

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 611.136.9:611.146.7:611.839.35

Н.В. Жарова

Харьковский национальный медицинский университет

МАКРОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ НЕРВОВ ЯИЧНИКОВ ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

На материале 61 трупа женщин 21–55 лет макромикроскопическими методами изучены нервы яичников. Выявлены источники иннервации, установлена тесная взаимосвязь между всеми периаартериальными нервными сплетениями, которые расположены по ходу артерий и вен яичников и принимают участие в иннервации железы.

Ключевые слова: яичники, нервы, сосуды.

Актуальность вопроса изучения иннервации яичников обусловлена большим количеством оперативных вмешательств на этом органе. Важное теоретическое и практическое значение имеют данные о взаимосвязях кровеносных сосудов и нервов яичников, места наибольшей концентрации нервных ветвей. Новые данные об иннервации и кровоснабжении яичников важны для полного понимания этиологии и патогенеза различных гинекологических заболеваний, разработки новых методов профилактики и лечения заболеваний женской половой системы, при проведении различных видов оперативных вмешательств на этом органе [1–8].

Морфологическая связь между чревным и тазовым сплетениями, иннервирующими яичники, осуществляется через аортальное, верхнее и нижнее подчревные сплетения. Данные сплетения связаны между собой, а также с чревным и тазовым сплетениями посредством пре- и постганглионарных волокон нейробластов, которые расположены в этих сплетениях. Волокна симпатической части вегетативной нервной системы, иннервирующие половые органы, берут начало от аортального и чревного («солнечного») сплетений, направляются вниз и на уровне верхнего края 5-го поясничного позвонка образуют верхнее подчревное сплетение. От

него отходят волокна, образующие правое и левое нижние подчревные сплетения. Нервные волокна от этих сплетений идут к мощному маточно-влагалищному, или тазовому, сплетению [2, 9, 10].

В процессе развития плода с 32 недель до 40-й недели гестации отмечается возрастное изменение топографии чревного сплетения. Происходит смещение чревного сплетения в нисходящем направлении: у плодов 32–36 недель оно находится на уровне 12-го грудного позвонка, у плодов более 36 недель гестации — на уровне верхнего края 1-го поясничного позвонка [11].

Смещение чревного сплетения книзу в процессе онтогенеза не может не отразиться на его топографии и топографии нижележащих нервных сплетений у лиц зрелого возраста.

В последнее время опубликовано большое количество работ, посвященных физиологии яичников, однако отсутствуют сведения, касающиеся детального строения сосудов и нервов яичников в онтогенезе человека, топографии нервных сплетений. В изученной нами литературе нет единого мнения об основных и добавочных источниках иннервации яичников.

Целью данного исследования было изучение вариантов индивидуальной и возрастной анатомической изменчивости особен-

© Н.В. Жарова, 2010

ностей строения внеорганных нервов яичников женщин зрелого возраста с учетом соматотипа.

Материал и методы. Исследование проводилось на целых трупах 61 женщины в возрастной категории от 21 до 55 лет, умерших от заболеваний, не связанных с патологией половой системы. В данной работе были использованы макромикроскопические, морфометрические и соматометрические методы исследования.

Параллельно мы измеряли длину тела при помощи рейсшины и межгребневый размер таза женщины при помощи тазомера. Для определения соматотипа мы использовали классификацию пропорций тела по В.Н. Шевкуненко и А.И. Геселевичу (1926) [10, 12]: долихоморфный тип (узкосложенный — короткое туловище, узкие плечи и таз, длинные конечности); мезоморфный (среднесложенный — промежуточный); брахиморфный (широкосложенный — широкое удлиненное туловище, широкие плечи и таз, короткие конечности).

Определяли индекс таза по формуле $I = C/L \times 100$, где I — индекс таза; C — межгребневый диаметр, см; L — длина тела, см. Если индекс таза составляет менее 16,0 % — это узкий таз; если от 16,5 до 17,0 % — средний (нормальный); если более 17,5 % — широкий таз.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования мы определили, что 42 (68,85 %) женщины имели мезоморфный тип телосложения, 9 (22,95 %) — долихоморфный и 5 (8,2 %) — брахиморфный тип телосложения. В результате этого были получены данные, которые характеризуют варианты изменчивости нервных связей яичника в зависимости от соматотипа.

Нами были изучены место отхождения и распределение внеорганных нервов яичников женщин зрелого возраста.

На изученном нами материале чревое сплетение представлено ганглиозным массивом, состоящим из трех парных ганглиев: двух полулунных, двух верхних брыжеечных и двух почечных. Полулунные ганглии расположены по бокам от аорты, ниже места отхождения чревного ствола, медиальнее надпочечников, имеют полулунную форму и размером до 7–9 мм. Верхние брыжеечные ганглии расположены с обеих сторон верхней брыжеечной артерии у места отхождения ее от аорты, имеют неправильную звездчатую форму и меньший размер до 6 мм.

Почечные ганглии расположены горизонтально по почечным артериям. Аортально-почечные ганглии лежат в промежутке между почечной веной (спереди) и артерией (сзади), почечные и почечно-аортальные — соединяются между собой с помощью тончайших нервных волокон и формируют почечное сплетение.

Брюшное аортальное сплетение является продолжением верхнего брыжеечного сплетения, в ганглиях которого берут начало нервные волокна, переходящие в нервные сплетения в виде двух стволов, расположенных по обеим сторонам от аорты. Вдоль аортального сплетения между почечными и нижней брыжеечной артериями расположены семенные (половые) ганглии, имеющие связь с яичниковым сплетением.

Мы определили, что первый верхний ганглий располагается у места отхождения яичниковой артерии и связан с почечным сплетением нервными связями, имеет неправильную звездчатую форму, размером до 5 мм. Второй нижний ганглий располагается у места отхождения нижней брыжеечной артерии, чаще всего полулунной формы. От верхнего ганглия берет начало яичниковое сплетение, которое, сопровождая яичниковые артерии, спускается вниз параллельно аортальному сплетению. После того как яичниковая артерия перекрещивает мочеточник, она располагается латеральнее последнего. На этом уровне от яичникового сплетения отходят тонкие восходящие и нисходящие ветви к мочеточнику.

Под нижней брыжеечной артерией происходит слияние двух стволов аортального сплетения, располагаясь по передней поверхности аорты, они образуют верхнее подчревное сплетение на уровне верхнего края 4-го поясничного позвонка. Верхнее брыжеечное сплетение заканчивается на уровне мыса крестца большим подчревным ганглием звездчатой формы, размеры этого ганглия могут достигать 13 мм. Из нижнего брыжеечного и подчревного ганглиев образуется нижнее подчревное сплетение. Эти ганглии могут быть различной формы и количества.

У женщин с мезоморфным и брахиморфным типами телосложения данные нервные сплетения имеют рассыпной вид и представлены 2–4 ганглиями, чаще всего звездчатой формы. На 23 препаратах начало нижнего подчревного сплетения расположено на уровне верхнего края 5-го поясничного позвонка, на 38 препаратах — на уров-

не мыса крестца. Проанализировав эти данные в зависимости от формы таза и соматического типа женщин, мы определили, что у женщин с узким тазом более верхнее расположение сплетений, тогда как у женщин с нормальным и широким тазом — более низкое.

В ходе исследования мы определили, что поясничный и крестцовый отделы пограничного симпатического ствола принимают участие в образовании периферических ганглиев и нервных проводников, участвующих в иннервации внутренних половых органов. Пограничный ствол принимает участие в образовании нижнего подчревного и тазового сплетений.

Ветви тазового сплетения мы разделили на восходящие, нисходящие и передние. Восходящие ветви вступают в связь с вышележащими сплетениями, нисходящие ветви отделяются от заднего и внутреннего края пластинки тазового сплетения и образуют средние и нижние прямокишечные сплетения. Передние ветви тазового сплетения принимают участие в образовании маточно-влагалищного сплетения.

Изучив топографию сосудисто-нервных комплексов, мы отметили, что в верхнем отделе яичниковая артерия имеет медиальное или заднемедиальное положение по отношению к яичниковой вене. Значительная часть нервных ветвей проникает в яичник в виде периаортальных нервных сплетений яичниковой артерии, сопровождая последнюю от места ее отхождения от

брюшного отдела аорты. На уровне средней трети артерия чаще всего находится позади вены или имеет заднемедиальное положение. На уровне нижнего края 3-го поясничного позвонка на 70–80 % препаратов происходит ветвление яичниковой вены (количество ветвей может достигать 6), что приводит к изменению положения артерии — она как бы окружена венами.

Выводы

Яичник получает нервные волокна от многих источников: опосредованно — с помощью нервных связей от симпатических стволов, чревного сплетения, брюшного аортального, верхнего и нижнего брыжеечных, тазового сплетений и непосредственно — от почечного и яичникового через периаортальные нервные сплетения яичника. При мезоморфном и брахиморфном типах телосложения отмечается преимущественно рассыпной тип нервных сплетений.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшие исследования необходимо проводить с использованием комплекса современных методов для изучения кондукторного звена иннервации яичников с учетом формирования структур органа и ее нервного аппарата в возрастном аспекте. В перспективе в рамках комплексного изучения нервов яичника планируется исследовать структурную организацию периаортальных нервных сплетений яичников на этапах онтогенеза.

Список литературы

1. *Ищенко А. И.* Применение Но-YAG лазера при лапароскопической пресакральной нейрэктомии и пересечении крестцово-маточных связок для лечения хронических тазовых болей у гинекологических больных / А. И. Ищенко, У. А. Абдулаева // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. — 2002. — Т. 1, вып. 1. — С. 24–26.
2. *Калашникова С. Н.* Индивидуальная изменчивость внешнего строения нервов щитовидной железы / С. Н. Калашникова // Воробьевские чтения : науч. конф., посвящ. памяти акад. В. П. Воробьева, г. Харьков, 26 октября 2007 г. : материалы конф. — Харьков, 2007. — С. 12–17.
3. *Колесник И. Л.* Макромикроскопическая анатомия нервов надпочечных желез человека / И. Л. Колесник // Медицина сегодня и завтра. — 2003. — № 2. — С. 8–11.
4. *Лобко П. И.* Чревное сплетение и чувствительная иннервация внутренних органов / П. И. Лобко. — Минск : Беларусь, 1976. — 189 с.
5. *Паламарчук О. А.* Состояние вегетативной нервной системы у женщин с хроническими неспецифическими сальпингоофоритами с болевым синдромом / О. А. Паламарчук // Экспериментальная и клиническая медицина. — 1999. — № 4. — С. 92–93.
6. *Fetal ultrasound training for obstetrics and gynecology residents / W. Lee, A. Hodges, St. Williams [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 103, № 2. — P. 333–338.*
7. *Quinn Martin.* Obstetric denervation-gynaecological reinnervation: disruption of the inferior hypogastric plexus in childbirth as a source of gynaecological symptoms / Quinn Martin // Med. Hypotheses. — 2004. — V. 63, № 3. — P. 390–393.
8. *Angioarchitecture of the coeliac sympathetic ganglion complex in the common tree shrew (Tupaia glis) / W. Promwikorn, S. Thongpila, W. Pradidarcheep [et al.] // J. Anat. — 1998. — V. 193, p. 3. — P. 409–416.*

9. Особенности строения нервов некоторых органов брюшной полости человека / В. М. Лупырь, В. В. Бобин, В. А. Ольховский [и др.] // Колосовские чтения — 2002 : IV Междунар. конф. по функциональной нейроморфологии, СПб., 29–31 мая 2002 г. : материалы конф. — СПб., 2002.

10. Сак Н. Н. Альбом по спортивной морфологии / Н. Н. Сак. — Харьков, 2001. — С. 5–7.

11. Розвиток і становлення топографії фасціально-клітковинних утворень таза на ранніх стадіях онтогенезу людини / Б. Г. Макар, Т. В. Хмара, Ф. Д. Марчук, А. О. Лойтра // Український медичний альманах. — 2002. — Т. 5, № 1. — С. 112–114.

12. Шапоренко П. Ф. Принцип пропорциональности в соматогенезе / П. Ф. Шапоренко. — Винница, 1994. — 225 с.

Н.В. Жарова

МАКРОМІКРОСКОПІЧНА АНАТОМІЯ НЕРВІВ ЯЄЧНИКІВ ЖІНОК ЗРІЛОГО ВІКУ

На матеріалі 61 трупа жінок 21–55 років макромікроскопічними методами вивчено нерви яєчників. Виявлено джерела іннервації, встановлено тісний взаємозв'язок між всіма періартеріальними нервовими сплетіннями, які розташовані по ходу артерій і вен яєчників та беруть участь в іннервації залози.

Ключові слова: яєчники, нерви, судини.

N.V. Zharova

THE MACROMICROSCOPIC ANATOMY OF THE NERVES OVARIES OF WOMEN OF MATURE AGE

The nerves ovaries were examined by the macromicroscopic methods on material of 61 dead bodies of women of mature age. The sources of innervation are exposed, close intercommunications between all periarterial nervous interlacements which are located along the ovaries arteries and veins and take part in innervation of gland are set.

Key words: ovaries, nerves, vessels.

Поступила 15.09.10

УДК 616-002-008.853-092.9:612.821.41:612.826.1:612.83

Н.А. Клименко, В.А. Перин

Харьковский национальный медицинский университет

РОЛЬ ОPIOИДНЫХ μ -РЕЦЕПТОРОВ В РЕАКЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ОЧАГА ВОСПАЛЕНИЯ

Изучено морфофункциональное состояние свободных тучных клеток брюшной полости и фиксированных тучных клеток брыжейки на модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс с использованием селективного блокатора опиоидных μ -рецепторов СТОР. Показано, что тормозящее действие опиоидных пептидов на тучные клетки в норме и при воспалении во многом осуществляется через опиоидные μ -рецепторы.

Ключевые слова: воспаление, тучные клетки, опиоидные пептиды, опиоидные μ -рецепторы, СТОР.

Ранее нами показано, что опиоидные пептиды тормозят дегрануляцию и регрануляцию тучных клеток очага воспаления и в механизмах их действия существенное значение имеют опиоидные κ -рецепторы [1, 2]. Для дальнейшего выяснения рецепторных механизмов влияния опиоидных пептидов на реакцию тучных клеток очага воспаления необходимо изучение роли других опиоидных рецепторов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось выяснение роли опиоидных μ -рецепторов в реакции тучных клеток очага воспаления.

Материал и методы. Исследования выполнены на 144 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Эксперименты проводили с соблюдением морально-этических принципов работы на животных.

Моделью воспаления служил карагиненовый острый асептический перитонит, вызванный внутрибрюшинным введением 5 мг λ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора NaCl [3]. Животных забивали декапитацией под эфирным наркозом через 5, 15, 30 мин, 3, 6, 12 ч, 1, 2, 3, 5 и 10 сут после индукции воспаления. Контролем служили крысы, которым внутрибрюшинно вводили 1 мл изотонического раствора NaCl.

Исследовали морфофункциональное состояние свободных тучных клеток брюшной полости и фиксированных тучных клеток брыжейки. Для получения перитонеальных тучных клеток брюшную полость промывали 5 мл изотонического раствора NaCl,

содержащего гепарин в количестве 5 ЕД/мл.

Тучные клетки брюшной полости исследовали в счетной камере при окраске нейтральным красным [4]. Подсчитывали абсолютное и относительное количество тучных клеток и определяли степень их дегрануляции [5]. Тучные клетки брыжейки исследовали в пленочных препаратах при окрашивании толуидиновым синим [6]. Подсчитывали количество тучных клеток в 100 полях зрения микроскопа при увеличении в 400 раз и распределяли их по степени дегрануляции [5].

Роль опиоидных μ -рецепторов в реакции тучных клеток устанавливали путем применения их селективного блокатора СТОР, который вводили подкожно в дозе 1 мкг в 0,1 мл изотонического раствора NaCl за 15 мин до вызывания воспаления [7].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программы «Биостатистика», пакета прикладных программ Excel и t-критерия Стьюдента. Достоверными считались различия между средними показателями групп животных при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Уже в контроле на введение СТОР абсолютное количество тучных клеток в брюшной полости значительно снижено относительно такового у интактных крыс. Это происходит вследствие их усиленной дегрануляции и, соответственно, уменьшения количества видимых (окрашивающихся) тучных клеток, о чем свидетельствуют значительное сниже-

© Н.А. Клименко, В.А. Перин, 2010

ние количества интактных тучных клеток и увеличение содержания дегранулированных тучных клеток I и II степеней дегрануляции. Сказанное подтверждается также соответствующим уменьшением относительного количества тучных клеток (рис. 1).

В брыжейке заметно снижено общее количество тучных клеток, содержание интактных тучных клеток и увеличено количество дегранулированных тучных клеток I и II степеней дегрануляции (рис. 2).

При воспалении на фоне действия СТОР абсолютное количество тучных клеток в брюшной полости снижено в ранние сроки (практически в период до 12-го часа) и незначительно увеличено на 1-е-3-и сутки (рис. 1), что указывает на усиление как дегрануляции, так и регрануляции тучных клеток [1], т. е. их функциональной активности в целом. При этом первый пик регрануляции, связанный с усилением синтеза в тучных клетках [1], сдвигается с 30-й ми-

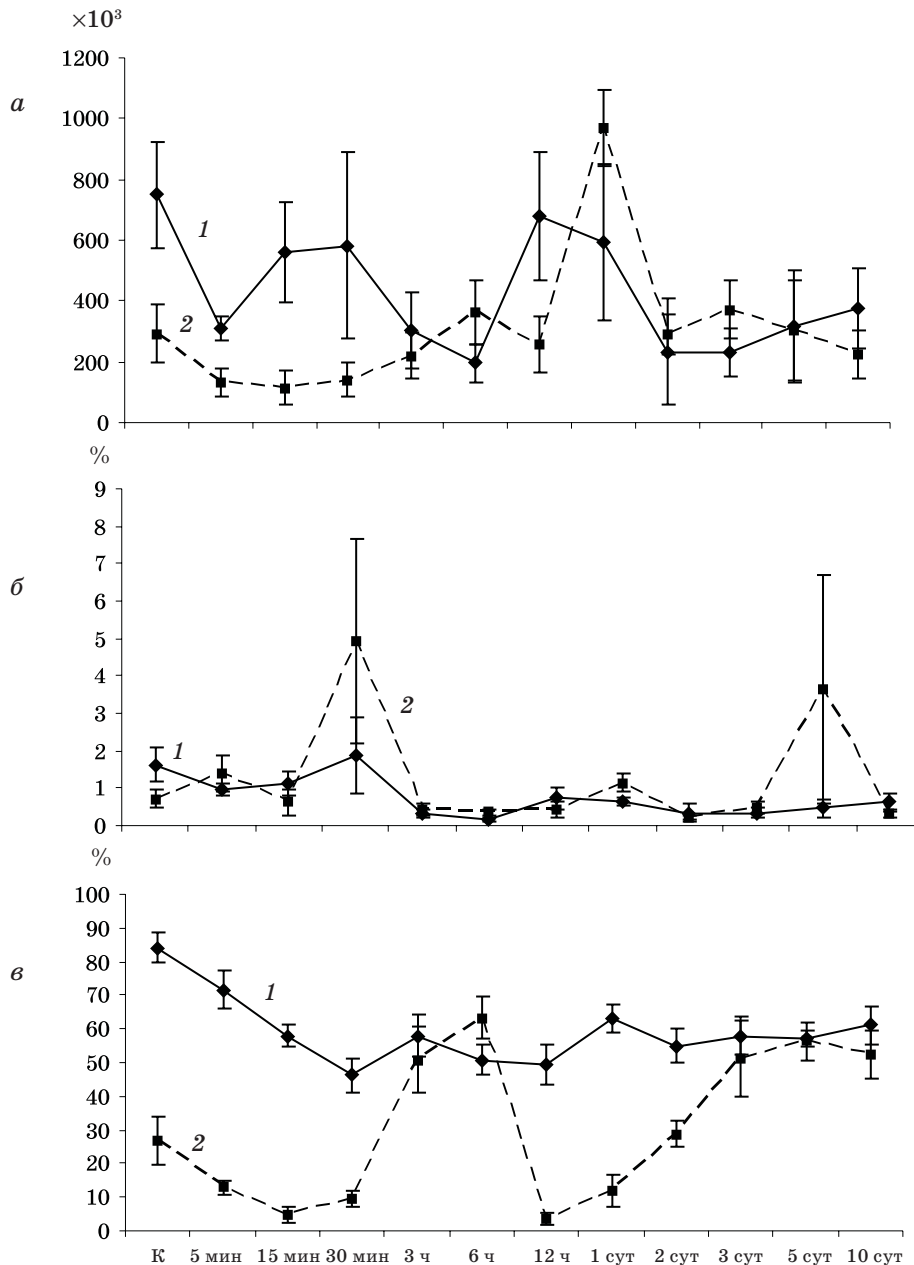


Рис. 1. Тучные клетки брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его течении (1) и на фоне действия СТОР (2): а — абсолютное количество клеток; б — относительное содержание; в, г, д, е — количество интактных клеток и дегранулированных I, II и III степеней соответственно

