуацій в рамках практичного заняття – 149 (57,3 %), значний об'єм самостійної роботи – 102 (39,2 %), можливість довідатися про оцінку тільки в кінці семестру згідно з ранжувальною системою оцінювання, що значно збільшує серед них «боротьбу» за отриманий бал, а не за ґрунтовні знання – 178 (68,4 %). При цьому більшість студентів не бачать себе в майбутньому сімейними лікарями, тільки 22 (8,4 %) студенти медичного факультету хотіли б працювати педіатрами.

Висновки та пропозиції. Проведене опитування дозволяє стверджувати, що основними проблемними питаннями Болонської системи навчання на педіатричних кафедрах є те, що система навчання фактично перетворилася на систему контролю, яка має достатньо жорсткий характер, оскільки базу-

ється на 100%-вому відвідуванні занять та 100%-вому опитуванні. При цьому залишається значною питома вага використання тестів як системи опитування, що негативно

впливає на формування клінічного мислення, творчої уяви майбутніх лікарів та можливості моделювання тактики лікаря в конкретній клінічній ситуації.

Література

1. Завдання вищої медичної освіти в контексті реформування галузі / Р.О. Моїсеєнко, В.В. Вороненко, І.І. Фещенко та ін. // Ваше здоров'я. – 2011. – № 31. – С. 10–28.
2. Інтеграція навчального процесу – основа ефективності кредитно-модульної системи навчання / П.О. Неруш, О.Г. Родинський, О.В. Мозгунов та ін. // Медична освіта. – 2008. – № 4. – С. 16–17.
3. Медична освіта у світі та в Україні / Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерій, О.П. Волосовець та ін. – К., 2005. – 383 с.
4. Москаленко В.Ф. Медична освіта України та болонський процес: реальність та шляхи приєднання до європейського освітнього і наукового простору / В. Ф. Москаленко // Журнал АМН України – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 36–44.
5. Оптимізація навчального процесу у підготовці лікарів-інтернів-стоматологів. (Повідомлення 4) / С.В. Косенко, М.М. Рожко, З.Т. Костишин та ін. // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 117–118.
6. Суліма С. Невідкладні завдання системи вищої освіти на новому етапі Болонського процесу / С. Суліма // Вища шк. – 2010. – № 11. – С. 5–13.
7. Туркіна М.В. Сутність поняття самостійної навчально-пізнавальної діяльності студентів у психологічній та педагогічній літературі / М.В. Туркіна // Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. – 2011. – № 5 (216). – С. 110–114.

И.В. Шлимкевич

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ПРЕПОДАВАНИИ ПРЕДМЕТА ПЕДИАТРИИ

Проведен анализ эффективности внедрения основных положений кредитно-модульной системы. Отмечен ряд положительных и отрицательных моментов в обучении на клинических кафедрах по новой системе по результатам проведенного опроса преподавателей кафедр педиатрического профиля и студентов IV курса медицинского факультета.

Ключевые слова: кредитно-модульная система, студент, педиатрия.

I.V. Shlimkevych

ANALYSIS OF EFFICIENCY CREDIT SYSTEM IN THE TEACHING OF PEDIATRICS

The analysis of the effectiveness of implementation of the credit-modular system. It was noted several positive and negative aspects of learning in clinical departments under the new system based on the results of the survey departments of pediatric faculty profile and fourth year students of the medical faculty.

Key words: credit modular system, student, pediatrics.

Поступила 02.02.15

ЮВІЛЕЇ

ЖИТТЯ, ПРИСВЯЧЕНЕ ЛЮДЯМ**З нагоди 70-річчя доцента Кожина Михайла Івановича**

18 травня 2015 року виповнилося 70 років Кожину Михайлу Івановичу, доценту кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету, учню академіка Л.Т. Малої, кандидату медичних наук.

В 1963 р. після закінчення середньої школи Михайло Іванович одразу поступив на лікувальний факультет Харківського медичного інституту. Навчання приносить йому задоволення, особливо подобається творча діяльність у науковому гуртку. Товаришам з навчання імпонує відвертість, доброзичливість однокурсника, і його обирають старостою, парторгом курсу. Він все більше і більше усвідомлює, що медицина і наукова діяльність – це його покликання.