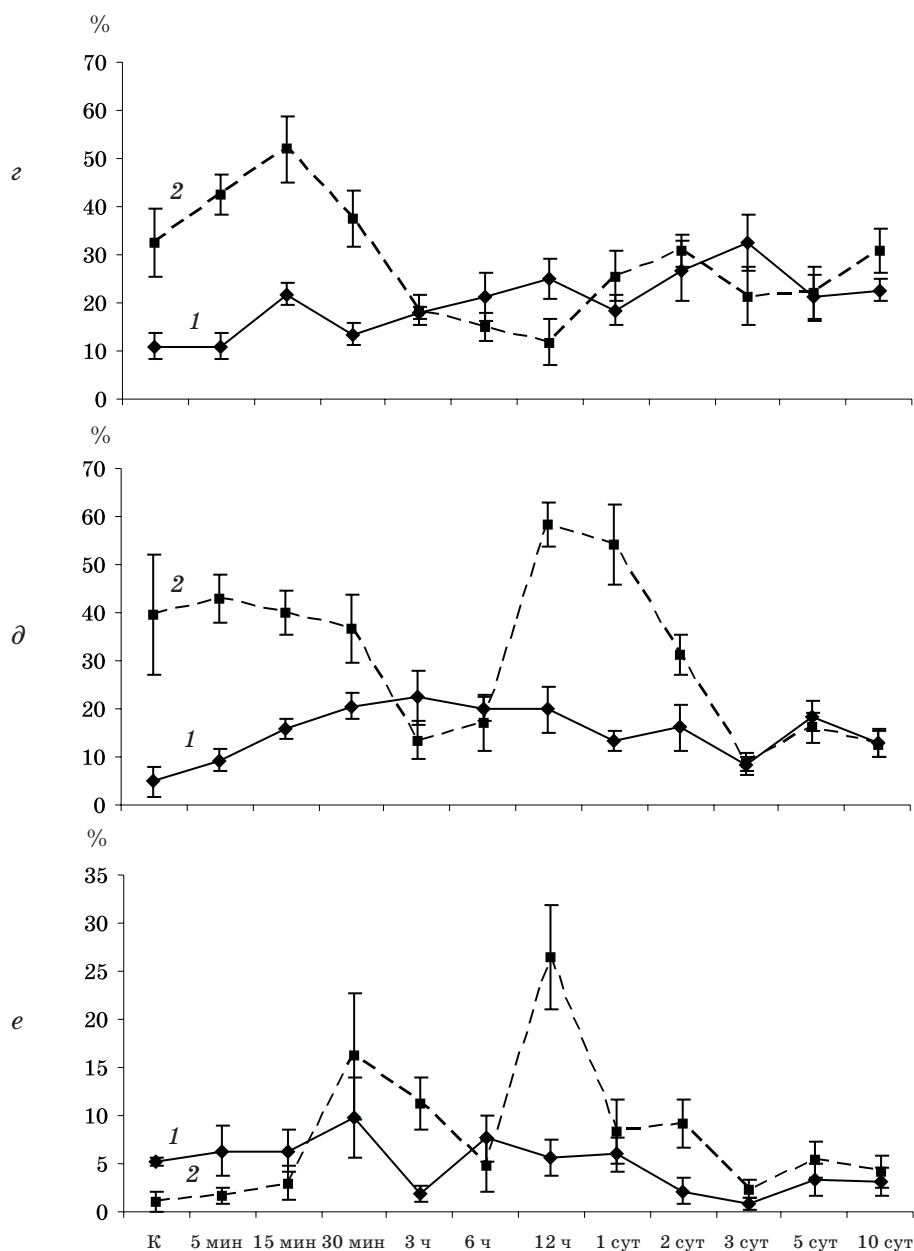


Рис. 1. Окончание

нуты на 6-й час, а второй, обусловленный поступлением костномозговых тучных клеток [1], — с 12-го часа на 1-е сутки, что указывает на преобладание дегрануляции тучных клеток над их регрануляцией.

Относительное содержание тучных клеток незначительно колеблется относительно такового при естественном течении процесса, за исключением более выраженного увеличения на 1-е сутки, что совпадает с повышением абсолютного количества тучных клеток, а также заметных, но недостоверных из-за больших индивидуальных колебаний подъемов на 30-ю ми-

нуту и 5-е сутки, что, может быть, обусловлено меньшей эмиграцией лейкоцитов в очаг к этим срокам в связи со сдвигом в естественной динамике лейкоцитарной инфильтрации [8].

Количество интактных тучных клеток меньше на протяжении всего исследования, особенно в начальные сроки (5–30-я минуты), а также на 12-й час — 2-е сутки. Заметное восстановление количества интактных тучных клеток не только по отношению к исходному, но и к таковому у интактных крыс и при естественном течении воспаления на 3–6-й час, по-видимому, связано с

усиленным синтезом в тучных клетках и притоком «свежих» (костномозговых) тучных клеток, так как при естественном течении воспаления опиоидные пептиды сдерживают выход костномозговых клеток в кровь и далее в очаг [9]. Повторное резкое уменьшение количества интактных тучных клеток к 12-му часу, видимо, объясняется их дегрануляцией под влиянием усиленно накапливающихся лейкоцитов [3, 8, 9], а новое восстановление с 1-х до 10-х суток связано с усиленным гемопоэзом и нараста-

нием репаративных явлений по мере стихания воспаления [8–11].

Содержание дегранулированных тучных клеток I степени выше в большинстве сроков, особенно на 5–30-ю минуты. Количество тучных клеток II степени дегрануляции также больше контрольного в большинстве сроков, особенно на 5–30-ю минуты и на 12-й час — 2-е сутки. Количество тучных клеток III степени дегрануляции на 5–15-ю минуты меньше, чем в контроле, но это происходит за счет преобладающего увеличе-

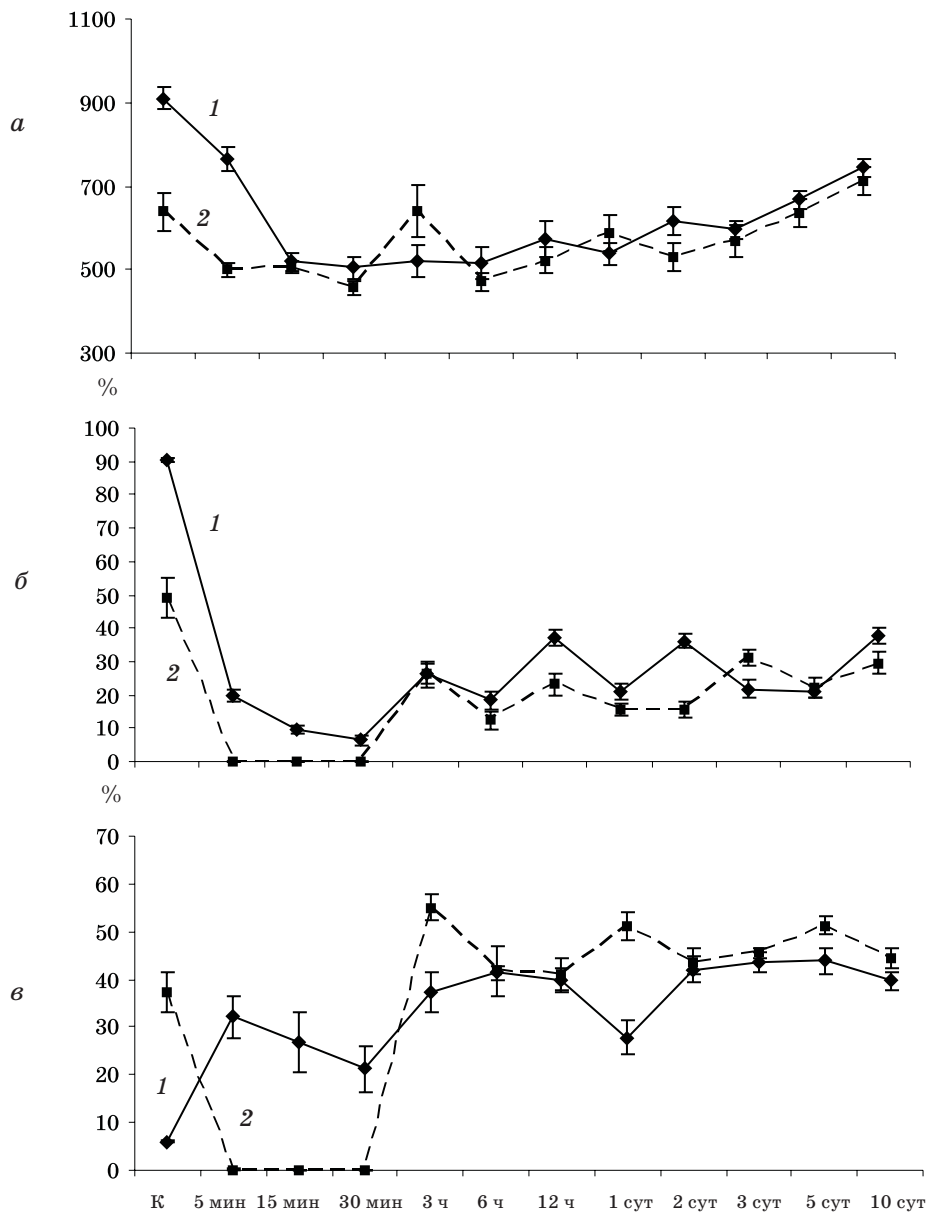


Рис. 2. Тучные клетки брыжейки крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его течении (1) и на фоне действия СТОР (2):

а — количество клеток в 100 полях зрения микроскопа при $\times 400$; б, в, г, д — содержание интактных клеток и дегранулированных I, II и III степеней соответственно

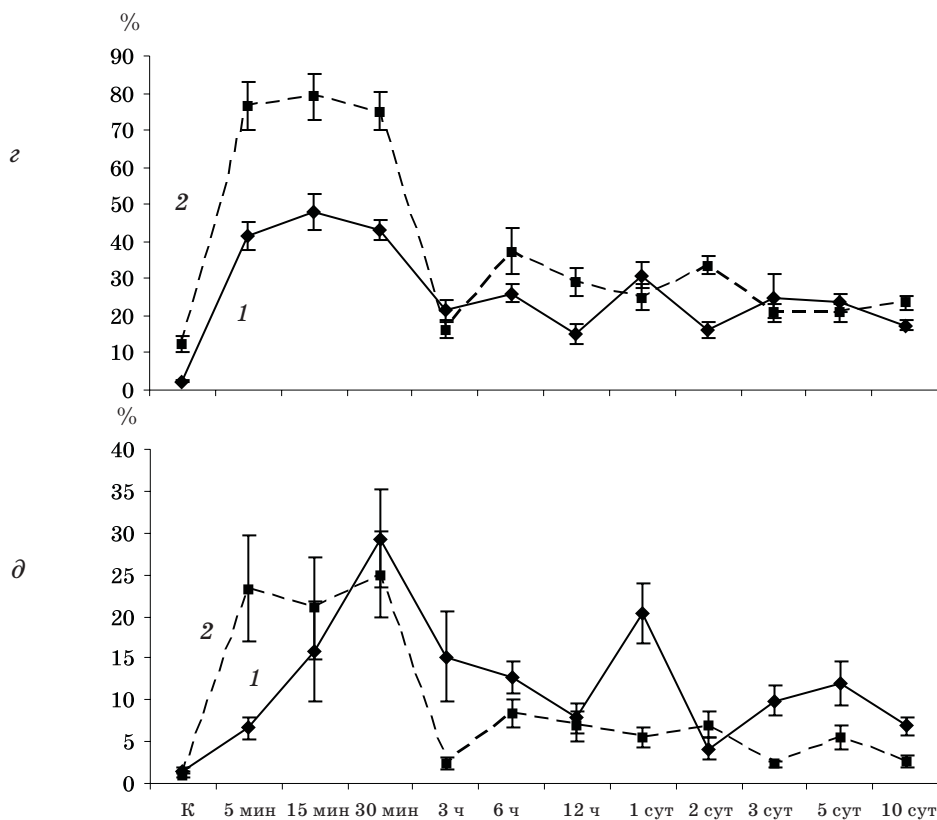


Рис. 2. Окончание

ния количества дегранулированных тучных клеток I и особенно II степени, о чем свидетельствует существенное повышение общего количества дегранулированных клеток. С 30-й минуты и практически до конца исследования содержание тучных клеток III степени дегрануляции больше такового при естественном течении процесса, наиболее — на 3-й и 12-й час и 2-е сутки.

В брыжейке общее количество тучных клеток меньше контрольного на 5-ю минуту, а в дальнейшем отличается мало, будучи немного больше контроля на 3-й час и меньше — на 2-е сутки, что связано с тем, что при воспалении на фоне действия СТОР оно по отношению к исходному восстанавливается быстрее, чем при естественном течении воспаления. Это говорит о более выраженной регрануляции тучных клеток в первом случае, т. е. об их большей функциональной активности (рис. 2).

Содержание интактных тучных клеток меньше такового в контроле в большинстве сроков исследования, особенно на 5–30-ю минуты, а также на 12-й час и 2-е сутки. Количество дегранулированных тучных клеток I степени на 5–30-ю минуты намного меньше контрольного, однако это обусловлено преобладающим увеличением коли-

чества тучных клеток других степеней дегрануляции, так как общее содержание дегранулированных тучных клеток увеличено. С 3-го часа и до конца исследования количество тучных клеток I степени дегрануляции при воспалении на фоне действия СТОР больше, чем при естественном течении процесса, особенно на 3-й час, 1-е и 5-е сутки. Количество дегранулированных тучных клеток II степени больше контрольного также в большинстве сроков — наиболее на 5–30-ю минуты, а также на 6–12-й час, 2-е и 10-е сутки. Количество тучных клеток III степени дегрануляции больше такового в контроле на 5–15-ю минуты и меньше — практически во все остальные сроки. Последнее обусловлено преобладающим увеличением количества дегранулированных тучных клеток I и II степеней, в пользу чего свидетельствует повышение общего количества дегранулированных тучных клеток, а также значительно усиленной регрануляцией тучных клеток, о чем говорилось выше.

Таким образом, при действии СТОР в контроле и при воспалении значительно усиливаются дегрануляция и регрануляция тучных клеток с преобладанием дегрануляции и соответствующими изменениями количества тучных клеток. Результаты свиде-

тельствуют о том, что в норме и при естественном течении воспаления опиоидные пептиды через μ -рецепторы сдерживают функциональную активность тучных клеток.

Вывод

Тормозящее действие опиоидных пептидов на тучные клетки в норме и при воспале-

нии во многом осуществляется через опиоидные μ -рецепторы.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении могут состоять, в частности, в изучении роли других опиоидных рецепторов в реакции тучных клеток при воспалении.

Список литературы

1. Клименко Н. А. Роль опиоидных пептидов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко, В. А. Перин // Медицина сьогодні і завтра. — 2010. — № 2–3 (47–48). — С. 28–35.
2. Клименко Н. А. Роль опиоидных κ -рецепторов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко, В. А. Перин // Эксперим. і клін. медицина. — 2010. — № 4 (49). — С. 10–13.
3. 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.
4. Клименко М. О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин / М. О. Клименко // Фізіол. журн. АН УРСР. — 1977. — Т. 23, № 5. — С. 705–707.
5. Клименко Н. А. Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа / Н. А. Клименко, С. В. Татарко // Морфология. — 1997. — Т. 110, № 1. — С. 100–103.
6. Mota I. The anti-anaphylactic and histamine-releasing properties of the antihistamines. Their effect on the mast cells / I. Mota, W. Da Silva // Br. J. Pharmacol. — 1960. — V. 15, № 3. — P. 396–404.
7. Schafer M. Interleukin 1β and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue / M. Schafer, L. Carter, C. Stein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — V. 91. — P. 4219–4223.
8. Клименко Н. А. Роль опиоидных κ -рецепторов в реакциях системы крови при воспалении / Н. А. Клименко, Е. Ю. Литвиненко // Медицина сьогодні і завтра. — 2007. — № 4. — С. 4–11.
9. 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.
10. Клименко М. О. Репаративні явища при гострому інфекційному запаленні / М. О. Клименко, С. В. Татарко // Фізіол. журн. — 1995. — Т. 41, № 5–6. — С. 103–106.
11. Клименко Н. А. Репопуляция и регрануляция тканевых базофилов на месте острого воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко // Морфология. — 1996. — Т. 109, № 1. — С. 51–56.

М.О. Клименко, В.О. Перин

РОЛЬ ОPIOIDНІХ μ -РЕЦЕПТОРІВ У РЕАКЦІЇ ТУЧНИХ КЛІТИН ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ

Вивчено морфофункціональний стан вільних тучних клітин черевної порожнини та фіксованих тучних клітин брижі на моделі карагіненового гострого асептичного запалення з використанням селективного блокатора опіоїдних μ -рецепторів СТОР. Показано, що гальмуюча дія опіоїдних пептидів на тучні клітини в нормі та при запаленні значною мірою здійснюється через опіоїдні μ -рецептори.

Ключові слова: запалення, тучні клітини, опіоїдні пептиди, опіоїдні μ -рецептори, СТОР.

N.A. Klimenko, V.A. Perin

ROLE OF OPIOID μ -RECEPTORS IN INFLAMMATORY FOCUS MAST CELL REACTION

The morphofunctional state of peritoneal free mast cell and mesenteral fixed mast cell is studied on the model of carrageenan-induced acute aseptic peritonitis in rats with use of selective blocker of opioid μ -receptors СТОР. It is shown, that inhibitory action of opioid peptides on mast cell in norm and inflammation is particularly realized through opioid μ -receptors.

Key words: inflammation, mast cells, opioid peptides, opioid μ -receptors, СТОР.

Поступила 21.09.10

УДК 616.8-085.2/.3:616.36-002:631.528.2:611.018.53

Н.А. Рикало

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ФРАГМЕНТАЦІЯ ЯДЕРНОЇ ДНК ГЕПАТОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ: ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ

Досліджено вплив гепатопротекторів на рівень фрагментації ядерної ДНК гепатоцитів на моделі хронічного токсичного гепатиту (ХТГ) у статевонезрілих щурів. Доведено, що рослинний гепатопротектор на основі екстракту артишока зменшує патогенно індукований апоптоз гепатоцитів, тоді як донатор оксиду азоту посилює фрагментацію ядерної ДНК, що необхідно враховувати при патогенетичній терапії.

Ключові слова: апоптоз, гепатоцити, гепатопротектори.

Однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення є вірусні гепатити (ВГ) В і С через надзвичайно швидкий ріст захворюваності та несприятливі наслідки [1–3]. За даними [4–6], протягом останнього десятиріччя особливо виросла дитяча і підліткова захворюваність на хронічні ВГ В і С. Відомо, що в патогенезі ВГ поряд з некрозом гепатоцитів важливу роль відіграє і їхній апоптоз [7–10], тоді як апоптоз печінкових клітин є важливою ланкою патогенезу кінцевих стадій хвороб печінки і фіброгенезу [11, 12].