За розподілом у 1969 – 1971 рр. М.І. Кожин служив у лавах Радянської армії в Забайкальському воєнному окрузі на посаді старшого лікаря військової частини. Робота лікаря військової частини дала йому змогу ознайомитися з буднями медика, і це підкріпило його віру в правильність вибраного життєвого шляху.

Після мобілізації з лав армії Михайло Іванович працює лікарем реанімаційного відділення Харківської міської лікарні № 27, де зарекомендував себе ерудованою, доброзичливою, порядною та чуйною до хворих людиною.

На початку професійної діяльності доля звела М.І. Кожина, тоді ще юнака, з академіком Л.Т. Малою, і саме Любов Трохимівна стала для нього учителем на все життя, їй він завдячує своїми досягненнями та успіхами.

З 1972 по 1976 р. Михайло Іванович навчався в заочній аспірантурі по кардіології у ВКНЦ СРСП (м. Москва). З 1975 по 1987 р. – асистент кафедри госпітальної терапії лікувального факультету. Під керівництвом Любові Трохимівни Малої він проводить дослідження порушень серцевого ритму та провідності у хворих з гострим інфарктом міокарда, підсумком роботи стає захист кандидатської дисертації на тему «Некоторые метаболические аспекты электрической нестабильности сердца при инфаркте миокарда» (1978 р.).

М.І. Кожин продовжує свою дослідницьку діяльність, розширюється сфера його наукових інтересів. У 1987 р. він отримує наукове звання доцента кафедри госпітальної терапії. Він автор 187 наукових праць, у тому числі 17 раціоналізаторських пропозицій, 2 авторських посвідчень, співавтор 4 підручників для студентів медичних вузів та 3 навчальних посібників для студентів медичних вузів і лікарів-інтернів.

Доцент М.І. Кожин є відомим терапевтом-кардіологом, провідним спеціалістом з вивчення порушень серцевого ритму та провідності. Він постійно працює над удосконаленням викладацької та лекторської майстерності, багато працює з молодими асистентами, які прийшли на кафедру, керує роботою магістрів, клінічних ординаторів, аспірантів: вітчизняних і іноземців. Висока наукова ерудиція, глибоке знання предмета та добре володіння ним приваблюють до нього студентську молодь.

Робота Михайла Івановича проходить не тільки серед студентів, він завжди піклується про хворих. Він добра, душевна та чуйна людина, професіонал — лікар вищої категорії за фахом «Терапія», «Кардіологія», «Клінічна імунологія». Його робочі будні – це консультації в кардіо-

логічному та інших відділеннях КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ, це правильний вибір діагностичних підходів і тактики лікування, це участь у клінічних конференціях і обговореннях складних клінічних випадків. Для лікарів і студентів, що працюють поряд з ним, – це реальна можливість набути значного клінічного досвіду.

М.І. Кожин широко залучається до консультативної роботи в лікувально-профілактичних закладах міста і області, у тому числі в ургентному порядку через обласне відділення екстреної допомоги. Він володіє сучасними методами дослідження та лікування хворих. Здійснює аналіз роботи відділень стаціонара, експертну оцінку історій хвороби, надає методичну й практичну допомогу в плануванні та впровадженні нових засобів діагностики і лікування, освоєнні їх лікарями клініки, організує проведення науково-практичних, реферативних та патологоанатомічних конференцій. Приймає активну участь у науково-практичних конференціях, з'їздах і симпозиумах з доповідями, присвяченими сучасним засобам діагностики і лікування хворих терапевтичного профілю.

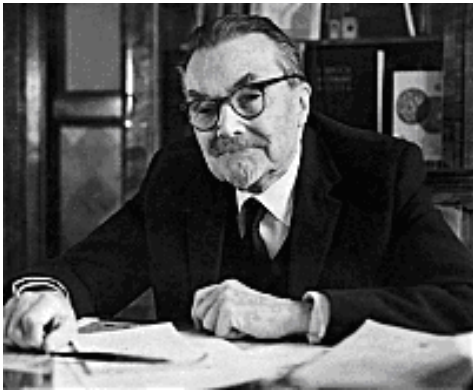
Нагороджений Почесною грамотою МОЗ України в 2001 та 2010 рр.