Термін апоптоз був уведений у медичну термінологію Kerr et al. [13]. Він означає тип клітинної смерті зі специфічними морфологічними ознаками: округлення ядра, каріопікноз, каріорексис, незначна модифікація клітинних органел, округлення цитоплазматичної мембрани, ретракція псевдоподій, поглинання резидентними фагоцитами (in vivo) [13]. Фрагментація ДНК ядер, яку можна виміряти за допомогою методу проточної цитометрії (МПЦ), є найважливішою складовою апоптозу [14].

Основне місце серед засобів патогенетичної терапії хронічних ВГ як у дітей, так і у дорослих посідають гепатопротектори. Відомі механізми дії і фармакологічні ефекти гепатопротекторів вивчені біохімічними та морфологічними методами як у доклінічних, так і у клінічних дослідженнях. Вплив гепатопротекторів на процеси, що відбуваються в ядрі, зокрема, на апоптоз, не досліджений.

Мета роботи — за допомогою МПЦ оцінити вплив найбільш уживаних гепатопротекторів на рівень фрагментації ядерної ДНК гепатоцитів на моделі хронічного токсичного гепатиту (ХТГ) у статевонезрілих щурів.

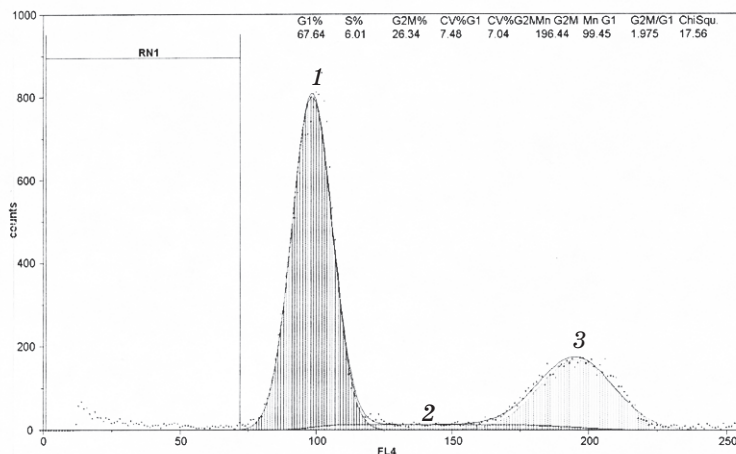
Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на 88 білих статевонезрілих щурах з початковою масою тіла 50–70 г. Тварин утримували у віварії ВНМУ ім. М.І. Пирогова у відповідності до загальноприйнятих правил. Тварини перед початком експерименту були розподілені на 11 піддослідних груп по 8 особин у кожній. Перша група — інтактні щури (контроль), друга — тварини із ХТГ, змодельованим інтрагастральним введенням олійного розчину CCl_4 в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень у комбінації з 5 % розчином етанолу в якості пиття впродовж 6 тижнів [15]. Тваринам 3–11-ї груп паралельно із гепатотоксинами щодня протягом 6 тижнів у лікувально-профілактичному режимі [16] перорально вводили один із гепатопротекторів із розрахунку ED_{50} — вітчизняні препарати: «Антраль» (ВАТ «Фармак»), «Артишока екстракт-Здоров'я» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»), «Глутаргін» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»), «Дарсил» (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), «Тіотриазолін» (АТ «Галичфарм»), «Урсохол» (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») та зарубіжні: «Галстена» («Бітнер», Австрія), «Ессенціале форте Н» («Авентіс Фарма Дойчланд ГмбХ», Німеччина), «Біциклोल» («Бейджінг Юніон Фармасьютікал Фекторі», Китай) [17].

© Н.А. Рикало, 2010

Після виведення тварин з експерименту негайно вилучали печінку. В стерильних умовах зі свіжого матеріалу вирізали шматочки тканини печінки, який негайно промивали стерильним 0,9 % NaCl і поміщали у фосфатно-сольовий буфер рН 7,4 (Sigma) при температурі 4–8 °С. Суспензії ядер з клітин печінки одержували за допомогою набору «CyStain DNA» фірми «Partec» (Німеччина) відповідно до протоколу-інструкції виробника. Фрагментація ДНК виконана програмними засобами FloMax (фірма Partec, Німеччина) методом виділення Sub-G₁ ділянки на ДНК-гістограмах (інтервал RN₁), рисунок. Із кожного зразка нуклеарної суспензії аналізували не менше 20 тис. подій. Цитофлуориметричний аналіз проводили на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі «Partec PAS» фірми Partec (Німеччина) у НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

«Артишока екстракт-Здоров'я», що вказує на пригнічення патогенно індукованого апоптозу і є, на наш погляд, позитивним патогенетичним механізмом дії, який уперше нами встановлений як фармакологічний ефект у даного препарату, спрямований на збереження маси органа. Дещо менше (35 %), але вірогідне зменшення фрагментації ДНК відносно показника тварин із ХТГ, яким не вводили гепатопротектори, виявлено при введенні комплексного гомеопатичного препарату «Галстена», що становило (3,44±0,37) % (p<0,05).

При застосуванні інших гепатопротекторів фрагментація ДНК теж зменшувалась у порівнянні з показниками у тварин з ХТГ без уведення гепатопротекторів, проте залишалась досить високою, зокрема: (4,48±1,75) % — при застосуванні біциклолу, (4,81±0,86) % — дарсілу, (4,17±1,28) % — есенціале форте Н, (4,49±1,60) % — урсо-



Фази клітинного циклу гепатоцитів статево незрілого щура із ХТГ.

Побудова кривої: 1-й пік — інтервал G₀/G₁, %; 2-й пік — фаза S, %; 3-й пік — інтервал G₂/M, %; інтервал RN₁ — субдиплоїдна ділянка, яка відображає фрагментацію ядерної ДНК

Результати та їх обговорення. Введення гепатотоксинів статево незрілим щурам спричиняє ушкодження ядер клітин паренхіми печінки. На це вказує вірогідне зростання у 2 рази — (5,32±1,66) проти (2,57±0,55) % (p<0,001) — фрагментації ДНК у тварин без уведення гепатопротекторів, що свідчить про розвиток незворотного ушкодження клітин, тобто патогенно індукованого апоптозу.

За результатами досліджень (таблиця), вірогідне зменшення фрагментації ДНК на 45 % відносно показника у тварин без уведення гепатопротекторів — (2,95±0,37) проти (5,32±1,66) % (p<0,05) — відбувалось при введенні рослинного гепатопротектора

холу, (5,14±0,39) % — тіотриазоліну, (5,24±0,18) % — при введенні антралю проти (5,32±1,66) % у тварин без корекції (p>0,05), але суттєво відрізнялась від контролю — (2,57±0,55) % (p>0,05), таблиця. На нашу думку, вказані гепатопротектори не справляють достатній антиапоптичний ефект.

Важливо відмітити, що у тварин, які отримували «Глутаргін», субдиплоїдна ділянка виявилась навіть більшою, ніж у тварин із ХТГ, яким не вводили гепатопротектори, і дорівнювала (6,96±0,60) %. Даний факт підтверджено нами і гістологічно. Відомо, що збільшення рівня оксиду азоту, який синтезується індуцибельним шляхом, збільшує проникність мітохондріальної по-

Відсоток фрагментованої ядерної ДНК гепатоцитів у статевонезрілих щурів при експериментальному ХТГ та введенні гепатопротекторів

Група	Sub-G ₁ , %	p ₁	p ₂	p
1-ша — контрольна	2,57±0,55	—	<0,001	—
2-га — щури без гепатопротектора	5,32±1,66	<0,001	—	—
3-тя — введення антралю	5,24±0,18	<0,01	>0,05	p _{4,6} <0,05; p ₁₁ <0,01
4-га — введення артишока	2,95±0,37	>0,05	<0,05	p _{6,7,10} <0,05
5-та — введення біциклолу	4,48±1,75	<0,01	>0,05	p ₆ <0,01
6-та — введення глутаргіну	6,96±0,60	<0,01	>0,05	p _{7,8,10} <0,01; p _{9,11} <0,05
7-ма — введення дарсілу	4,81±0,86	<0,01	>0,05	p ₁₁ <0,01
8-ма — введення есенціале	4,17±1,28	<0,05	>0,05	p _{3,4,5,7,9,10,11} >0,05
9-та — введення урсохолу	4,49±1,60	<0,05	>0,05	p _{3,4,5,7,10,11} >0,05
10-та — введення тіотриазоліну	5,14±0,39	<0,01	>0,05	p ₁₁ <0,01
11-та — введення галстени	3,44±0,37	<0,05	<0,01	p _{4,5} >0,05

Примітка. Різниця достовірна у порівнянні з показником: p₁ — контролю; p₂ — щурів з ХТГ, яким не вводили гепатопротектори, а також p_{3,11} — щурів, яким вводили гепатопротектори (p₃ — антраль; p₄ — артишок; p₅ — біциклол; p₆ — глутаргін; p₇ — дарсіл; p₈ — есенціале; p₉ — урсохол; p₁₀ — тіотриазолін; p₁₁ — галстену).

ри, що посилює апоптоз [18, 19]. Проаналізувавши ці літературні дані, ми дійшли висновку, що введення глутаргіну (в ЕД₅₀), який є донатором оксиду азоту, у статевонезрілих тварин із ХТГ спричиняє збільшення рівня фрагментації ДНК, а отже, апоптозу гепатоцитів, за рахунок активації даного механізму. Даний ефект донаторів оксиду азоту, за даними [20], використовується в практичній медицині у дорослих для активації NO-залежного апоптозу зірчастих клітин з метою лікування хворих на портальну гіпертензію.

Висновки

1. Встановлено, що гепатопротектори різного походження неоднаково впливають на фрагментацію ядерної ДНК.

Список літератури

1. Гураль А. Л. Сучасний стан проблеми ВГ в Україні / А. Л. Гураль, В. Р. Шагінян, Т. А. Сергеева // Сімейна медицина. — 2006. — № 1. — С. 14–16.
2. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита / К. П. Майер. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 2004. — 720 с.
3. Соотношение результатов FIBROspect II с гистологической и морфометрической оценкой фиброза печени при хроническом гепатите С / K. Patel, D. R. Nelson, D. C. Rockey [et al.] // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 117–123.
4. Незгода І. І. Захворюваність на вірусні гепатити у дітей Вінниччини / І. І. Незгода, Н. А. Рикало // Ліки України. — 2008. — № 8 (124). — С. 62–65.
5. Хронические вирусные гепатиты в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович, В. В. Романенко [и др.] // Гепатология. — 2008. — № 1. — С. 58–65.
6. Balasubramanian A. Underlying pathophysiology of HCV infection in HIV-positive drug users / A. Balasubramanian, J. E. Groopman, R. K. Ganju // J. Addict. Dis. — 2008. — V. 27 (2). — P. 75–82.
7. Березенко В. С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.10 «Педіатрія» / В. С. Березенко. — К., 2007. — 39 с.

8. Prosser C. C. Molecular therapy for hepatic injury and fibrosis: where are we? / C. C. Prosser, R. D. Yen, J. Wu // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Jan. 28. — № 12 (4). — P. 509–515.
9. E2 of Hepatitis C virus inhibits apoptosis / S. H. Lee, Y. K. Kim, C. S. Kim [et al.] // *J. Immunol.* — 2005. — Dec. 15. — № 175 (12). — P. 8226–8235.
10. Hepatitis C virus core protein modulates TRAIL-mediated apoptosis by enhancing bid cleavage and activation of mitochondria apoptosis signaling pathway / A. H. Chou, H. F. Tsai, Y. Y. Wu [et al.] // *J. Immunol.* — 2005. — Feb. 15. — № 174 (4). — P. 2160–2166.
11. Guicciardi M. E. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury / M. E. Guicciardi, G. J. Gores // *Gut.* — 2005. — № 54. — P. 1024–1033.
12. Malhi H. Cellular and molecular mechanisms of liver injury / H. Malhi, G. J. Gores // *Gastroenterology.* — 2008. — May. — № 134 (6). — P. 1641–1654.
13. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 / G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele [et al.] // *Cell Death and Differentiation.* — 2009. — V. 16. — P. 3–11.
14. Мушкaмбаров Н. Н. Молекулярная биология : учебное пособие для студентов мед. вузов / Н. Н. Мушкaмбаров, С. Л. Кузнецов. — М. : ООО «МИА», 2007. — 536 с.
15. Пат. 43704 Україна, МПК (2009) G09B 23/00. Спосіб моделювання хронічного токсичного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів / Рикало Н. А., Незгода І. І., Рауцкіс В. А. ; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. — № u2009 03490 ; заявл. 10.04.09 ; опубл. 25.08.09, Бюл. № 16.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів : [методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова]. — К. : МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. — 527 с.
17. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // *Доклады Академии наук СССР.* — Т. 247. — С. 1513–1516.
18. Delafontaine P. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels [Електронний ресурс] / P. Delafontaine, Y.-H. Song, Y. Li // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — V. 24. — P. 435–444. — Режим доступу до журн. : <http://www.atvbaha.org>.
19. Veenman L. The peripheral-type benzodiazepine receptor and the cardiovascular system. Implications for drug development / L. Veenman, M. Gavish // *Pharmacology and Therapeutics.* — 2006. — V. 110, issue 3. — P. 503–524.
20. Nitric oxide promotes caspase-independent hepatic stellate cell apoptosis through the generation of reactive oxygen species / D. A. Langer, A. Das, D. Semela [et al.] // *Hepatology.* — 2008. — Jun. — № 47, issue 6. — P. 1983–1993.

Н.А. Рыкало

ФРАГМЕНТАЦИЯ ЯДЕРНОЙ ДНК ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Исследовано влияние гепатопротекторов на уровень фрагментации ядерной ДНК гепатоцитов на модели хронического токсического гепатита у половозрелых крыс. Доказано, что растительный гепатопротектор на основе экстракта артишока уменьшает патогенно индуцируемый апоптоз гепатоцитов, тогда как донатор оксида азота усиливает фрагментацию ядерной ДНК, что необходимо учитывать при патогенетической терапии.

Ключевые слова: апоптоз, гепатоцит, гепатопротекторы.

N. A. Rikalo

FRAGMENTATION OF NUCLEAR DNA OF HEPATOCYTES AT CHRONIC TOXIC HEPATITIS IN IMPUBERTAL RATS: PATHOGENETICAL CORRECTION

Influence of the hepatoprotectors on the level of nuclear DNA fragmentation in hepatocytes on the model of chronic toxic hepatitis in impubertal rats was studied. It is proved, that the plant hepatoprotector with artichoke extract diminishes pathogenically induced apoptosis of hepatocytes, while the donator of nitrogen oxide strengthens nuclear DNA fragmentation. It is necessary to take this into account during pathogenetical therapy.

Key words: apoptosis, hepatocytes, hepatoprotectors.

Поступила 19.10.10

УДК 616.858-089.843:612.419

В.А. Пятикоп*Харьковский национальный медицинский университет*

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СТРОМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ИХ ВВЕДЕНИЯ

Показано, что введение нейроиндуцированных стромальных клеток животным с экспериментальным паркинсонизмом способствует раннему регрессу двигательных расстройств. Использование специального маркера DDC позволило установить, что субокципитальное введение клеток приводит к их скоплению вокруг зоны деструкции, а интрацеребральное стереотаксическое введение клеток вызывает их миграцию в очаг анодного электролиза, что приводит к более раннему восстановлению утраченных двигательных функций.

Ключевые слова: *нейроиндуцированные стромальные клетки, паркинсонизм, миграция, маркер.*

Эффективность влияния клеточной терапии при ряде патологических процессов в нервной системе отражена в работах последних лет [1–3]. При этом большое внимание уделяется сравнительной характеристике влияния криоконсервированных эмбриональных нервных клеток (КЭНК) и нейроиндуцированных стромальных клеток (НСК) на регресс двигательных расстройств при экспериментальном паркинсонизме (ЭП) и криогенной травме мозга у животных [4–6]. Ранее нами были описаны особенности миграции маркированных НСК у животных с моделью криогенной травмы мозга [6]. В частности, было показано, что меченные специальным красителем НСК при стереотаксическом введении мигрируют в область криогенной травмы, что способствует восстановлению двигательных расстройств и структуры головного мозга. В этой работе отмечено также, что стереотаксическое введение суспензии НСК является более эффективным, чем субокципитальное. Сравнительная оценка эффективности нейротрансплантации КЭНК и НСК у животных с ЭП выявила более выраженный эффект в виде восстановления гиперкинезов и других двигательных нарушений у животных, которым трансплантировали НСК [7]. Однако вопрос об особенностях миграции НСК у животных с ЭП в зави-

симости от способа введения клеток остается неизученным.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей миграции меченных НСК в зависимости от способа их введения при экспериментальном паркинсонизме.

Материал и методы. Экспериментальные исследования были проведены в соответствии с правилами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в научных целях» (Страсбург, 1985).

Исследование проведено на 18 половозрелых беспородных крысах-самцах средней массой 300–350 г.

Модель паркинсонизма. Моделирование паркинсонизма проводили с помощью двусторонней деструкции анодным током черной субстанции (SN) с использованием стереотаксического аппарата и атласа стереотаксических координат по описанной ранее методике [4]. После моделирования все животные были распределены на три группы: I — контрольная — 6 животных с ЭП; II — 6 животных с ЭП, которым вводили НСК, маркированные красителем DDC, стереотаксически; III — 6 животных с ЭП, которым вводили НСК, маркированные красителем DDC, субокципитально.

Получение, культивирование и маркировка НСК. Клетки стромы костного мозга

© В.А. Пятикоп, 2010

крыс выделяли из костного мозга бедренной кости животных, размножали в культуре до образования клеточного монослоя и под действием ретиноевой кислоты индуцировали в нейробласты [4]. НСК перед введением животным метили суправитальным зеленым флуоресцентным красителем DDC, который связывается с липидными компонентами клеточной мембраны без повреждения клетки и позволяет проследить миграцию меченых клеток внутри вещества головного мозга в течение 2 недель [5]. Меченые клетки вводили через 7 суток после моделирования ЭП в количестве $5 \cdot 10^5$ клеток стереотаксически и субокципитально.

Гистологическое исследование (окраска гематоксилин-эозином) мозга всех животных проводили на 7-е сутки после введения НСК, т. е. на 15-е сутки после моделирования ЭП, поскольку, по нашим данным, именно в эти сроки происходит максимальное восстановление двигательных нарушений [7].

Результаты и их обсуждение. Известно, что типичные двигательные расстройства (тремор и ригидность мышц, «манежный» бег, монотонные движения головой, «вертикально поднятый» хвост, «горбоподобный» изгиб туловища, малоподвижность) у животных наступали в течение первых пяти суток [7].

Гистологическая картина участка головного мозга крысы на 8-е сутки после деструкции представлена на рис. 1. Отмечаются яв-

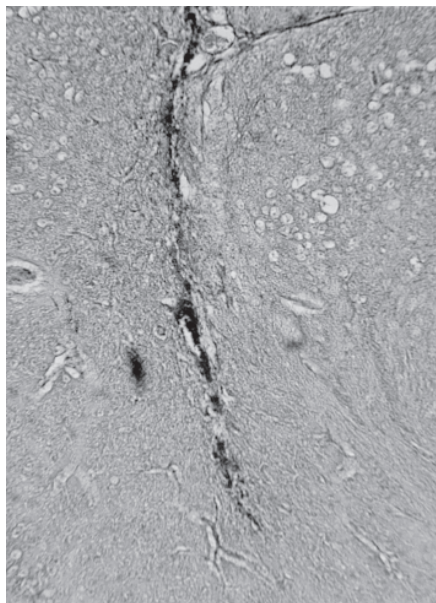


Рис. 1. Участок головного мозга крысы на 8-е сутки после электролитической деструкции. Окраска гематоксилин-эозином, об. 4, ок. 10

ления умеренного перицеллюлярного отека, диффузной лимфатической инфильтрации, вакуолярной дистрофии и гибели нейронов. В этот период двигательные расстройства у животных достаточно выражены.

После введения НСК животным с ЭП в ликвор большой затылочной цистерны (субокципитально) на 7-е сутки после моделирования отмечался значительный регресс нарушений движений, а люминесцентная микроскопия срезов мозга в области участка анодного электролиза показала четкое скопление маркированных клеток вокруг зоны анодного электролиза (рис. 2).

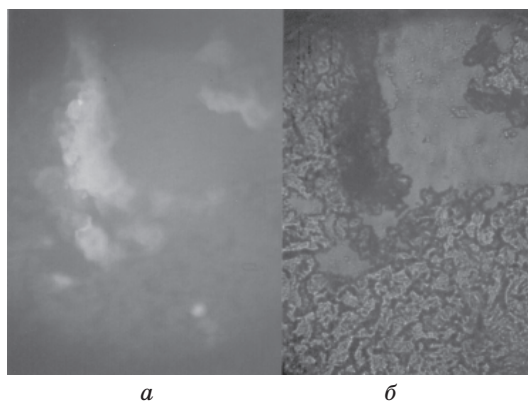


Рис. 2. Скопление маркированных DDC клеток, введенных субокципитально, вокруг зоны деструкции на 15-е сутки после моделирования ЭП. Люминесцентная (а) и световая (б) микроскопия. Ув. 100

При анализе данных, полученных после введения меченых НСК стереотаксически, было установлено, что клетки при интрацеребральном введении имеют тенденцию к миграции непосредственно в зону проведенной электролитической деструкции (рис. 3). Как видно из представленного рис. 3, введен-

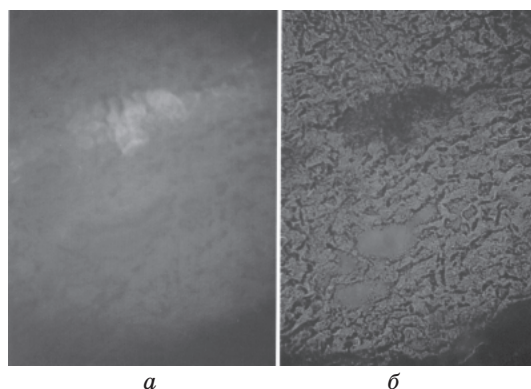


Рис. 3. Скопление маркированных DDC клеток, введенных стереотаксически, в зоне деструкции на 15-е сутки после моделирования ЭП. Люминесцентная (а) и световая (б) микроскопия. Ув. 100

ные НСК заполнили зону некроза вещества головного мозга крысы, образовавшуюся в результате анодного электролиза. Следует подчеркнуть, что регресс поведенческих расстройств и двигательных нарушений у животных этой группы происходил более интенсивно, чем у животных с моделью ЭП I и II групп.

Проанализировав полученные данные, а также результаты предыдущих исследований на животных с моделью криогенной травмы мозга [5], мы выявили особенности миграции меченых НСК. Так, очевидно, что интрацеребральное стереотаксическое введение стромальных клеток, индуцированных в нейробласты, приводит к появлению скоплений клеток именно в зоне деструкции независимо от характера повреждения вещества мозга (криодеструкция или анодный электролиз) и от вида животного (кролики или крысы). В то же время введенные в спинномозговую жидкость НСК проявляют тенденцию к миграции в зону, окружающую очаг некроза. При этом более эффективное восстановление двигательных нарушений наблюдается у животных, которым вводили НСК локальным, внутримозговым способом [5].

Список литературы

1. Нейрогенная дифференцировка стволовых клеток / [под ред. акад. АМН Украины Ю. А. Зозули, проф. Н. И. Лисяного]. — К., 2005. — 365 с.
2. Цымбалюк В. И. Нейрогенные стволовые клетки / В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев. — К., 2005. — 587 с.
3. Биология стволовых клеток и клеточные технологии : в 2 т. / [под ред. акад. РАН и РАМН М. А. Пальцева]. — М. : Медицина, Шико, 2009. — Т. 1. — 2009. — 272 с.
Т. 2. — 2009. — 455 с.
4. Гистологический анализ изменений тканей головного мозга крыс с экспериментальным паркинсонизмом до и после трансплантации криоконсервированных эмбриональных нервных клеток / В. А. Пятикоп, В. Д. Карамышев, В. М. Шеверева, В. К. Дворцовой // Проблемы криобиологии. — 2006. — № 2. — С. 211–215.
5. Восстановление структурно-функциональных параметров у крыс с криогенной травмой головного мозга после трансплантации клеток стромы костного мозга, индуцированных в нейробласты / В. А. Пятикоп, Е. А. Щегельская, Ю. Е. Микулинский [и др.] // Проблемы криобиологии. — 2005. — Т. 15, № 3. — С. 449–451.
6. Эффективность трансплантации клеток стромы костного мозга, индуцированных в нейробласты, в зависимости от путей их введения при криогенной травме головного мозга в эксперименте / В. А. Пятикоп, С. Ю. Масловский, Е. А. Щегельская [и др.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — 2006. — Т. 142, ч. 1. — С. 63–68.
7. Пятикоп В. А. Сравнительная характеристика динамики двигательных нарушений и их сопоставление с морфофункциональными особенностями при экспериментальном паркинсонизме после введения криоконсервированных эмбриональных нервных клеток и нейроиндуцированных *in vitro* стромальных клеток / В. А. Пятикоп, И. А. Григорова // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, № 1. — С. 51–53.

Кроме того, такие особенности миграции введенных субокципитально клеток могут способствовать формированию в зоне проведенной деструкции кистозной полости или глиального рубца. Это обстоятельство может иметь значение для клинической практики.

Выводы

1. Двусторонний анодный электролиз SN вызывает развитие характерных для модели паркинсонизма двигательных нарушений в течение 5 суток, а также формирование очага гибели нейронов.

2. Введение меченых нейроиндуцированных стромальных клеток в ликворную систему приводит к скоплению клеток вокруг зоны деструкции и способствует восстановлению утраченных двигательных функций раньше, чем в контрольной группе животных с экспериментальным паркинсонизмом.

3. Интрацеребральная стереотаксическая трансплантация нейроиндуцированных стромальных клеток вызывает наиболее эффективный регресс двигательных расстройств, по-видимому, за счет миграции клеток в очаг анодного электролиза.

В.О. П'ятикоп

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ СТРОМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРКІНСОНІЗМІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СПОСОБУ ЇХ УВЕДЕННЯ

Показано, що введення нейроіндукованих стромальних клітин тваринам з експериментальним паркінсонізмом сприяє ранньому регресу рухових порушень. Використання спеціального маркера DDC дозволило встановити, що субокципітальне введення клітин приводить до їх накопичення навколо зони деструкції, а інтрацеребральне стереотаксичне введення клітин викликає їхню міграцію у вогнище анодного електролізу, що приводить до більш ранішого відновлення втрачених рухових функцій.

Ключові слова: *нейроіндуковані стромальні клітини, паркінсонізм, міграція, маркер.*

V.A. Pyatikop

PECULIARITIES OF STROMAL TRUNCAL CELLS DISTRIBUTION DEPENDING ON THE WAY OF THEIR INJECTION UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL PARKINSONISM

Injection of neuroinduced stromal cells to the animals with experimental parkinsonism was shown to promote early regress of motion disorders. The usage of special marker DDC made possible to find out that suboccipital cells injection results in their accumulation around the destruction area and intracerebral stereotaxic cells injection causes their migration into anode electrolise area that results in earlier restoration of the lost motion functions.

Key words: *neuroinduced stromal cells, parkinsonism, migration, marker.*

Поступила 14.10.10

УДК 615.21:616:831-005.4

*Э.В. Супрун**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ

На модели экспериментального геморрагического инсульта у крыс (путем введения аутокрови во внутреннюю капсулу головного мозга) на фоне коррекции ронколейкином (0,01 мг/кг) отмечена нормализация показателей свободнорадикальных реакций и антиоксидантного статуса, активация апоптоза в нейронах коры головного мозга.

Ключевые слова: ИЛ-2, ронколейкин, антиоксидантная активность, экспериментальный геморрагический инсульт.

В последние десятилетия специалистами большинства экономически развитых стран регистрируется постоянный рост распространенности цереброваскулярных заболеваний [1, 2]. Особое внимание уделяют геморрагическому инсульту (ГИ), при котором на фоне типичных нарушений микроциркуляции происходит постишемическое повреждение ткани мозга. Степень повреждающего действия ишемии при ГИ определяется тяжестью и длительностью снижения мозгового кровотока. Снижение поступления молекулярного кислорода в нейроны стимулирует образование активных форм кислорода (АФК), которые инициируют процессы свободнорадикального окисления — окислительной модификации белка (ОМБ), перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне снижения активности антиоксидантной системы (АОС) [3, 4].

Доказано, что в первые часы после острого нарушения мозгового кровообращения степень выраженности структурно-функциональных изменений нейронов в пострадавшей области мозга уменьшается от центра к периферическим зонам пенумбры. Вокруг геморрагического ядра активируется микроглия и индуцирует реакции локального ишемического повреждения, которые определяют механизмы вторичного поражения ткани мозга. Активированная ишемией микроглия начинает продуцировать провоспалительные цитокины: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухолей

(TNF α), которые определяют степень выраженности воспалительной реакции и динамику дальнейшего прогрессирования постишемических изменений [5–7]. Первым из провоспалительных цитокинов в зоне ишемии продуцируется ИЛ-1, который также обладает свойством стимулировать синтез секретируемых Т-хелперами ростовых факторов — ИЛ-2 и ИЛ-4 [8].

ИЛ-2 участвует в формировании быстрого иммунного ответа организма — индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры, генерирует лимфокин-активированные киллеры (ЛАК), поэтому в клинической практике рекомбинантный ИЛ-2 (ронколейкин) используется для коррекции вторичной иммунной недостаточности в комплексной терапии тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний разной этиологии и онкологических процессов [9]. При ГИ ИЛ-2 участвует также в развертывании «цитокинового каскада» путем стимулирования синтеза и секреции ряда других цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-6, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов (CSFs), факторов роста опухолей (TNFs) [10].

Таким образом, формирование нейродегенеративных изменений при ГИ связано, с одной стороны, с активацией свободнорадикального повреждения, с другой — с формированием «цитокинового каскада» и инициированных им реакций вторичного пораже-

© Э.В. Супрун, 2010

ния ткани мозга. В связи с этим целью настоящей работы было изучение динамики показателей свободнорадикального повреждения белков (ОМБ) и липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты, состояния функциональной активности митохондрий и процессов апоптоза под влиянием рекомбинантного IL-2 (ронколейкина) на модели экспериментального ГИ у крыс.

Материал и методы. Исследования проводили на белых нелинейных крысах массой 180–200 г. Крысы получены из питомника ИФТ АМН Украины. Животных содержали на стандартном рационе вивария при естественной смене дня и ночи. Все процедуры и оперативные вмешательства осуществляли в соответствии с «Положением об использовании лабораторных животных в биомедицинских исследованиях». Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) вызывали введением аутокрови во внутреннюю капсулу головного мозга под этаминал-натриевым наркозом (40 мг/кг). Животные были разделены на 3 группы по 10 крыс. Первую (ЛО) группу составили ложнооперированные животные, вторую (контроль — группа К) — животные с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), третью (группа Р) — животные с ОНМК, которым вводили ронколейкин в дозе 0,01 мг/кг внутримышечно сразу после выхода животных из наркоза и в дальнейшем 1 раз в сутки в течение 18 дней.

По истечении острого периода ишемии (на 4-е сутки) и фазы восстановления (на 18-е сутки) животных выводили из эксперимента под этаминал-натриевым наркозом путем декапитации. Мозг быстро извлекали, отделяли височные доли, которые гомогенизировали в жидком азоте. В гомогенате мозга биохимическими методами определяли содержание продуктов ОМБ — по уровню альдегидных (АФГ) и карбоксильных (КФГ) продуктов — и ПОЛ — по содержанию диеновых конъюгатов (ДК), триенкетонов (ТК) и малонового диальдегида (МДА). Антиоксидантную защиту оценивали по активности в ткани мозга супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПР). Кроме того, в гомогенате мозга определяли мембранный потенциал заряда митохондрий в присутствии сафронина-О. Оставшийся мозг фиксировали в 10 % жидкости Буэна (24 часа) и по стандартной схеме заливали в парафиновые блоки, из которых готовили серийные фронтальные гистологические срезы толщиной 15 мкм в области постцентральной извилины (соматосенсорная

кора). Для выявления экспрессии апоптотических клеток использовали иммуногистохимические методы непрямой иммунофлюоресценции. Для морфологических исследований после завершения эксперимента наркотизированных животных декапитировали, извлекали мозг, 24 часа фиксировали его в фиксаторе Карнуа и далее по стандартной схеме заливали в парафиновые блоки, из которых готовили серийные фронтальные гистологические срезы толщиной 5 мкм в области СА1 зоны гиппокампа. Для этого гистологические срезы депарафинировали по стандартной методике и окрашивали галоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону для специфического выявления РНК. Изображение коры мозга получали на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия) и с помощью 8-битной CCD-камеры СОНУ-4922 (СОНУ Inc., США) вводили в компьютерную систему анализа изображений VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Германия).

Морфометрический анализ клеток мозга осуществляли в автоматическом режиме с помощью макропрограммы, разработанной в специализированной среде программирования VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия). Определяли количество нейронов, апоптотических и деструктивно измененных нейронов на 1 мм² площади среза коры мозга и индекс отношения количества выживших нейронов к числу апоптотических и деструктивно измененных нейронов.

Полученные данные были проанализированы вариационно-статистическим методом с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия с уровнем значимости более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. ВМК у экспериментальных животных на 4-е и 18-е сутки сопровождалось повышенным содержанием показателей ОМБ — уровни раннего (АФГ) и позднего (КФГ) маркеров были повышены относительно таковых у ложнооперированных крыс почти в 5 раз ($p < 0,01$), рис. 1. На фоне применения ронколейкина отмечено ингибирование свободнорадикального повреждения белков, показатели ОМБ на 18-е сутки были на 56–70 % ниже уровней группы контроля ($p < 0,01$).

АФК обладают высокой реакционной способностью и являются потенциально опасными для клеточных структур. В норме физиологическая концентрация АФК регулируется их дезактивацией ферментными и неферментными эндогенными антиоксидантами. Окислительный стресс развивает

ся в условиях резкой активации окислительных процессов при недостаточной эффективности антиоксидантной защиты. Основным источником АФК являются нарушения в любом из митохондриальных ферментных комплексов дыхательной цепи. Имеют значение также Ca^{2+} -зависимые ферментативные реакции аутоокисления аминов и синтеза простагландинов и лейкотриенов, а также образование АФК в реакции образования ксантиноксидазы из ксантиндегидрогеназы под действием Ca^{2+} -зависимого кальпаина-1 с накоплением большого количества супероксидного анион-радикала O_2^- . Образовавшиеся при церебральной ишемии активные кислородные радикалы инициируют прямую деструкцию нуклеиновых кислот и вызывают ОМБ. Повышение уровней АФК и ОМБ стимулирует синтез транскрипционного фактора, индуцируемого при гипоксии (HIF), активацию HIF-1-зависимых генов, синтез провоспалительных цитокинов (в том числе IL-1) и формируют порочный круг вторичных повреждений [11, 12].

% от ЛО

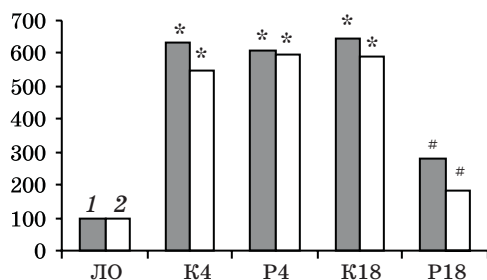


Рис. 1. Показатели окислительной модификации белков в мозге крыс с ВМК: 1 — АФК; 2 — КФГ; ЛО — ложнооперированные животные; К4 и К18 — контроль; Р4 и Р18 — группа крыс с ОНМК, получавших ронколейкин, на 4-е и 18-е сутки соответственно; $p < 0,05$, достоверно относительно данных: * ЛО животных; # К. Здесь и на рис. 2–4

Введение аутокрови крысам группы контроля сопровождалось стабильным повышением на 4-е и 18-е сутки содержания в коре мозга животных продуктов ПОЛ (МДА, ТК, ДК) в 2,0–2,5 раза относительно показателей ложнооперированных крыс ($p < 0,01$), рис. 2. При этом активация свободнорадикальных реакций происходила на фоне выраженного угнетения активности антиоксидантных ферментов ($p < 0,01$), рис. 3. Следует отметить, что активность СОД и каталазы в остром постшемическом и восстановительном периодах практически не изменилась, а ГПР — немного снизилась на 18-е сутки эксперимента.

Известно, что развитие окислительного стресса представляет потенциальную опасность для головного мозга, так как в мозге чрезвычайно интенсивны процессы окислительного метаболизма (здесь утилизируется 95 % всего потребляемого кислорода), а также содержится значительное количество липидов (50 % сухого вещества), что предопределяет возможную активацию ПОЛ. Кроме того, в ткани мозга в 100 раз больше, чем в крови, содержится аскорбата, который при определенных концентрациях из антиоксиданта превращается в прооксидант и активирует неферментативные процессы ПОЛ. При этом в мозге значительно ниже, чем в других тканях, активность ферментных антиоксидантов — каталазы, ГПР. Эти факторы повышают риск развития в головном мозге процессов ПОЛ. Значимым является также образование продуктов ПОЛ в результате накопления арахидоновой кислоты, синтеза простагландинов и лейкотриенов, вторичных свободнорадикальных метаболитов. В цепи реакций окисления липидов образуются неустойчи-

% от ЛО

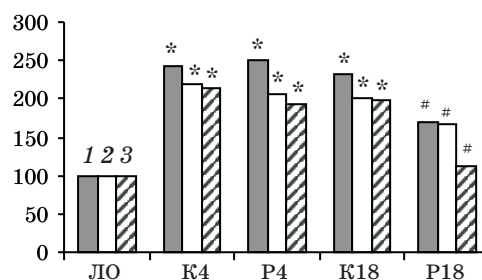


Рис. 2. Показатели перекисного окисления липидов в мозге крыс с ВМК: 1 — ТК; 2 — ДК; 3 — МДА

% от ЛО

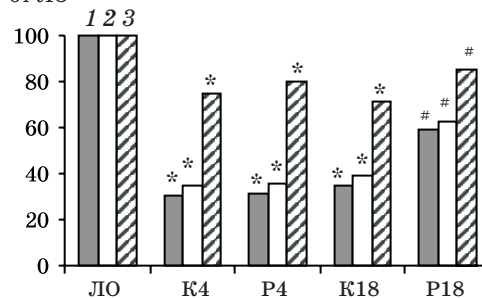


Рис. 3. Показатели антиоксидантной системы в мозге крыс с ВМК: 1 — СОД; 2 — каталаза; 3 — ГПР

вые гидроперекиси, их распад сопровождается образованием вторичных и конечных продуктов ПОЛ (ТК, ДК, МДА), которые повреждают мембраны и клеточные структуры [4, 13].

Применение ронколейкина стабилизировало процессы свободнорадикального окисления, что проявлялось активным снижением содержания вторичных и конечных продуктов ПОЛ — на 18-е сутки их уровни были ниже уровней группы контроля на 21–44 % ($p < 0,01$). Аналогично на фоне введения ронколейкина в восстановительном периоде стабилизировались показатели активности антиоксидантных ферментов, которые увеличились относительно группы контроля: СОД — на 69 % ($p < 0,01$), каталаза — на 60 % ($p < 0,01$) и ГПР — на 22 % ($p < 0,05$).