М.І. Кожин присвятив себе гуманній роботі лікаря. Повсякденна кропітка праця дала йому змогу стати плідним науковцем, талановитим наставником і вихователем. Свій 70-річний ювілей він зустрічає зі значними науковими та педагогічними досягненнями, повний сил та енергії, з великими планами на майбутнє.

Професорсько-викладацький склад кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ щиро вітає ювіляра та бажає йому міцного здоров'я, наснаги та подальших здобутків на благо медицини. Нових Вам, Михайло Івановичу, звершень і злетів, невичерпного творчого натхнення та довголіття на науково-освітній ниві України!

*Професорсько-викладацький склад
кафедри внутрішньої медицини № 2
і клінічної імунології та алергології ХНМУ*

ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ ПАЛЛАДІН (1885–1972)



Олександр Володимирович Палладін народився 29.08 (10.09)1885 р. у Москві в родині видатного ботаніка, фізіолога рослин, майбутнього академіка Російської Академії наук В. І. Палладіна. У 1909 р. закінчив природниче відділення фізико-математичного факультету Петербурзького університету, а у серпні 1916 р. вже була надрукована його перша монографія «Исследования над образованием и выделением креатина у животных». У наступному році він захистив її у Петроградському університеті як магістерську дисертацію і здобув ступінь магістра фізіології та порівняльної анатомії. Перші наукові роботи Олександр Володимирович виконав під керівництвом великих вітчизняних фізіологів І. П. Павлова та М.Е. Введенського.

Молодого вченого притягувала недостатньо вивчена наука про хімічні основи життя, про ті глибини фізико-хімічних процесів і механізмів, які лежать в основі фізіологічних функцій організму. В 1916 р. О.В. Палладін був обраний професором кафедри фізіології Новоалександрійського інституту сільського господарства та лісоводства, який знаходився у Харкові. З 1917 до 1921 р. читав лекції з основ біохімії у Харківському університеті. Найважчі наукові проблеми О.В. Палладін умів пояснити аудиторії так просто, що вони ставали зрозумілими та цікавими усім.

З 1921 р. О.В. Палладін завідує кафедрою фізіологічної хімії Харківського медичного інституту. Оригінальний курс лекцій з основ біологічної хімії він читав протягом 1921–1924 рр. Саме цей курс склав основу підручника «Физиологическая химия», що вийшов у 1924 р. і витримав 25 видань мовами братських країн (з 1938 р. має назву Учебник биологической химии). Підручник став найкращим навчальним посібником з біохімії для медиків і біологів і зіграв величезну роль у розповсюдженні наукових біохімічних знань.

У 1923 р. при кафедрі фізіологічної хімії була створена науково-дослідна кафедра біохімії. Перша робота О.В. Палладіна з біохімії нервової системи під назвою «Биохимия головного мозга и психохимия» була опублікована у 1922 р. на сторінках журналу «Наука в Украине».

У 1923 р. при кафедрі фізіологічної хімії була створена науково-дослідна кафедра біохімії. Перша робота О.В. Палладіна з біохімії нервової системи під назвою «Биохимия головного мозга и психохимия» була опублікована у 1922 р. на сторінках журналу «Наука в Украине».



З ініціативи та під керівництвом професора О. В. Палладіна у жовтні 1925 р. був заснований і 9 листопада офіційно відкритий Український біохімічний інститут (зараз Інститут біохімії

ім. О. В. Палладіна). Співробітники інституту продовжили вивчення біохімії харчування, вітамінів та авітамінозів, біохімії головного мозку, м'язової тканини, а саме обміну креатину.

У 1926 р. за видатні наукові дослідження Олександра Володимировича обирають членом-кореспондентом Всеукраїнської Академії Наук, присвоюють учений ступінь доктора біологічних наук. У цьому ж році під його редакцією виходить перший том «Наукових записок Українського біохімічного інституту», який став попередником «Украинского биохимического журнала».

Протягом 15 років (1916–1931) О. В. Палладін жив і працював у Харкові. Цей період його діяльності насичений багатогранною та плідною науковою, науково-організаційною, педагогічною та науково-популяризаторською роботою. Харківський період був найбільш плідним у науковій діяльності О.В. Палладіна. Саме тоді були закладені основні напрями біохімічних досліджень. Починає формуватися наукова школа О.В. Палладіна. Тут набули знання Г.Я. Городиська, А.М. Утевський, Д.Л. Фердман, С. І. Вінокуров. До складу академіків ВУАН 29 червня 1929 р. увійшов О. В. Палладін. За досягнення в галузі біохімії вітамінів та ряд фундаментальних робіт з питань біохімії О. В. Палладіну цього ж року було присуджено звання лауреата премії ім. В.І. Леніна.

Олександр Володимирович успішно представляв радянську науку за кордоном. Починаючи з 1926 р. він був учасником майже усіх міжнародних фізіологічних конгресів.



У 1934 р. з ініціативи О.В. Палладіна на біологічному факультеті Київського державного університету була організована кафедра біохімії, яку він очолював до 1954 р. Ще до переїзду Українського біохімічного інституту до Києва О.В. Палладін у 1930 р. став членом Президії Академії Наук УРСР. З 1934 до 1939 р. він працював секретарем Президії АН УРСР, з 1939 до 1946 – першим віце-президентом, а з 1946 до 1962 р. він – президент Академії Наук УРСР. У 1935 р. О.В. Палладіну було присвоєно почесне звання Заслужений діяч науки УРСР.

У 1942–1945 рр. вчений синтезував і впровадив у медичну практику вікасол (водорозчинний аналог вітаміну К) як препарат, що зупиняє кровотечу та прискорює загоювання ран. Вікасол зіграв дуже важливу роль у лікуванні поранених у роки Великої Вітчизняної війни. За великі наукові досягнення О.В. Палладіна у 1942 р. обирають дійсним членом АН СРСР.



О.В. Палладін до кінця життя продовжував плідно працювати. Монографія «Белки головного мозга и их обмен» вийшла ще за його життя. Ім'я О.В. Палладіна знаходиться в ряду видатних представників біохімічної науки нашого часу. Багатогранність наукових інтересів, яскравість таланту експериментатора характеризують діяльність цього великого вченого.

Ним опубліковано більше 400 робіт, серед них монографії, оглядові та науково-експериментальні статті, підручники, учбові посібники, науково-популярні книги та ін.

За 60 років творчої діяльності О.В. Палладін підготував 150 докторів і кандидатів наук. Нагороджений шістьма орденами ім. В.І. Леніна. Він був почесним членом чотирьох зарубіжних академій наук.

Помер видатний вчений-біохімік та суспільний діяч 6 грудня 1972 р. Похований на Байковому кладовищі у Києві. Його ім'ям названо один з проспектів столиці України. Інститут біохімії АН України, який він створив і яким керував 43 роки, носить його ім'я.

Література

1. Полякова Н.М. Александр Владимирович Палладин. Документы. Фотографии / Н.М. Полякова, Я.В. Белик, И.Н. Власенко. – К.: Наук. думка, 1985. – 168 с.
2. Белик Я.В. Александр Владимирович Палладин – основоположник советской нейрохимии / Я.В. Белик // Вопросы нейрохимии: Сб. научн. тр. – Л.: Наука, 1977. – С. 5–12.
3. Власенко І.М. Олександр Володимирович Палладін: Біограф. повість / І.М. Власенко. – К.: Молодь, 1982. – 192 с.
4. Утєвський А.М. Олександр Володимирович Палладін / А.М. Утєвський. – К.: Наук. думка, 1975. – 135 с.

Колектив кафедри біологічної хімії ХНМУ

ФОЛЬБОРТ ГЕОРГИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**К 130-летию со дня рождения**

Выдающийся советский физиолог, один из старейших учеников И.П. Павлова Георгий Владимирович Фольбо́рт родился 4 февраля 1885 г. в Петербурге. В 1903 г., после окончания немецкой школы Петра и Павла и одной из лучших в городе гимназий, он поступил в Военно-медицинскую академию. Увлеченный лекциями И.П. Павлова, заведовавшего в те годы кафедрой физиологии академии, Фольбо́рт уже со 2-го курса начал экспериментировать под руководством Ивана Петровича, а на 4-м опубликовал свою первую работу «Материалы к физиологии условных рефлексов» (1908 г.). В 1909 г. он с отличием окончил Академию и был оставлен при ней для усовершенствования по физиологии.