ВМК у экспериментальных животных сопровождалось на 4-е сутки резким повышением уровня апоптотических клеток относительно такового у ложнооперированных крыс (рис. 4) — почти в 3,5 раза ($p < 0,001$), что отражает активизацию процессов апоптоза нейронов в острой стадии постгеморрагического повреждения. В восстановительном периоде этот показатель повысился ($p < 0,001$). На фоне введения ронколейкина наблюдается постепенное снижение количества апоптотических клеток, более выраженное на 18-е сутки, что свидетельствует о модуляции рекомбинантным IL-2 адаптации клеток головного мозга в зоне постишемического повреждения — торможении программированной гибели нейронов и оптимизации постинсультных нарушений.

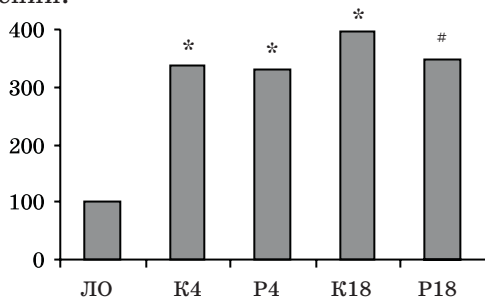


Рис. 4. Доля апоптотических клеток в мозге крыс с ВМК

В условиях дефицита кислорода при ГИ повышение уровней АФК и окислительный стресс активируют срочные регуляторные компенсаторные механизмы, индуцируют экспрессию генов раннего реагирования и активируют механизмы патологической клеточной смерти (некроз) или программированной гибели клеток (апоптоз) [14, 15]. В присутствии нейротрофинов генная программа разворачивается по антиапоптотическим механизмам, направленным на вы-

живание клетки. В условиях дефицита нейротрофинов и нарушения белкового синтеза активируются апоптотические гены, реализующие суицидную программу. Таким образом, в организме существует баланс между генетическими программами выживания и смерти, регулируемый прежде всего системой трофического обеспечения мозга [4].

Огромное значение в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга играет недостаточность трофического обеспечения. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (факторы роста), ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям. В случае же формирования повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, его вызвавшего [15, 16].

Развитие ГИ сопровождается инициированием патофизиологического нейродеструктивного каскада, который ведет к нарушению функционирования нервной клетки и ее смерти. Важную роль в этом играют процессы свободнорадикального повреждения — ОМБ, ПОЛ на фоне снижения активности АОС. В связи с этим целью рациональной нейропротекции должно быть прерывание патологических каскадов, вызывающих дисфункцию и гибель нейронов, в том числе путем применения препаратов с антиоксидантными свойствами.

Таким образом, развитие ВМК у экспериментальных животных сопровождалось активацией процессов свободнорадикального повреждения белков и липидов на фоне угнетения активности антиоксидантных ферментов, а также нарушением функциональной активности митохондрий и активацией процессов апоптоза. На фоне применения ронколейкина в дозе 0,01 мг/кг отмечено блокирование повреждающих эффектов оксидантного стресса при церебральной ишемии — снижение уровней ОМБ и ПОЛ, активизация АОС, что способствует модулированию апоптотических процессов. Следовательно, ронколейкин оказывает выраженный антиоксидантный эффект, что в перспективе позволит использовать его в качестве эффективного церебропротектора-антиоксиданта.

Список литературы

1. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М. : Медицина, 2001. — 328 с.
2. Деев А. С. Причинные факторы, течение и исходы геморрагического инсульта в молодом возрасте / А. С. Деев, И. В. Захарушкина // Неврологический журнал. — 2001. — № 5. — С. 15–17.
3. Герасимова М. М. Роль аутоиммунного процесса в патогенезе геморрагического инсульта / М. М. Герасимова, Ю. В. Антипина // Инсульт. — 2003. — № 8. — С. 48–52.
4. Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Инсульт. — 2003. — № 9. — С. 20–22.
5. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage / Н. М. Kim, Н. Y. Shin, Н. J. Jeong [et al.] // J. Mol. Neurosci. — 2000. — V. 14 (3). — P. 191–196.
6. Blum A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, Н. Miller // Am. Heart J. — 1998. — V. 135. — P. 181–186.
7. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke / C. Ferrarese, P. Mscarucci, C. Zoai [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 1999. — V. 19, № 9. — P. 1004–1009.
8. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16–22.
9. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов — К. : «АННА-Т», 2007. — 296 с.
10. Нейроиммунопатология : руководство / [Крыжановский Г. Н., Магаева С. В., Макаров С. В. и др.]. — М. : Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.
11. Дубкина О. Ю. Окислительный стресс і окислювальна модифікація білків / О. Ю. Дубкина // Мед. хімія. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 43–45.
12. Факторы транскрипции NF-1 α , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии / Т. Г. Сазонтова, А. Г. Жукова, Н. А. Анчишина [и др.] // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 17–25.
13. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов [и др.] // Совр. проблемы токсикологии. — 2005. — № 3. — С. 20–26.
14. Functional role of interleukin-1 β in IL-1 β converting enzyme-mediated apoptosis / R. M. Fridlander, V. Gardiardi, R. J. Rotello, Н. Yuan // J. Exp. Med. — 1996. — V. 184. — P. 717–724.
15. Kehler J. P. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis / J. P. Kehler // Teratology. — 2000. — V. 62. — P. 235–246.
16. Беридзе М. З. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте / М. З. Беридзе, И. Т. Урушадзе, Р. Р. Шакаришвили // Инсульт. — 2001. — № 3. — С. 35–40.

Е.В. Супрун**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО УШКОДЖЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ НА ТЛІ КОРЕКЦІЇ РОНКОЛЕЙКІНОМ**

На моделі експериментального геморагічного інсульту у щурів (шляхом введення аутокрові у внутрішню капсулу головного мозку) на тлі корекції ронколейкіном (0,01 мг/кг) відмічено нормалізацію показників вільнорадикальних реакцій та антиоксидантного статусу, активацію апоптозу в нейронах кори головного мозку.

Ключові слова: ІЛ-2, ронколейкін, антиоксидантна активність, експериментальний геморагічний інсульт.

Е. V. Suprun**DYNAMICS OF INDEXES OF FREE-RADICAL DAMAGE AT AN EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC STROKE ON A BACKGROUND OF CORRECTION BY RONKOLEUKIN**

On the model of hemorrhagic stroke in rats (by administration of autoblood in internal capsule of brain) on the background of correction by Ronkoleukin (0,01 mg/kg) was noted the normalization of free radical reactions and the antioxidant status, activation of apoptosis in the neurons of brain cortex.

Key words: IL-2, Ronkoleukin, antihypoxic activity, experimental hemorrhagic stroke.

Поступила 10.10.10

УДК 615.017:547.461.4

*О.Н. Литвинова, И.В. Киреев**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

ИЗУЧЕНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО СУКЦИНАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Жаропонижающее действие производного сукцинаминовой кислоты — бензосульфосукцина гидроксиамида — изучали на экспериментальных моделях молочной и пирогеналовой лихорадки у крыс линии Вистар. Показано, что это соединение в эффективной дозе оказывает значительное жаропонижающее действие и по выраженности эффекта не уступает препарату сравнения — диклофенаку.

Ключевые слова: производные сукцинаминовой кислоты, лихорадка, жаропонижающее действие.

Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы показывает, что в настоящее время актуальным является создание новых эффективных противовоспалительных нестероидных средств [1, 2]. Важное место в лечении воспалительных процессов занимают лекарственные средства, в структуре которых имеются дикарбоновые кислоты [3].

В последние годы в Национальном фармацевтическом университете ведется синтез биологически активных соединений — сульфамидов сукцинаниловой и сукцинаминовой кислот, а также их производных. Этими исследованиями установлено, что производные дикарбоновых кислот представляют интерес как новые группы органических соединений, проявляющих противовоспалительную, анальгетическую, нейролептическую, противосудорожную, диуретическую, гипогликемическую и антимикробную активность [4–7].

Поиск новых соединений в ряду сукцинаминовых кислот, которые влияют на воспаление и боль, является актуальной проблемой современной фармакологии. На кафедре фармацевтического анализа Национального фармацевтического университета по результатам компьютерного прогноза фармакологической активности были синтезированы 50 новых производных дикарбоновых кислот. Проведенный фармакологический скрининг этих веществ позволил выявить соединение 18, обладающее выраженными противовоспалительными и анальгетическими свойствами.

Целью нашей работы явилось в рамках доклинического изучения гидроксиамида 3,5-дихлор-4-аминобензолсульфонил-сукцинаминовой кислоты (бензосульфосукцина гидроксиамид — соединение 18) исследование его жаропонижающего действия.

Материал и методы. Специфическую активность соединения 18 изучали согласно методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) исследованию нестероидных противовоспалительных средств [8].

Данное вещество представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, с температурой плавления 203–205 °С, растворимый в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, труднорастворимый в воде, нерастворимый в эфире. Брутто-формула — $C_{10}H_{11}N_3O_5SC_{12}$. Молекулярная масса — 356,18.

Во всех опытах изучаемое соединение вводили перорально в виде 5 % тонкодисперсной суспензии, стабилизированной твином-80.

Исследование проведено на экспериментальных моделях молочной и пирогеналовой лихорадки у крыс линии Вистар массой 190–220 г. Прокипяченное, обезжиренное и охлажденное до 37 °С молоко вводили внутримышечно из расчета 5 мл на 1 кг массы животного. Пирогенал (ИЭМ им. Н.Ф. Гама-лей, г. Москва) вводили внутривенно в дозе 500 МПД на 1 кг массы тела животного. У крыс контрольных групп только вызывали лихорадку, крысам опытных групп при лихорадке вводили соединение 18 или дик-

© О.Н. Литвинова, И.В. Киреев, 2010

лофенак натрия. Изучаемое вещество и препарат сравнения — диклофенак — вводили перорально на фоне максимального повышения температуры: при лихорадке, вызванной молоком, — через 4 часа, при пирогеналовой лихорадке — через 2 часа. Температуру измеряли у животных в прямой кишке с помощью электротермометра ТПЭМ-1 ежечасно. Жаропонижающую активность оценивали по способности веществ снижать температуру тела животных опытных групп по сравнению с контролем.

Результаты и их обсуждение. Результаты экспериментальных исследований жаропонижающего действия бензосульфосукцина гидроксиамида на модели молочной лихорадки приведены в таблице.

пературы было менее выраженным, чем в контрольной группе. Так, при введении диклофенака на модели молочной лихорадки максимальное повышение температуры (на 1,2 °С по сравнению с контролем) наблюдали спустя 4 часа после его введения. При изучении жаропонижающего действия соединения 18 было установлено, что после внутрижелудочного введения его в дозе 15,2 мг/кг опытным животным через 4 часа происходило снижение температуры тела крыс на 1,7 °С по сравнению с контролем.

Жаропонижающее действие соединения 18 было изучено и на модели пирогеналовой лихорадки, результаты экспериментальных данных представлены в таблице. Введение пирогенала животным контрольной

Жаропонижающая активность соединения 18 и диклофенака по динамике температуры тела крыс на модели молочной и пирогеналовой лихорадки, (M±m) °С

Условие опыта	Контроль	Диклофенак, 8,0 мг/кг	Соединение 18, 15,2 мг/кг
Молочная лихорадка			
исходная температура	36,70±0,12	36,40±0,07	36,70±0,08
через 1 ч	38,70±0,12	37,50±0,09	37,40±0,07
через 2 ч	39,20±0,05	37,90±0,12	37,90±0,07
через 3 ч	39,30±0,16	38,10±0,07	37,80±0,09*
через 4 ч	39,40±0,11	38,20±0,08*	37,70±0,06*
через 5 ч	39,20±0,17	38,00±0,09*	37,50±0,04*
Пирогеналовая лихорадка			
исходная температура	36,60±0,15	36,80±0,07	36,70±0,13
через 1 ч	38,20±0,09	37,60±0,12	37,50±0,18
через 2 ч	38,70±0,21	37,80±0,05*	37,60±0,14*
через 3 ч	38,50±0,18	37,40±0,04*	37,20±0,19*

Примечания: 1. n=7.

2. * p<0,05, достоверно при сравнении с контролем.

При изучении жаропонижающего действия соединения 18 нами установлено, что оно обладает умеренной жаропонижающей активностью. В контрольной группе животных после введения прокипяченного, обезжиренного и охлажденного молока спустя 1 час наблюдали повышение температуры тела животных на 2 °С, через 2 часа — на 2,5 °С. Максимальное повышение температуры в контрольной группе наступало через 4 часа и составляло 39,4 °С, что на 2,7 °С выше исходного значения.

В опытных группах после введения диклофенака и соединения 18 повышение тем-

пературы вызывало повышение температуры тела крыс на 2,1 °С через 2 часа. Бензосульфосукцина гидроксиамид в дозе 15,2 мг/кг через 2 часа вызывает снижение температуры тела по сравнению с контролем на 1,1 °С. Максимальное снижение температуры (на 1,3 °С) наблюдали через 3 часа после введения соединения 18.

Спустя 2 часа после введения диклофенака было отмечено максимальное снижение температуры тела относительно контроля — на 0,9 °С, через 3 часа — на 1,1 °С.

Таким образом, на моделях молочной и пирогеналовой лихорадки установлено, что

соединение 18 по выраженности жаропонижающего действия не уступает эталонному препарату сравнения — диклофенаку.

Выводы

1. Соединение 18 в ряду 50 синтезированных новых производных дикарбоновых кислот, бензосульфосукцина гидроксид-

амид, оказывает значительное жаропонижающее действие на моделях молочной и пирогеналовой лихорадки.

2. Соединение 18 — перспективное фармакологическое вещество, которое может стать потенциальным лекарственным средством.

Список литературы

1. Клінічна фармакологія / за ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола, І. С. Чекмана — [2-ге вид., перероб. і доп.]. — К. : Медицина, 2010. — 774 с.
2. Клиническая фармакология / под. ред. В. Г. Кукеса. — [4-е изд., перераб. и доп.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1056 с.
3. *Тринус Ф. П.* Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. Н. Клебанов. — К. : Здоров'я, 1985. — 240 с.
4. *Георгіяниці В. А.* Синтез та дослідження 1-бензил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот / В. А. Георгіяниці, Л. О. Перехода, С. В. Плис // Вісник фармації. — 2005. — № 2 (42). — С. 3–6.
5. *Литвинова О. Н.* Фармакологическое исследование антиэкссудативного действия нового производного оксаминовой кислоты / О. Н. Литвинова // Експериментальна і клінічна медицина. — 2008. — № 3. — С. 45–50.
6. *Ханжина Ю. Б.* Вплив просульфобену на спонтанний діурез у щурів / Ю. Б. Ханжина, Л. В. Деримедвідь // Клінічна фармація. — 2006. — Т. 10, № 4. — С. 58–62.
7. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність похідних 2-метилнітрооксанилових кислот / В. Д. Яременко, С. Г. Ісаєв, О. І. Павлій, І. А. Зупанець // Вісник фармації. — 2004. — № 2 (26). — С. 13–14.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : [метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова]. — К. : Авіцена, 2001. — 528 с.

О.М. Литвинова, І.В. Кіреєв

ВИВЧЕННЯ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ НОВОЇ ПОХІДНОЇ СУКЦИНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

Жарознижувальну дію похідної сукцинамінкової кислоти — бензосульфосукцину гідроксидаміду — вивчали на експериментальних моделях молочної та пірогеналової гарячки у щурів лінії Вістар. Показано, що ця сполука в ефективній дозі справляє значну жарознижувальну дію та за виразністю гіпотермічної дії не поступається препарату порівняння — диклофенаку.

Ключові слова: похідні сукцинамінкової кислоти, гарячка, жарознижувальна дія.

О. N. Litvinova, I. V. Kireev

STUDY OF ANTIPIRETIK ACTION OF THE NEW SUCCINAMINE ACID DERIVATIVE

The antipyretic action of succinamine acid derivate — benzosulfosuccine hydroxyamide — was studied on experimental models of milk and pyrogenal fevers at rats of Wistar line. Findings testify, that this compound in an effective dose renders a considerable antipyretic action. On expressed antipyretic action of compound does not yield to preparation of comparison — Diclofenac.

Key words: succinamine acid derivatives, fever, antipyretic action.

Поступила 28.09.10

УДК 579.882+57.082.542

В.В. Гончаренко, С.К. Джораєва, В.В. Кутова

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», м. Харків

ХАРАКТЕРИСТИКА КУЛЬТУРАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЛАБОРАТОРНИХ ШТАМІВ ХЛАМІДІЙ

Наведено дані щодо культуральних та біологічних особливостей штамів хламідій, вилучених з уrogenітального тракту та екстрагенітальних осередків ураження у системах *in ovo* та *in vitro*. Продемонстровано, що штами, вилучені з різних уражених ділянок організму людини, зберігають вірулентні властивості за умов існування нових клітин-хазяїв та не втрачають життєздатності при збереженні у низькотемпературних умовах між пасивуваннями.

Ключові слова: лабораторні штами хламідій, перещеплювані клітинні культури, курячі ембріони, біологічні особливості збудника, цикл розвитку мікроорганізму.

Проблема хламідійної інфекції становить актуальне питання охорони здоров'я України. Сучасні багатовекторні дослідження біологічних, генетичних, патогенних особливостей хламідій різних видів привертають усе більшу увагу фахівців різних напрямків медичної науки та практики у зв'язку з широким спектром патологічних станів та клініко-епідеміологічних проявів інфекції, список яких значно розширений в останні роки [1]. З цієї причини надзвичайно важливі дослідження, спрямовані на одержання нових штамів хламідій та вивчення їх біологічних властивостей. Перещеплювані лінії культур клітин залишаються основною та найбільш вдалою моделлю для розкриття взаємодії між паразитом та хазяїном, вивчення морфології, онтогенезу, метаболізму хламідій. Підбір оптимальних умов для виділення, адаптації та серійного культивування збудника з урахуванням його біологічних особливостей та потреб залишається актуальним [2–4]. Середні строки послідовних етапів циклу розвитку можуть значно варіювати у різних штамів хламідій у залежності від їх біологічних особливостей. На тривалість і ефективність розмноження цих мікроорганізмів впливають вірулентні особливості штамів, ступінь їх адаптації до лінійних культур різного походження, функціональний стан перещеплюваних клітин, на яких здійснюється дослідження, вимоги, які ставить збудник до якості та складу живильних середо-

вищ, тощо. Великий вплив на процес культивування здійснюють умови навколишнього середовища: чинники, які виробляють клітини-хазяїни, коливання рівня необхідних поживних речовин, у тому числі й амінокислот, наявність антибіотиків у живильному середовищі, температура культивування. При використанні клітинних ліній необхідне обов'язкове врахування тропізму патогенного агента до певних клітин та застосування додаткових методичних прийомів, котрі стимулюють активну репродукцію мікроорганізму [5–7]. Причиною методологічних труднощів при використанні культур клітин вважається низька патогенність клінічних ізолятів. Попередня обробка клітин речовинами, які знижують їх нормальний метаболізм та стимулюють розмноження хламідій, є невід'ємним етапом культивування патогена в системі *in vitro*. Але не завжди методичні заходи культивування дозволяють досягти чіткої адаптації збудника до відповідного виду лінійної культури. Для підвищення вірулентності патогенного агента застосовується інокуляція клітин, інфікованих лабораторними ізолятами хламідій, у жовткові мішки курячих ембріонів, що розвиваються. При цьому відбувається інтенсивне розмноження мікроорганізму з подальшою генералізацією інфекції, яка викликає загибель ембріона на 6-ту–8-му добу після зараження. Тому послідовне спільне використання систем *in ovo* та *in vitro* часто приносить стабільно позитивні ре-

© В.В. Гончаренко, С.К. Джораєва, В.В. Кутова, 2010

зультати для отримання життєздатних лабораторних штамів хламідій [8, 9].

Таким чином, одним із важливих етапів для подальшого вивчення біологічних властивостей нововиділених збудників хламідіозу вважається застосування різноманітних методичних прийомів, спрямованих на успішну ізоляцію хламідій з біологічних зразків та адаптацію отриманих ізолятів до нових умов існування поза організмом хазяїна.

Мета роботи — визначення біологічних особливостей циклу розвитку хламідій з урахуванням адаптаційних властивостей лабораторних штамів при культивуванні у системах *in ovo* та *in vitro*.