В апреле 1912 г. Г. В. Фольбо́рт защитил докторскую диссертацию «Тормозные условные рефлексы», явившуюся «новой страницей в разработке учения о деятельности коры больших полушарий. И. П. Павлов говорил, что исследование Фольбо́рта в физиологии учения об условных рефлексах начинается с собой «совершенно новый ряд фактов, он впервые в своих опытах выработал временную связь внешних агентов с процессом внутреннего торможения».

Последующие 14 лет деятельность Г. В. Фольбо́рта связана с кафедрой физиологии Военно-медицинской академии, вначале в качестве ассистента-прозектора, а затем старшего преподавателя и заместителя заведующего кафедрой И. П. Павлова. За эти годы Фольбо́рт перенял у великого учителя практическую целесообразность в выборе исследуемых проблем, широту подхода к их решению и анализу полученных фактов. Будучи бессменным ассистентом при таком требовательном лекторе, каким был Иван Петрович, Фольбо́рт приобрел также блестящий опыт экспериментатора и хирурга.

С 1916 по 1923 г. Фольбо́рт, кроме того, преподавал физиологию животных на Стебутовских высших женских сельскохозяйственных курсах, не теряя и в дальнейшем интереса к этому направлению (сотрудничество с Северо-Западной областной сельскохозяйственной опытной станцией, где он организовал Физиологическую лабораторию, работы Полтавского института свиноводства, Украинской сельскохозяйственной академии и др.). В 1923 г. он стал профессором Ленинградского государственного университета по курсу высшей нервной деятельности.

В 1926 г. на основании представления академика В. Я. Данилевского и рекомендации академика И. П. Павлова Совет Харьковского медицинского института выбрал Г. В. Фольбо́рта заведующим кафедрой нормальной физиологии. Фольбо́рт превратил кафедру в значительный научный центр, наладил преподавательскую работу, исходя из павловского принципа обучения «не рассказом, а показом».

За короткий период, с 1928 по 1934 г., Фольбо́рт организовал восемь физиологических лабораторий в научно-исследовательских институтах Харькова (институте труда, экспериментальной медицины, психоневрологическом, питания, рентгенорадиологическом, охраны материнства и детства, эндокринологии, биохимии), что позволило вести научную работу сразу в нескольких направлениях. Он интенсивно готовил молодые научные кадры в аспирантуре. Сложилась большая научная школа. Г. В. Фольбо́рт вскоре смог передать заведование лабораториями своим ученикам, оставив за собой общее научное руководство. Он принимал участие в работе XIII Международного конгресса в Бостоне, V Международного конгресса психологов в США, читал лекции в Рочестере и Балтиморе (США).

Во время Великой Отечественной войны, находясь с 1-м Харьковским медицинским институтом в г. Чкалове (Оренбург), Г. В. Фольбо́рт проводил консультации по вопросам авиационной медицины и физиологии в Военной академии командного и штурманского состава,

научную работу в госпиталях, создал в Чкалове научно-технический комитет помощи армии. В 1944 г. он получил благодарность от Военного совета Юго-Уральского военного округа.

В 1946 г. в связи с избранием заведующим кафедрой нормальной физиологии Киевского медицинского института и назначением заведующим отделом физиологии Института биохимии АН УССР Фольборг переехал в Киев, где продолжал научную и педагогическую деятельность вплоть до 1960 г.

Основной цикл работ Г. В. Фольборта, начатый в павловских лабораториях и широко продолженный в Харькове и Киеве, связан с процессами истощения и восстановления. Для изучения взаимоотношений этих процессов Г. В. Фольборг использовал оригинальный метод исследований деятельности слюнных желез в хронических опытах. Он говорил: «Физиология должна стремиться всюду, где только это возможно, заменить острые опыты хроническими, так как только хроническая форма опыта дает руководящую нить для оценки жизненного смысла наблюдаемых явлений». Такой подход позволил всесторонне изучить особенности секреторного процесса в период истощения, проследить за развитием процесса восстановления и установить определенные закономерности их взаимоотношений. Дальнейшая проверка на других органах и тканях, мышцах, почках, сердечно-сосудистой системе, а также на центральной нервной системе, вплоть до ее высших отделов – коры головного мозга, показала универсальность этих закономерностей, названных И. П. Павловым «правилами Фольборта». Полученные данные легли в основу решения ряда прикладных проблем физиологии и гигиены труда, физиологии спорта, клинической медицины. За труды по этой тематике Президиум Академии наук СССР в 1942 г. присудил Г. В. Фольборту премию им. И. П. Павлова.