Матеріал і методи. Для дослідження використовувались суглобові ізоляти Ag1-Z та Ag2-K, виділені з суглобової рідини хворих з артрологічною патологією; судинні ізоляти AP1-a та AP2-fa, виділені з атеросклеротичних бляшок магістральних судин, отриманих при операційному втручанні у хворих з атеросклеротичною патологією серцево-судинної системи; уrogenітальні ізоляти Ku та UG-c, вилучені із матеріалу, який зішкрібали із уретри та цервікального каналу хворих з запальними захворюваннями сечостатевої системи. Культивування мікроорганізму здійснювалось за стандартними та вдосконаленими методами на перещеплюваних клітинних лініях L-929, McCoу, Her-2, HeLa та 6–7-денних курячих ембріонах. Препарати інфікованих клітинних культур були забарвлені за методом Май–Грюнвальда–Гімзи. Накопичення антигену збудника оцінювали за допомогою методу прямої імуофлюоресценції. Мазки-відбитки були забарвлені за Маккіавелло для світлової мікроскопії [8]. Видову належність збудника встановлювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (діагностична тест-система «GenePak»[®] DNA PCR test, Росія).

Результати та їх обговорення. Відпрацювання умов культивування хламідій у культурі клітин проводили на 6 штамів, вилучених від хворих з різними проявами інфекції, у хламідійній групі лабораторії мікробіології ДУ «ІДВ АМНУ». Першим етапом роботи було проведення заходів, спрямованих на отримання клінічних ізолятів, які мають стійко стабільні ознаки життєздатності та вірулентності, котрі зберігаються протягом необмеженої кількості пасажів, і проявляють здатність до відновлення своїх біологічних властивостей після

зберігання у низькотемпературних умовах між пасажами. При використанні уrogenітальних зразків результат був досягнутий у процесі пасивування збудника на моделі курячих ембріонів. Первинні критерії адаптації за показниками морфологічної індикації мікроорганізму у мазках-відбитках жовткових оболонок заражених ембріонів у поєднанні зі специфічною летальністю останніх були відмічені на першому пасажі. Ці показники зберігались і при наступному пасивуванні ізолятів при коливаннях строків загибелі курячих ембріонів у залежності від розведення інокуляту. Стабільність біологічних властивостей уrogenітальних ізолятів дозволила проводити серійне культивування упродовж 20 років без помітних змін їх біологічних властивостей. Штами, позначені як UG-c та Ku, володіють задовільною життєздатністю, котра відновлюється після зберігання зразків у рідкому азоті. Для подальшої адаптації штамів з метою вивчення їх біологічних властивостей була використана лінія перещеплюваних клітин L-929 у якості модельної культури. За стандартних умов інфікування *in vitro* до 80 % клітин, інфікованих штамом UG-c, містили у цитоплазмі ранні форми патогенного агента у вигляді дрібних цитоплазматичних включень (рис. 1, а). При первинному інфікуванні моношару суспензією жовткових оболонок загиблих курячих ембріонів внутрішньоклітинні включення збудника були визначені у клітинах при другому пасажі через 24 години після інокуляції. Через 48 годин визначалися цитоплазматичні включення, в яких були розташовані як ретикулярні, так і елементарні тільця, що свідчило про асинхронність циклу розмноження мікроорганізму. Штам володіє здатністю утворювати цитоплазматичні включення переважно великих розмірів через 72 години інкубації (рис. 1, б). Інколи у клітині-хазяїні розвивалось декілька включень, котрі згодом зливалися в одне велике включення зазвичай до 48-ї години після інфікування. Внаслідок адаптації штам вдається розмножувати до 15 пасажів у культивованих клітинах, але треба відмітити поступове послаблення інфективних властивостей при рутинному пасивуванні ізоляту у разі проведення більш ніж 5 циклів.

При первинному інфікуванні культури клітин уrogenітальним ізолятом Ku відмічені повільніші адаптаційні властивості мікроорганізму, ніж у штаму UG-c. Так, при дослідженні культуральних препаратів у

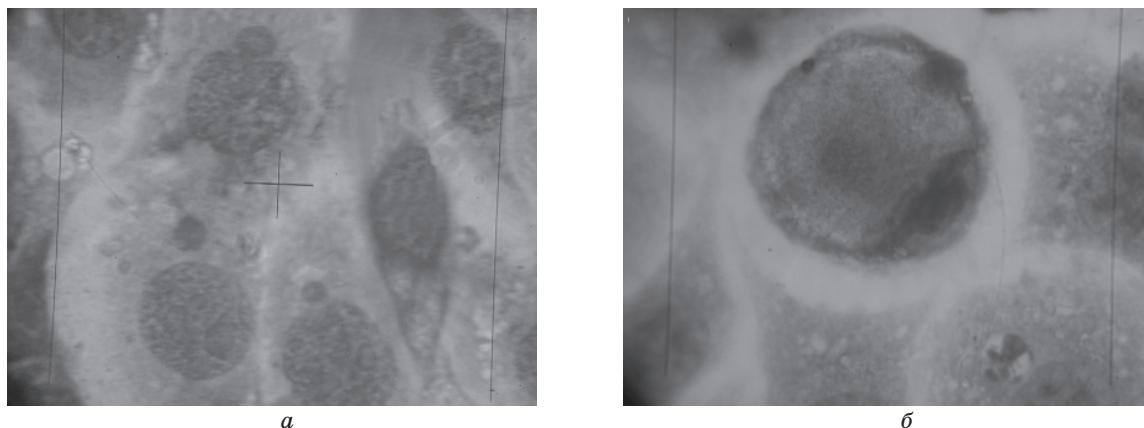


Рис. 1. Динаміка розвитку цитоплазматичних включень штаму UG-с у культурі клітин L-929 при третьому пасажі, забарвлення за методом Май-Грюнвальда-Гімзи, $\times 900$: а — 24 години; б — 72 години

світловому мікроскопі не виявлено цитоплазматичних включень збудника при другому пасажі на лінії перещеплюваних клітин L-929, результати були досягнуті через 48 годин при проведенні третього інфікування клітинного моношару. При вивченні штаму встановлена здатність до утворення включень невеликих розмірів у більшості інфікованих клітин, внутрішньоклітинні колонії не набувають помітного збільшення розмірів при тривалішій інкубації, що помітно на рис. 2. Розмноження мікроорганізму *in vitro* без помітного зменшення інфективності можна проводити протягом 4 пасажів, потім настає її зниження, загальна кількість послідовних пересівань при серійному культивуванні патогенного агента сягає 5–7 пасажів з поступовою зміною морфологічних структур хламідій до їх повного зникнення. У випадку пересівання подібних культуральних зразків для інфікування курячих ембріонів інвазійні властивості відновлюються, що свідчить про появу інапарантної інфекції при множинних пасажах на культурі клітин.

Для визначення антигену хламідій використовували метод прямої імунофлюоресценції. Дрібні обмежені включення з чітким світінням визначалися у початкові строки циклу розвитку обох штамів: при мікроскопії препаратів штаму Ku спостерігалися поодинокі антигенні конгломерати на 24-ту годину репродукції у деяких клітинах, а при люмінесцентному дослідженні штаму UG-с — невеликі внутрішньоклітинні включення у більшості фібробластів уже на 18-ту годину інкубації. Фотографії культуральних препаратів, досліджених за допомогою люмінесцентної мікроскопії, представлені на рис. 3. На них також помітна різниця у кількості включень та їх розмірах. Зразки були забарвлені флюоресціюючими антитілами через 48 годин після зараження клітинної культури відповідними штамми.

При внесенні інфекційного матеріалу від хворих з суглобовою патологією та атеросклеротичними ураженнями судин досягнення необхідних критеріїв було реалізовано за допомогою використання спільного послідовного культивування збудників у

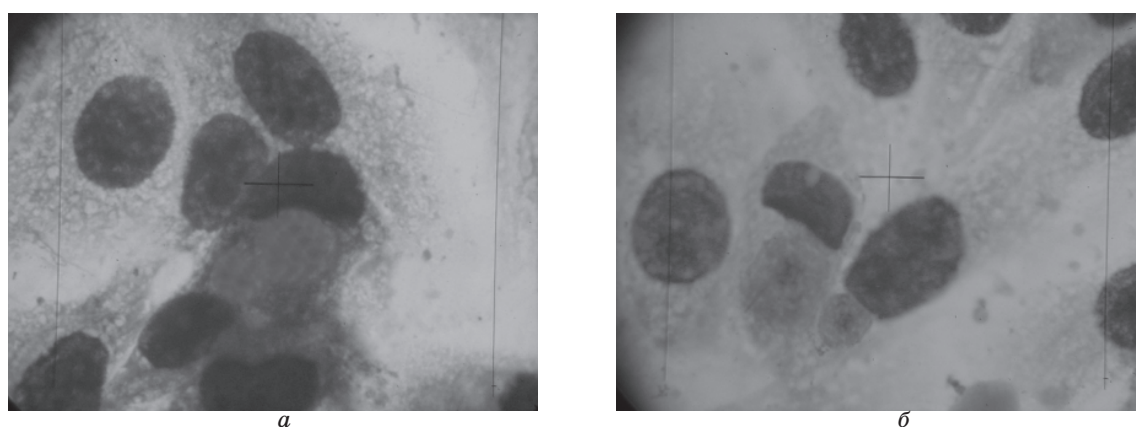
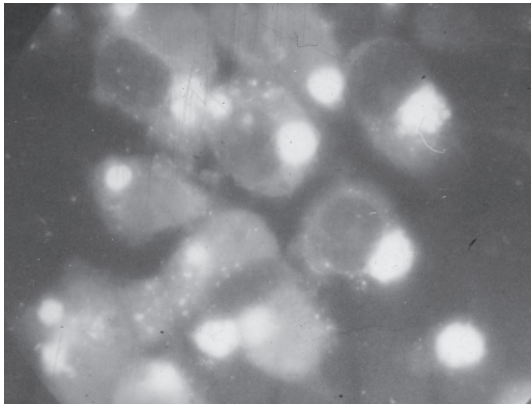
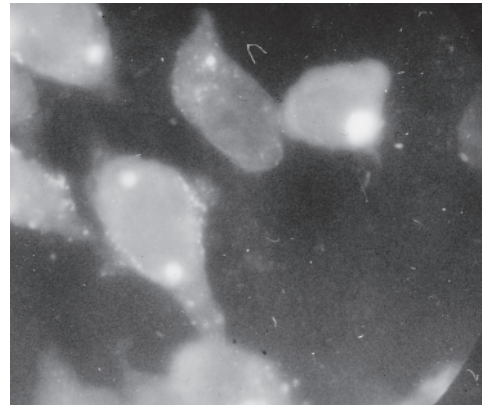


Рис. 2. Динаміка розвитку цитоплазматичних включень штаму Ku у культурі клітин L-929 при третьому пасажі, забарвлення за методом Май-Грюнвальда-Гімзи, $\times 900$: а — 48 годин; б — 72 години



а



б

Рис. 3. Внутрішньоклітинні цитоплазматичні вclusions урогенітальних штамів *C. trachomatis* у культурі клітин лінії L-929 (метод прямої імуофлюоресценції): а — культуральні препарати штаму UG-c, 2-й пасаж, 48 годин інкубації; б — культуральні препарати штаму Ku, 3-й пасаж, 48 годин інкубації

культури клітин та курячих ембріонах, що розвиваються [9]. При культивуванні синовіальної рідини та зависей атеросклеротичних бляшок у системах культури клітин при перших 3 пасажах результати дослідження визнавалися сумнівними, але перенесення інфікованого культурального матеріалу у жовткові мішки ембріонів викликало достатньо швидкий позитивний наслідок. Після культивування збудників у системі *in ovo* здійснювалось повторне інфікування перещеплюваних клітинних культур відповідними розведеннями жовткових оболонок загиблих курячих ембріонів. Застосування даного методичного прийому приводило до задовільних результатів адаптації вилучених збудників при серійному культивуванні за умов інших клітин-хазяїв та дозволило отримати лабораторні штами зі стабільно стійкими ознаками вірулентності та життєздатності. Штами, вилучені з синовіальної рідини, після вивчення біологічних властивостей були позначені як Ar1-Z та Ar2-K, а судинні ізоляти — AP1-a та AP2-fa.

Джерелом первинного інфекційного матеріалу від хворого з діагнозом «хронічний синовіт» слугувала синовіальна рідина, яка була застосована одночасно для інокуляції курячих ембріонів, що розвиваються, та моношару культури клітин L-929. Інокуляти для інфікування модельних систем використовували у вигляді суміші суглобової рідини та ізотонічного розчину NaCl у співвідношенні 1:1. Ізотонічний розчин NaCl вживали для розведення желеподібної рідини, котра виявлялася навіть при короткочасному зберіганні при +4 °C. Результат первинного виділення патогенного агента в системі *in ovo* виявився негативним через неспеци-

фічну загибель ембріонів внаслідок токсичної дії біоматеріалу. Інфікування аналогічним матеріалом моношару клітин також не дало позитивного результату після проведення двох пасажів. Ізоляція мікроорганізму з даного патогенного матеріалу була здійснена при перенесенні інфікованої культуральної суспензії у жовткові мішки курячих ембріонів. Для отримання штаму Ar1-Z знадобилося провести 3 пасажі *in ovo* до надбання штамом достатньої вірулентності (загибелі ембріонів та накопичення біомаси збудника). Але патогенні властивості штаму не були задовільними, що було помітно при наступному інфікуванні перещеплюваних клітин ліній L-929 та McCoу. При пасивуванні мікроорганізму на клітинних моделях було відмічено повільний розвиток та утворення цитоплазматичних включень малих розмірів. Після зберігання культуральних зразків у рідкому азоті життєздатність штаму зберігалася, але патогенні властивості завжди залишалися обмеженими. Результат виділення штаму Ar1-Z з суглобової рідини показаний на рис. 4, а. Індикація цитоплазматичних включень мікроорганізму проведена на другому пасажі через 48 годин після повторного інфікування культури клітин зависю жовткових оболонок загиблого курячого ембріона. Необхідно зауважити, що кількість уражених клітин була обмежена, а включення були невеликого розміру. При проведенні третього пасажу відмічалось збільшення кількості інфікованих клітин зі збільшенням розмірів включень (рис. 4, б). При застосуванні клітинної лінії McCoу результати були аналогічними. Слід визнати, що при серійному пасуванні штаму впродовж 12 років не до-

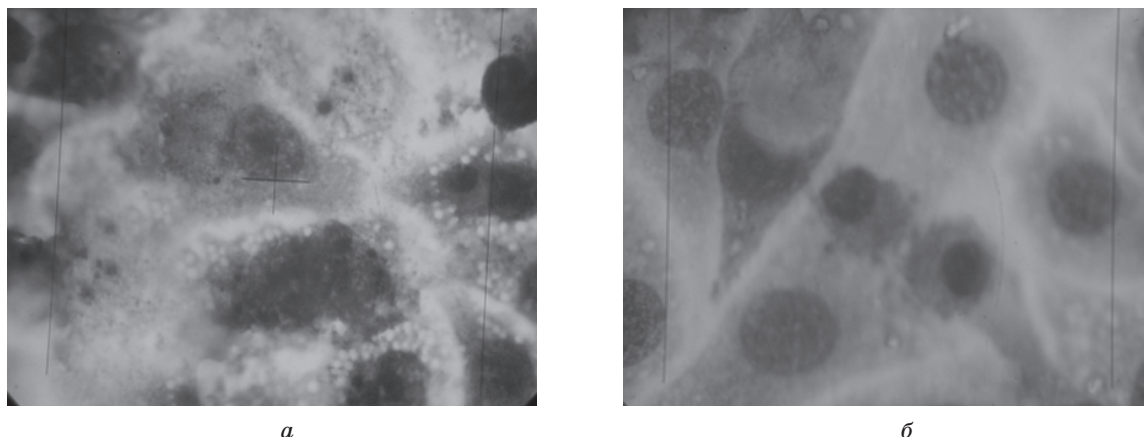


Рис. 4. Динаміка розвитку цитоплазматичних включень штаму Ar1-Z у культурі клітин L-929, забарвлення за методом Май-Грюнвальда-Гімзи, $\times 900$: а — 48 годин, 2-й пасаж; б — 72 години, 3-й пасаж

сягнуто ефекту множинного зараження моношару, відсоток інфікованих клітин не перевищував 20 %, незважаючи на застосування додаткових методичних прийомів, котрі дозволяють посилити інвазійні властивості збудника, та використання для розмноження інших клітинних ліній.

Штам Ar2-K також був ізольований з синовіальної рідини ураженого колінного суглоба хворого з діагностованою хворобою Рейтера за допомогою послідовного культивування *in ovo* та *in vitro*. Вірулентні особливості суглобового ізоляту виявились значно більш вираженими у порівнянні з описаним. Штам Ar2-K одразу проявив високий ступінь вірулентності при його перенесенні на модель курячих ембріонів. Ознаки адаптації патогенного агента до жовткових оболонок курячих ембріонів виявляли при первинному зараженні, чітка адаптація настала на першому пасажі. При розтині свіжозагиблих ембріонів відмічалось характерне потоншення жовткових оболонок, різко виражена гіперемія шкірних покривів ембріона та шкірні геморагії. Перші морфологічні характеристики мікроорганізму були отримані у мазках-відбитках інфікованих оболонок жовткових мішків при світловій мікроскопії. При вивченні препаратів, забарвлених за Маккіавелло, на етапі адаптації збудника регулярно визначались морфологічні структури, характерні для хламідій: вільно розташовані рожеві елементарні тільца, більшість яких перебувала в межах видимості світлового мікроскопа, та сині ретикулярні тільца. Найбільш чіткі динамічні дані були отримані при перенесенні та подальшому культивуванні штаму Ar2-K у культурах клітин L-929 та McCoу. На другому пасажі, через 18–20 годин після інтерналі-

зації елементарних тілець у клітини, виявлялися конгломерати ретикулярних тілець у вигляді компактних утворень, помітних у світловому мікроскопі, котрі забарвлювалися за методом Май-Грюнвальда-Гімзи у синій колір. У подальшому розміри включень збільшувалися і до 24–36-ї години після інфікування воно наближалось за величиною до розмірів ядра (рис. 5, а). Через 48–72 години включення збудника зазвичай займали більшу частину цитоплазми клітини-хазяїна (рис. 5, б). Інколи в інфікованому моношарі клітин при терміні репродукції 72 години спостерігали як розвинуті колонії мікроорганізму, так і включення, що визначалися у строк 24 години, що, можливо, вказувало на другий цикл інфікування культури.

При забарвленні культуральних препаратів флюоресціюючими антитілами також спостерігалася різниця у множинності уражених клітин, заражених суглобовими ізолятами. Дослідженнями люмінесцентних препаратів встановлено наявність невеликих включень у культурах, інкульованих штамом Ar2-Z, та низький відсоток інфікованих клітин, тоді як у зразках штаму Ar2-K спостерігалось множинне інфікування моношару та набагато більші включення при однакових термінах інкубації (рис. 6).