Следующее направление исследований, вобравшее в себя вопросы предыдущего, связано с проблемами высшей нервной деятельности и было начато Фольборгом, как уже упоминалось, еще в студенческие годы. Установив, что условный раздражитель не только вызывает деятельность органа, но и определяет его физиологическое состояние – возбуждение, торможение и общую работоспособность, Фольборг занялся решением совершенно нового в то время вопроса о работоспособности центральных элементов дуги условного рефлекса. Своей задачей он считал «установить связь между процессами истощения и восстановления, а также установить понимание работоспособности как динамической величины, зависящей от равновесия этих процессов». Экспериментальные разработки этих проблем, блестяще выполненные Фольборгом и его сотрудниками, подтвердили предположение И. П. Павлова о необходимости баланса процессов истощения и восстановления для нормального осуществления высшей нервной деятельности и о могущих возникать патологических сдвигах при нарушении этого баланса. Было установлено влияние внутреннего торможения на динамику трофического процесса в нервных клетках как стимулятора процессов восстановления, возможность регуляции этого процесса при помощи фармакологических веществ, влияющих на баланс процессов возбуждения и торможения. На первой в истории науки конференции по борьбе с преждевременным старением в 1938 г. Г. В. Фольборг и его сотрудники показали, что в основе многих случаев возрастной патологии нервной деятельности лежит характерный для старения сдвиг: более выраженное развитие истощения и ослабление восстановительных процессов.

Большое теоретическое и практическое значение приобрели работы, посвященные проблеме пищеварения и вопросам внутренней секреции. Созданные Фольборгом принципиально новые методические подходы позволили ему значительно расширить представления о желчеобразовательной и желчевыводящей функциях печени и регуляции этих процессов. В результате проведенных им исследований по физиологии желудочных желез были получены ценные для клиники данные, некоторые из них послужили основой для развития определенных направлений советской диететики.

В течение многолетней творческой деятельности Г. В. Фольборг проявил себя как талантливый исследователь, прекрасный педагог и замечательный организатор и руководитель научных исследований. Сам он говорил: «Научные искания наполнили интересом и радостью всю мою жизнь». Под его редакцией вышел ряд тематических сборников, им опубликовано свыше 130 научных работ, многие из которых считаются классическими и легли в основу ряда новых направлений отечественной физиологии.

Г.В. Фольборт всегда приветствовал стремление молодежи посвятить себя научной деятельности. Им подготовлено 25 докторов и более 40 кандидатов наук, возглавивших кафедры и научно-исследовательские лаборатории в различных городах бывшего Советского Союза. Педагогическая и исследовательская деятельность Фольборта сочеталась с большой общественной работой: он принимал участие во многих всесоюзных и республиканских физиологических съездах и конференциях; участвовал в организации и бессменно избирался в правление Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов; являлся постоянным заместителем председателя Украинского общества физиологов, биохимиков и фармакологов; был ответственным редактором журнала «Вопросы физиологии», «Физиологического журнала» АН УССР и членом редколлегии многих других журналов.

Отлично владея иностранными языками, Г. В. Фольборт первый перевел в 1926 г. на немецкий язык книгу Павлова «Двадцатилетний опыт» и в 1929 г. с американским физиологом У. Х. Гейтомна – на английский язык.

Признанием научных заслуг Фольборта явилось избрание его членом-корреспондентом (1934), а затем (1951) академиком АН УССР, присуждение ему звания заслуженного деятеля науки и награждение орденом Ленина (1953).

Умер Фольборт 17 апреля 1960 г. в г. Киеве. Все свои силы и знания до последнего дня жизни он отдавал развитию физиологии.

Литература

1. *Путілін М.І.* Академік АН УССР Г.В. Фольборт / М.І. Путілін // *Фізіологічний журнал*. – 1975. – Т. XXI, № 1. – С. 3–8.

2. *Приходькова Е.К.* К 70-летию со дня рождения и 50-летию научной, педагогической и общественной деятельности заслуженного деятеля науки, действительного члена АН УССР, профессора Г. В. Фольборта / Е.К. Приходькова, Н.И. Путилин // *Физиология нервных процессов*. – К., 1955.