При виконанні діагностичного виділення ми враховували наявність тропізму у збудників хламідійної інфекції різних видів до клітинних культур, тип біологічного матеріалу, що вносився до моношару та потреби мікроорганізму до умов культивування: наявність поживних речовин, температура та термін культивування. Деякі зразки успішно культивувались на двох клітинних лініях одночасно. Крім того, збудники, ви-

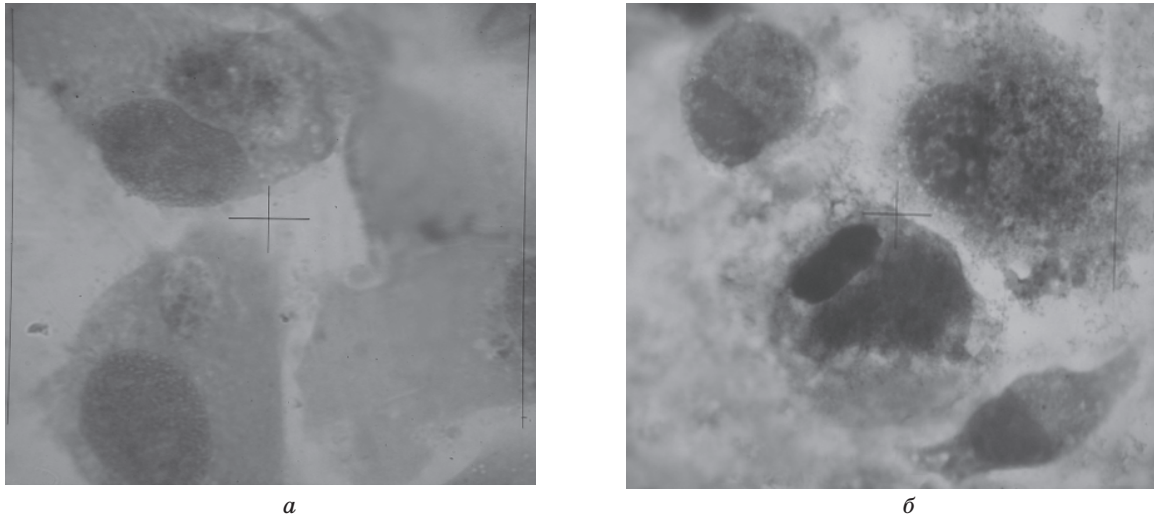


Рис. 5. Цитоплазматичні включення штаму Ar2-К у клітинах на різних строках репродукції, забарвлення за методом Май-Грюнвальда-Гімзи, $\times 900$: а — 36 годин; б — 48 годин (2-й пасаж)

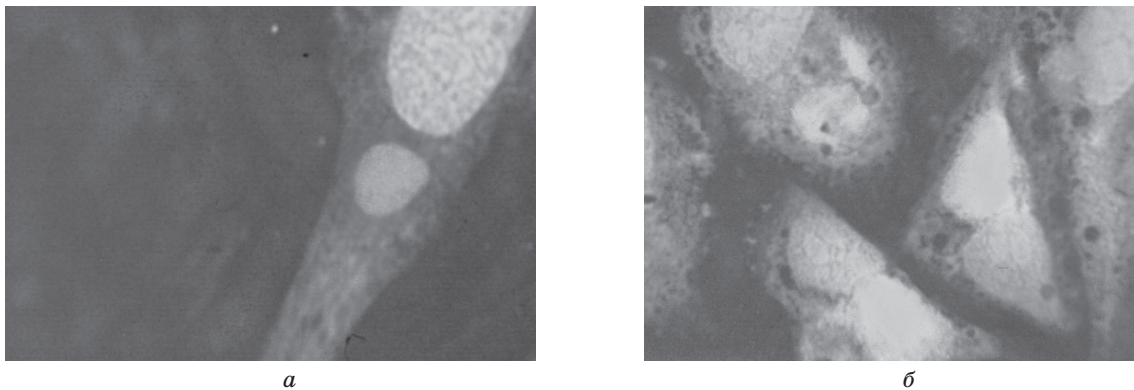


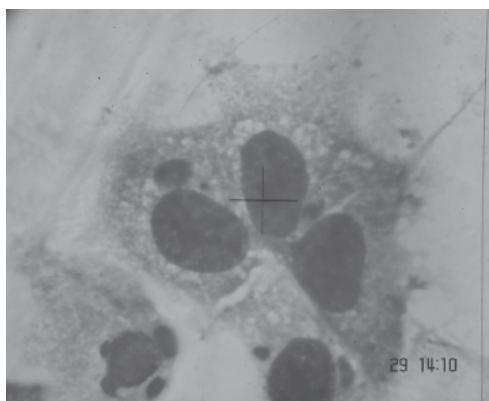
Рис. 6. Цитоплазматичне включення штаму Ar1-Z (а) і Ar2-К (б) у клітинах L-929, 2-й пасаж, 48 годин інкубації. Метод прямої імуофлюоресценції, $\times 1350$

ділені з усіх клінічних зразків, за винятком судинних, добре культивувались у моношарі клітинної лінії L-929, що свідчить про її універсальність для ізоляції *C. trachomatis*.

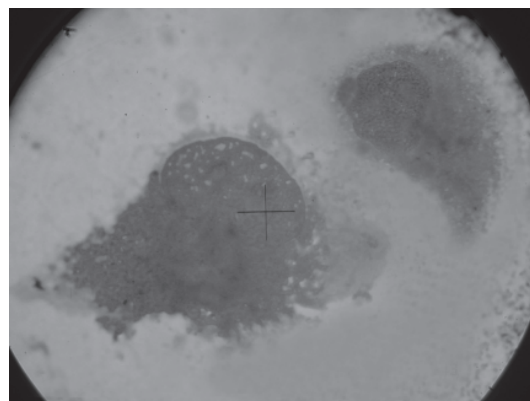
При виділенні та подальшому культивуванні мікроорганізмів, отриманих з післяопераційних кардіоваскулярних зразків, були виявлені деякі відмінності у циклі розвитку даних ізолятів. Судинний ізолят AP1-а був вилучений із атеросклеротичної бляшки черевного відділу аорти після перенесення культуральної суспензії, інфікованої первинним клінічним матеріалом, до жовткових мішків курячих ембріонів, що призвело до специфічної загибелі останніх на першому пасажі та накопичення необхідної кількості інфекційних частинок збудника при проведенні другого зараження. Після досягнення адаптації інфіковані зависі жовткових оболонок свіжозагиблих ембріонів були інокульовані у перещеплювані клітини лінії Нер-2, у яких відбулося виділен-

ня збудника на другому пасажі. Відмічався повільний цикл розвитку мікроорганізму. При серійному культивуванні патогена за даними світлової мікроскопії виявлено, що протягом трьох пасажів інфікованість клітин коливалась у межах 0–10–25 %, цитоплазматичні включення були невеликі за розміром, тривалість циклу розвитку досягала 96–120 годин. Відмічались 2–3 мікроколонії збудника в одній клітині, що притаманно виду *C. pneumoniae*. Навіть через 4 доби культивування внутрішньоклітинні включення не досягали великих розмірів при другому пасажі. При проведенні третього пасажу встановлено, що паразитофорні вакуолі з морфологічними структурами мікроорганізму як при 72 годинах репродукції, так і при 96 годинах не являли собою розвинуті включення, але займали більшу частину цитоплазми, відтискуючи ядро клітини. Через 4 доби інкубації було відмічено появу компактних форм збудника, котрі були

аналогічні включенням, визначеним у термін розвитку 24 години, що вказувало на асинхронність розмноження паразита. Продуктивний цикл розвитку мікроорганізму зазвичай спостерігався з четвертого пасажу, при цьому встановлено множинність інфікування моношару: до 80 % клітин містили цитоплазматичні включення патогенного агента, на 24-ту годину інкубації мікроколонії збудника мали вигляд овальних утворень темно-синього кольору (рис. 7, а). Через 48 годин колонії збільшувались і на 72-гу годину у більшості клітин моношару спостерігалися розвинуті включення збудника з завершеним циклом розвитку, а частина клітин була зруйнована при процесах ектоцитозу елементарних тілець у міжклітинний простір (рис. 7, б).



а



б

Рис. 7. Динаміка розвитку цитоплазматичних включень штаму AP1-а у перещеплюваних клітинах лінії Нер-2, 4-й пасаж, забарвлення за методом Май-Грюнвальда-Гімзи, $\times 900$: а — 24 години культивування; б — 72 години

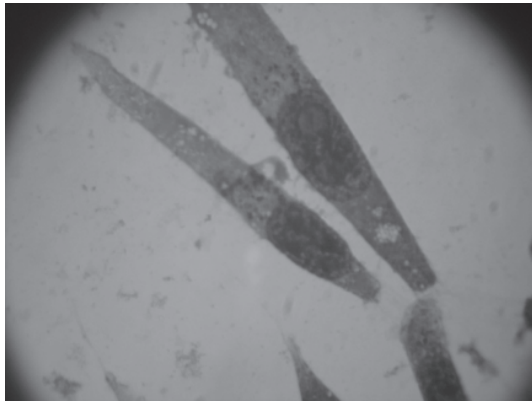
Мікроскопічна картина препаратів, які були забарвлені через 96 годин, характеризувалась наявністю конгломератів напівзруйнованих клітин та окремих життєздатних клітин з включеннями малих розмірів.

В цілому штаму AP1-а притаманне розмноження у перещеплюваних клітинних лініях Нер-2 без зниження інфективних властивостей упродовж 5–7 пасажів, після чого вірулентність збудника поступово зменшується до повного зникнення помітних форм на 10–12-й цикл пасивування, але з відновленням життєздатності при зміні хазяїна. При використанні для культивування клітин лінії HeLa інфікованість моношару була помітно нижчою, ніж при використанні лінійної культури Нер-2, що вказує на цілеспрямований тропізм судинного ізоляту AP1-а до даної клітинної популяції. У процесі культивування мікроорганізму упродовж 7 років виявлено, що штаму володіє задовіль-

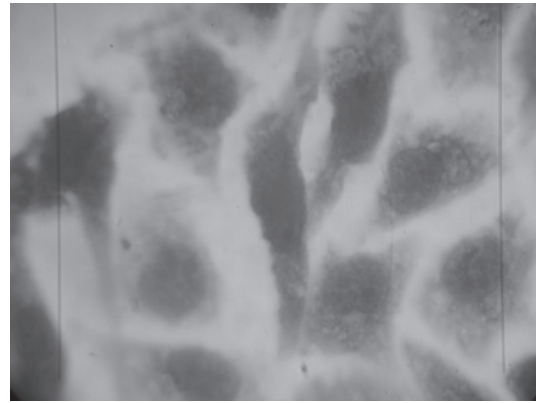
ною життєздатністю з відновленням інфективних властивостей, аналогічних попереднім, після зберігання зразків у рідкому азоті між пасажами.

Судинний ізолят AP2-а був вилучений з атеросклеротичної бляшки зворотної стенової артерії, отриманої при операційному втручанні з приводу облітеруючого атеросклерозу магістральних судин нижніх кінцівок з вираженою оклюзією. Для отримання лабораторного ізоляту зі стійкими ознаками життєздатності знадобилось провести 2 цикли культивування на лінійній культурі Нер-2 з подальшим перенесенням інфекції на модель курячих ембріонів. Досягнення необхідного рівня вірулентності штаму відбулося після проведення 3 пасажів з подальшою успішною адаптацією збудника до

лінії перещеплюваних клітин Нер-2. У процесі пасивування штаму було відмічено повільний цикл репродукції, невисоку інфективну активність мікроорганізму, обмежену кількість інфікованих клітин моношару. Цикл розвитку інфекційного агента триває 96 годин, спостерігалось декілька цитоплазматичних колоній збудника в одній клітині. Динаміка розвитку патогена при проведенні другого пасажу у різні строки репродукції показана на рис. 8. У наступних пасажах не відмічено збільшення кількості внутрішньоклітинних включень та їхніх розмірів. Упродовж серійного пасивування штаму протягом 6 років не встановлено ані посилення вірулентних властивостей, ані втрати життєздатності після зберігання мікроорганізму при температурі -196°C . Усі означені властивості зберігаються у стабільно незмінному стані при планових пересіваннях збудника *in ovo* та *in vitro*.



а



б

Рис. 8. Динаміка розвитку цитоплазматичних включень штаму AP2-фа у перещеплюваних клітинах лінії Нер-2, 2-й пасаж, забарвлення за методом Май-Грюнвальда-Гімзи, $\times 900$: а — 48 годин культивування; б — 72 години

Видову належність мікроорганізмів визначено завдяки застосуванню методів електронної мікроскопії та полімеразної ланцюгової реакції. При верифікації видової належності збудників встановлено, що штами, вилучені з уrogenітального тракту та сировальної рідини, належать до виду *C. trachomatis*, а штами, ізольовані з кардіоваскулярних зразків, — до виду *C. pneumoniae* (рис. 9, 10).

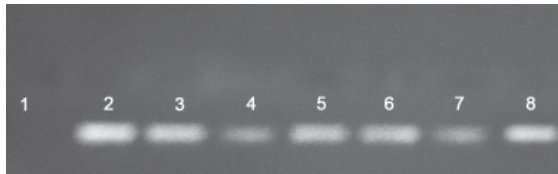


Рис. 9. Електрофореграма результатів полімеразної ланцюгової реакції: 1 — негативний контроль; 2–7 — культура клітин, інфікована штамом (2, 3 — Ar2-K; 4 — Ar1-Z; 5, 6 — UG-c; 7 — Ku); 8 — позитивний контроль



Рис. 10. Електрофореграма результатів полімеразної ланцюгової реакції: 1 — негативний контроль; 2–4 — культура клітин, інфікована штамом (2, 3 — AP1-a; 4 — AP2-fa); 5 — позитивний контроль

При проведенні полімеразної ланцюгової реакції для досліджень було відібрано культуральні зразки в аналогічні терміни репродукції збудника і в однакові пасажі. На рисунках помітна різниця в інтенсивності сигналу, що вказує на різну кількість морфологічних структур хламідій і узгод-

жується з результатами мікроскопічних досліджень.

За результатами досліджень здійснена верифікація видової належності ізольованих мікроорганізмів у виникненні різних нозологічних форм захворювань систем та органів організму людини і встановлено зв'язок між наявністю патогенного агента та викликаною патологією. До виду *C. trachomatis* належать штами Ku та UG-c, вилучені із уrogenітального тракту, і штами Ar1-Z та Ar2-K, виділені з суглобової рідини хворих з артрологічною патологією. Лабораторні штами AP1-a та AP2-fa, виділені з атеросклеротичних бляшок магістральних судин, належать до виду *C. pneumoniae*. Неможливість адаптування та подальшого культивування збудників виду *C. pneumoniae* на клітинній лінії L-929 підтверджує факт наявності тропізму хламідій до обмеженої кількості клітинних культур різного походження. Методичні підходи до виділення мікроорганізмів виду *C. pneumoniae* мають особливості, зумовлені тривалістю циклу розвитку та певними вимогами мікробів до складу поживного середовища. У результаті досліджень встановлено, що при виділенні даного збудника необхідно застосовувати безсироваткове середовище з додатковим центрифугуванням. Встановлені відмінності циклу розвитку мікроорганізмів. Штами різнились за патогенними здатностями, мали різні адаптаційні властивості та відмінні строки початку продуктивного циклу розвитку з активною репродукцією збудника. Різниця у термінах формування включень, їхньої кількості та множинності інфікування моношару свідчила про наявність індивідуальних штамових відмінностей.

При аналізі отриманих даних за показниками ефективності проникнення у клітини та динаміки розвитку мікроорганізмів з'ясовано, що наявність більш сильнішого патогенного потенціалу притаманна штаму Ar2-K, вилученому від хворого з синдромом Рейтера, та штаму UG-c, ізольованому з цервікального каналу хворої з хронічним ендцервіцитом. При вивченні штаму AP1-a, виділеного з атеросклеротичної бляшки, встановлено початкові повільні темпи репродукції збудника з посиленням патогенних властивостей починаючи з 4-го пасажу, здатність до множинного інфікування моношару клітин Нер-2 та формування декількох вклю-

чень у цитоплазмі. При культивуванні штамів Ku, Ar1-Z і AP2-fa встановлено ознаки розвитку інфекційних агентів аналогічної направленості. Відмічена загальна для мікроорганізмів повільна ініціація інфікування, низький відсоток уражених клітин та поява інапарантної інфекції у результаті множинних пасажів заражених клітин.

Таким чином, штами, вилучені з різних уражених ділянок організму людини, зберігають вірулентні властивості за умов існування в нових клітинах-хазяях та не втрачають життєздатності при збереженні у низькотемпературних умовах між пасивуваннями.

Список літератури

1. Мавров И. И. Современное состояние проблемы хламидийной инфекции / И. И. Мавров // Международный медицинский журнал. — 2003. — № 3. — С. 101–105.
2. Шаткин А. А. Урогенитальные хламидиозы / А. А. Шаткин, И. И. Мавров. — К. : Здоров'я, 1983. — 200 с.
3. Мавров И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии : руководство для врачей, интернов и студентов / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. — Харьков : Факт, 2007. — 792 с.
4. Мавров Г. И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Г. И. Мавров. — К., 2005. — 524 с.
5. Isolation and continuous growth of Chlamydia pneumoniae from arterectomy specimens / P. Apfalter, M. Loidl, R. Nadrshal [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — № 19. — P. 305–308.
6. Black C. M. Current method of laboratory diagnosis Chlamidia trachomatis infection / C. M. Black // J. Clin. Microbiol. — 1997. — V. 10, № 1. — P. 160–184.
7. Изоляция, идентификация, изучение биологических свойств штаммов хламидий разных видов / З. Н. Нехороших, М. В. Маликова, Ю. А. Бощенко [и др.] // Методи одержання чистих культур мікроорганізмів та їх довгострокове зберігання в колекціях. — 2004. — Вип. 3. — С. 99–110.
8. Виділення, ідентифікація та умови довгострокового зберігання Chlamydia trachomatis та Chlamydia pneumoniae : [метод. рекомендації / уклад. І. І. Мавров, В. В. Кутова, В. В. Гончаренко, С. К. Джораєва]. — К. : Знання України, 2007. — 24 с.
9. Пат. 70136 А Україна, G01N33/00. Спосіб виділення штамів хламідій / Кутова В. В., Маврова Д. І., Гончаренко В. В., Щоголева О. В., Джораєва С. К. — № 20031212636 ; заявл. 26.12.03 ; опубл. 15.09.04, Бюл. № 9.

В.В. Гончаренко, С.К. Джораєва, В.В. Кутова

ХАРАКТЕРИСТИКА КУЛЬТУРАЛЬНИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ШТАММОВ ХЛАМИДИЙ

Приведены данные, касающиеся культуральных и биологических особенностей штаммов хламидий, выделенных из урогенитального тракта и экстрагенитальных очагов поражения в системах *in ovo* та *in vitro*. Продемонстрировано, что штаммы, выделенные из различных очагов поражения, сохраняют вирулентные особенности в условиях существования новых клеток-хозяев и не теряют жизнеспособности при сохранении в низкотемпературных условиях между пассажами.

Ключевые слова: лабораторные штаммы хламидий, перевиваемые клеточные культуры, куриные эмбрионы, биологические особенности возбудителя, цикл развития микроорганизма.

V.V. Goncharenko, S.K. Dzhoraeva, V.V. Kutova

CULTURAL PECULIARITY CHARACTERISTIC OF LABORATORY CHLAMYDIAE STRAINS

The data about the cultural and biological peculiarities of chlamydiae strain, isolating from urogenital tract and extragenital lesion focus *in ovo* and *in vitro* are shown. It was demonstrated, that strains to retain its virulent features in the existence condition of the new cell-host. The agents don't lose the viability with keeping in the low temperature condition between passages.

Key words: the laboratory chlamydiae strains, intraway cell culture, chick embryo, biological agent peculiarity, development cycle of microorganism.

Поступила 21.07.10

УДК 615.28+579.861

Н.В. Кашпур

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

ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ ARTEMISIA І РОДУ GALIUM ВІДНОСНО СТАФІЛОКОКІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ МЕТИЦИЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Методами дифузії в агар і серійних розведень рослинних субстратів у рідких поживних середовищах встановлено значну бактерицидну активність ліпофільних фракцій полину звичайного (*Artemisia vulgaris L.*), полину австрійського (*Artemisia Austriaca Jacq.*) та підмаренника справжнього (*Galium verum L.*) щодо сучасних клінічних штамів стафілококів, включаючи метицилінорезистентні ізоляти.

Ключові слова: протимікробна дія, *Artemisia*, *Galium*, стафілокок.

Важливою проблемою сучасної медицини є формування і глобальне розповсюдження госпітальних штамів мікроорганізмів із високим рівнем резистентності до антибіотиків, хіміотерапевтичних препаратів і антисептиків. В останні десятиліття неухильно зростає увага дослідників до ролі метицилінорезистентних стафілококів (MPC) у виникненні нозокоміальних ускладнень. Крім стійкості до метициліну та оксациліну вони характеризуються високим рівнем резистентності до карбапенемів, цефалоспоринів II і III поколінь, аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів, тетрациклінів, фторхінолонів [1]. Препаратами вибору для лікування інфекцій, спричинених MPC, є глікопептидні антибіотики (ванкоміцин і тейкопланін). Їх застосування супроводжується значними побічними ефектами, що робить актуальним пошук нових терапевтичних підходів.

Одним з перспективних джерел для створення засобів, активних по відношенню до MPC, можуть бути біологічно активні речовини представників роду полин (*Artemisia L.*) та роду підмаренник (*Galium L.*), що вегетують на території України. Найпоширеніші серед них види — полин звичайний (*Artemisia vulgaris L.*), полин австрійський (*Artemisia Austriaca Jacq.*) та підмаренник справжній (*Galium verum L.*). Біологічно активні речовини цих рослин досить інтен-

сивно досліджували у 70-х та 80-х роках XX століття [2–5]. Враховуючи теперішні тенденції популяційної еволюції умовно-патогенних мікроорганізмів, метою даного дослідження було вивчення протимікробної активності екстрактів полину звичайного, полину австрійського та підмаренника справжнього по відношенню до сучасних полірезистентних клінічних штамів стафілококів.

Матеріал і методи. Препарати полину звичайного Av8–Av11, полину австрійського Aaus15–Aaus18 та підмаренника справжнього Gver4–Gver7 для визначення антимікробної активності одержували на основі ліпофільних фракцій рослин, використовуючи хлороформні (Av8, Av9, Aaus15, Aaus16, Gver6, Gver7), та етилацетатні витяги (Av10, Av11, Aaus17, Aaus18, Gver4, Gver5), одержані методом рідинно-рідинного фракціонування у послідовному ряду з поступово наростаючою полярністю [6, 7]. Також отримано спиртові і водні витяги — 1:5 та 1:10 відповідно [8, 9]. Для визначення антибактеріальної активності речовин використовували агар Мюллера–Хінтона, мікроби вирощували на щільному живильному агарі. Кожну серію живильного середовища якісно та кількісно контролювали згідно з нормативними документами. Протимікробну активність визначали методом дифузії в агар (метод «колодязів») [10]. У

© Н.В. Кашпур, 2010

кожну лунку (розміром 6–8 мм) вводили препарат, чашки Петрі розміщували у термостаті на 18–24 години. Ступінь чутливості мікроорганізмів щодо досліджуваної речовини оцінювали за розміром зон затримки росту. Методом серійних розведень рослинних субстратів у рідких поживних середовищах вивчено мінімальні бактерицидні (МБцК) та бактеріостатичні (МБсК) концентрації щодо штамів мікроорганізмів [11].

Тестування протимікробної активності ліпофільних фракцій проведено з використанням музейного штаму *S. aureus* 25923 та 40 клінічних ізолятів стафілококів з різним рівнем антибіотикорезистентності від пацієнтів з захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Виділені штами ідентифікували за комплексом культуральних і біохімічних властивостей. Для оцінки ферментативної активності культур використовували набори «Staphy-Test» (Lachema, Чехія). Для виявлення метицилінорезистентних штамів визначали чутливість культур до оксациліну методом двократних серійних розведень в агарі Мюллера–Хінтона з 5 % NaCl згідно з рекомендаціями Національного комітету клініко-лабораторних стандартів (NCCLS, США) [12]. Метицилінорезистентними вважалися штами, для яких мінімальна пригнічуюча концентрація оксациліну становила 32 мкг/мл. При мінімальній пригнічуючій концентрації оксациліну 8–16 мкг/мл куль-

тури стафілококів розцінювали як штами з граничною чутливістю. Серед тест-культур ідентифіковано 26 штамів *S. aureus*: з них 14 — метициліночутливих (MSSA) і 12 — метицилінорезистентних (MRSA). Серед 14 штамів коагулазонегативних стафілококів ідентифіковано 8 штамів *S. epidermidis*, 4 штами *S. haemolyticus*, 2 штами *S. hominis* (всього 4 метициліночутливі штами — MSCNS, 8 метицилінорезистентних штамів — MR-CNS і 2 штами з граничним рівнем резистентності — MIR-CNS).

Результати та їх обговорення. Методом дифузії в агар встановлено, що спиртові і водні витяги (відповідно 1:5 та 1:10) протистафілококової активності не проявляють.

З метою початкової оцінки протимікробних властивостей біологічно активних речовин полину та підмаренника проведено тестування протистафілококової активності екстрактів, одержаних шляхом послідовної екстракції сировини органічними розчинниками із зростаючою полярністю. Отримані експериментальні дані, наведені в табл. 1, свідчать про порівняно високу чутливість до біологічно активних речовин музейного штаму золотистого стафілокока *S. aureus* 25923. Зони пригнічення росту коагулазонегативних стафілококів під впливом досліджуваних екстрактів виявилися дещо меншими, порівняно із штамами *S. aureus*. Найактивнішим по відношенню

Таблиця 1. Протистафілококова активність ліпофільних фракцій полину звичайного, полину австрійського та підмаренника справжнього

Код препарату	Затримка росту мікроорганізмів, (M±m) мм				
	<i>S. aureus</i> 25923	MSSA (n=3)	MRSA (n=3)	MS-CNS (n=3)	MR-CNS (n=6)
Av8	25,0±0,3	24,0±0,3	23,1±0,2	25,1±0,1	24,0±0,2
Av9	28,2±0,3	26,2±0,4	26,0±0,3	24,0±0,3	23,0±0,3
Aaus15	30,2±0,4	30,1±0,1	28,0±0,4	27,3±0,3	28,2±0,3
Aaus16	30,3±0,5	29,4±0,3	30,0±0,2	27,0±0,2	28,1±0,2
Gver6	30,3±0,4	28,0±0,2	26,2±0,2	26,2±0,3	25,4±0,3
Gver7	32,4±0,3	27,1±0,2	27,3±0,3	25,2±0,4	24,0±0,3
Av10	25,1±0,4	23,0±0,1	24,1±0,3	23,0±0,2	23,2±0,3
Av11	26,3±0,5	25,4±0,3	24,0±0,4	23,0±0,3	22,0±0,2
Aaus17	25,2±0,4	23,0±0,3	23,0±0,3	22,3±0,1	23,1±0,2
Aaus18	27,3±0,5	26,2±0,3	25,2±0,3	25,0±0,3	24,0±0,3
Gver4	22,3±0,4	19,1±0,2	20,0±0,2	18,1±0,3	19,2±0,3
Gver5	25,4±0,3	23,0±0,3	22,1±0,3	21,0±0,2	20,1±0,3
Контроль	×	×	×	×	×

Примітки: 1. × — затримка росту мікроорганізмів відсутня.
2. p≤0,05.

до більшості штамів був хлороформний витяг полину австрійського (*Artemisia Austriaca Jacq.*). Істотної взаємозалежності між чутливістю до біологічно активних речовин ліпофільних фракцій та рівнем метициліно-резистентності клінічних штамів стафілококів методом дифузії в агар не виявлено. Серія виконаних контрольних дослідів показала, що при аналогічному введенні у лунки розчинника (етанолу) протимікробна дія останнього не проявляється взагалі.

Для визначення діючих концентрацій враховували масу сухого залишку, одержаного після випаровування 1,0 мл екстрактів при кімнатній температурі. Тестування одержаних екстрактів методом серійних розведень у рідких поживних середовищах дозволило встановити їх бактерицидні і бактериостатичні концентрації відносно музейного і клінічних штамів стафілококів. Отримані експериментальні дані наведені в табл. 2.

являли також значну бактериостатичну активність по відношенню до коагулазо-негативних стафілококів.

Щодо музейного штаму *S. aureus* 25923, то МБцК та МБсК не відрізнялись від показників метициліночутливих (MSSA) штамів *S. aureus*.

Порівнявши отримані результати з літературними, ми відмітили, що одержані препарати значно ефективніші від повідону йодиду (МБцК — 6,25 мг/мл), мірамістину (МБцК — 1,25 мг/мл) і проявляють активність, зіставну з активністю тимолу (МБцК — 250 мкг/мл), етакридину лактату (МБцК — 200 мкг/мл) і перекису водню (МБцК — 187,5 мкг/мл). Разом з тим вони поступаються за бактерицидними властивостями цитралю (МБцК — 125 мкг/мл), етонію (МБцК — 62,5 мкг/мл) та хлоргексидину (МБцК — 7,8 мкг/мл) [13]. Хлороформні і етилацетатні екстракти проявляють достат-

Таблиця 2. Ефективні діючі концентрації ліпофільних фракцій полину звичайного, полину австрійського та підмаренника справжнього, мкг/мл

Код препарату	МБцК				МБсК			
	MSSA	MRSA	MS-CNS	MR-CNS	MSSA	MRSA	MS-CNS	MR-CNS
Av8	250	250	250	250	62,5	125	125	125
Av9	250	250	250	250	62,5	125	125	125
Aaus15	125	125	125	125	31,25	62,5	31,25	62,5
Aaus16	125	125	125	125	31,25	62,5	31,25	62,5
Gver6	125	125	125	250	31,25	62,5	62,5	125
Gver7	125	125	125	250	31,25	62,5	62,5	125
Av10	500	500	500	500	125	250	250	250
Av11	500	500	500	500	125	250	250	250
Aaus17	250	250	250	250	62,5	125	62,5	125
Aaus18	250	250	250	250	62,5	125	62,5	125
Gver4	250	250	250	500	62,5	125	125	250
Gver5	250	250	250	500	62,5	125	125	250

За даними, одержаними методом дифузії в агар, найактивнішим виявився хлороформний витяг полину австрійського (*Artemisia Austriaca Jacq.*). Його бактерицидна дія на переважну більшість клінічних ізолятів стафілококів (незалежно від рівня метициліночутливості штамів) виразно проявлялася при концентрації 125 мкг/мл. Хлороформні й етилацетатні екстракти полину австрійського проявляють вищу протистафілококову активність, ніж аналогічні екстракти полину звичайного та підмаренника справжнього. Вказані екстракти про-

ньо високу протистафілококову активність та заслуговують на увагу науковців.

Висновки

1. Біологічно активні речовини полину звичайного (*Artemisia vulgaris L.*), полину австрійського (*Artemisia Austriaca Jacq.*) та підмаренника справжнього (*Galium verum L.*) проявляють значну бактерицидну активність до стафілококів, включаючи поліантибіотикорезистентні клінічні ізоляти.

2. Найбільш виражену протистафілококову активність проявляє хлороформний

витяг полину австрійського (*Artemisia Austriaca Jacq.*).

3. Біологічно активні речовини рослин родів полину (*Artemisia L.*) та підмаренника

(*Galium L.*) перспективні для подальшого вивчення і розробки на їх основі нових антисептичних препаратів для лікування і профілактики стафілококових інфекцій.

Список літератури

1. Skurray R. A. Molecular evolution of multiply antibiotic-resistant staphylococci / R. A. Skurray, N. Firth // Ciba Found. Symp. — 1997. — V. 207. — P. 167–183.
2. Борисов М. И. Фенольные соединения рода подмаренник / М. И. Борисов // Материалы 2-го Всесоюз. симпозиума по фенольным соединениям. — Алма-Ата, 1973. — С. 162–168.
3. Борисов М. И. Химический состав *Galium verum* / М. И. Борисов, В. Н. Ковалев, В. Г. Зайцев // Химия природных соединений. — 1971. — № 4. — С. 529–530.
4. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / [Краснов Е. А., Березовская Т. П., Алексеюк Н. В. и др.]. — Томск : Изд-во Том. ун-та, 1987. — 184 с.
5. Горяев М. И. Химический состав полыней / М. И. Горяев, В. С. Базалицкая, П. П. Поляков. — Алма-Ата, 1962. — 134 с.
6. Державна фармакопея України. — [1-ше вид.]. — Доповнення 1. — Харків : РІРЕГ, 2001. — 556 с.
7. Державна фармакопея України. — [1-ше вид.]. — Доповнення 2. — Харків : РІРЕГ, 2008. — 520 с.
8. Державна фармакопея України. — [1-ше вид.]. — Доповнення 3. — Харків : РІРЕГ, 2009. — 280 с.
9. Дорошенко А. О. Spectra Data Lab / А. О. Дорошенко. — Харьков : ХНУ им. В. Н. Каразина, 1999.
10. Решедько Г. К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузным методом / Г. К. Решедько, О. У. Стецюк // Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 348–355.
11. Державна фармакопея України. — К., 2001. — 420 с.
12. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Ninth Informational Supplement // NCCLS M 100-S8; M 100-S9. — January, 1999.
13. Красильников А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. — Минск : Вышэйшая школа, 1995. — 367 с.

Н.В. Кашпур

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА ARTEMISIA И РОДА GALIUM ОТНОСИТЕЛЬНО СТАФИЛОКОККОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ МЕТИЦИЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Методами диффузии в агар и серийных разведений растительных субстратов в жидких питательных средах установлена значительная бактерицидная активность липофильных фракций полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris L.*), полыни австрийской (*Artemisia Austriaca Jacq.*) и подмаренника настоящего (*Galium verum L.*) относительно современных клинических штаммов стафилококков, включая метицилинорезистентные изоляты.

Ключевые слова: противомикробное действие, *Artemisia*, *Galium*, стафилококк.

N.V. Kashpur

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF EXTRACTS OF REPRESENTATIVES OF SORT ARTEMISIA AND SORT GALIUM AGAINST STAPHYLOCOCCI OF VARIOUS METHICILLIN RESISTANCE LEVEL

The significant bactericidal activity of *Artemisia vulgaris L.*, *Artemisia Austriaca Jacq.*, *Galium verum L.* lipophilic extracts against clinical strains of staphylococci including methicillin-resistant isolates by agar diffusion and serial dilution technique was established.

Key words: antimicrobial activity, *Artemisia*, *Galium*, staphylococcus.

Поступила 09.07.10

УДК 616.5-002.525.2-036.12:519.22

В.В. Савенкова

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», м. Харків

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ БАГАТОВИМІРНОГО СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ ПОБУДОВИ БАЛЬНОЇ ШКАЛИ ОЦІНЮВАННЯ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ХРОНІЧНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

З використанням методів багатовимірного статистичного аналізу побудували бальну шкалу оцінювання ступеня тяжкості хронічного червоного вовчака. Шкала включає 12 агрегованих змінних, що характеризують скарги хворого, анамнез хвороби і життя, об'єктивний статус, місце захворювання та лабораторні показники основних параметрів гомеостазу. При визначенні остаточної оцінки ступеня тяжкості захворювання до 14 балів включно констатують легкий ступінь тяжкості, від 15 до 20 балів — середній, понад 20 балів — тяжкий. Використання розробленої шкали дозволяє об'єктивно оцінювати стан хворого, прогнозувати перебіг і призначати адекватні лікувально-профілактичні заходи.

Ключові слова: хронічний червоний вовчак, ступінь тяжкості, бальна шкала, математичне обґрунтування.

Прогрес дерматологічної науки в останні десятиріччя супроводжувався вдосконаленням імунологічних, генетичних, біохімічних методів дослідження, зокрема, стану хворих на хронічний червоний вовчак (ХЧВ) [1, 2]. Постійно зростаючий потік наукової інформації, пов'язаної з виділенням діагностичних маркерів тяжкості захворювання, викликає необхідність систематичного узагальнення, осмислення, інтерпретації та створення шкали оцінювання тяжкості ХЧВ. Об'єктивна характеристика, що включає діагностично значущі клініко-лабораторні показники, дозволить своєчасно призначати адекватну терапію, прогнозувати рецидив захворювання, визначити ефективність лікувально-профілактичних заходів і тим самим підвищити якість життя хворих і зменшити економічні витрати.

У зв'язку з цим метою роботи було створення бальної шкали оцінювання ступеня тяжкості ХЧВ на підставі багатовимірного статистичного аналізу клініко-лабораторних показників.

Матеріал і методи. Досліджено 80 хворих на ХЧВ (46 жінок, 34 чоловіки) віком від 19 до 75 років. Діагноз встановлено на підставі клініко-лабораторних досліджень [3]. Для виключення хворих із системним

© В.В. Савенкова, 2010

процесом використовували критерій Європейської протиревматичної ліги [4]. Серед обстежених було 18 хворих на еритематозно-інфільтративну стадію ХЧВ, 28 — на інфільтративно-гіперкератотичну стадію і 34 — на атрофічну стадію. Пацієнти були розподілені на три групи за ступенем тяжкості перебігу ХЧВ: легкий, середньої тяжкості і тяжкий. Усім хворим було призначено відповідну терапію. Досліджено 76 клініко-лабораторних показників. Зазначені показники були виміряні як у порядковій (іноді категоріальній), так і в інтервальної шкалі. Результати статистично оброблено.

Зменшення кількості використаних показників проводили у відповідності до міри їх інформативності [5] та результатів факторного аналізу [6], тобто виділення факторів (агрегованих змінних), кількість яких значно менша за початкову кількість взаємозалежних показників.

Для побудови бальної системи оцінювання тяжкості стану всі показники, що вимірювали в категоріальній та інтервальної шкалах, були перетворені в порядкову шкалу. При перетворенні інтервальних показників у порядкову шкалу всім показникам присвоювалася однакова вага, тобто 1 бал за кожен рівень показника.

На підставі отриманих агрегованих змінних було одержано природну класифікацію хворих на групи методами кластерного аналізу [6, 7]: агломеративними методами деревоподібної кластеризації та дивізивним методом k-середніх. Аналіз проводили після стандартизації всіх агрегованих змінних.

Для визначення внеску агрегованих змінних у бальній системі оцінювання тяжкості стану використовували стандартизовані коефіцієнти канонічних змінних та їх факторну структуру, значення частинних лямбда Уїлкса, отримані в результаті застосування дискримінантного аналізу [6]. Бальність показників визначали з урахуванням їхнього факторного навантаження в агрегованій змінній.

Результати та їх обговорення. У результаті проведених досліджень одержано природну класифікацію 80 хворих на ХЧВ. Було відібрано 28 інформативно значущих показників стану хворого, що характеризують скарги, анамнез хвороби і життя, патологічний процес на шкірі та результати лабораторних досліджень. За допомогою факторного аналізу вдалося скоротити кількість інформативних показників до 13 агрегованих змінних (факторів).

На підставі отриманих 13 агрегованих змінних та змінної «Тяжкість стану при огляді» було проведено групування хворих за методами кластерного аналізу. Так, спочатку визначали оптимальну кількість однорідних груп розбивки (кластерів) хво-

рих на ХЧВ, яка виявилася дуже робастною. Результати цього аналізу наведено на дендрограмі (рис. 1).

Оптимальне віднесення хворих до кластерів було визначено за допомогою дивізивного методу k-середніх при заданій кількості кластерів (3). Встановлено, що природне групування хворих методами кластерного аналізу відповідає розподілу хворих за ступенем тяжкості захворювання. Так, отримане групування за кластерами не залежить від стадії хвороби (рис. 2). У той же час попереднє оцінювання тяжкості хворих при огляді, хоча й співпадає зі ступенем тяжкості (кластерами), але з низькою точністю (рис. 3).

Для одержання правил класифікації наявного групування хворих за ступенем тяжкості захворювання застосовували дискримінантний аналіз.

При побудові дискримінантних функцій використовували тільки 11 з виявлених 13 агрегованих змінних, що пов'язано з мультиколінеарністю даних змінних (коефіцієнти кореляції між змінними $R_{\text{«Гістологія», «Гострота шкірного процесу»}} = 0,74$ та $R_{\text{«Сполучнотканинний обмін», «Гострофазові показники»}} = 0,77$). Вибір здійснювали покроково методом включення або виключення змінних відповідно до їх рівня толерантності — міри надмірності предикторів для класифікації.

Прогнозування (тобто класифікація) тяжкості захворювання (належність до одного з трьох кластерів-груп) здійснювали після обчислення значень кожної класифі-

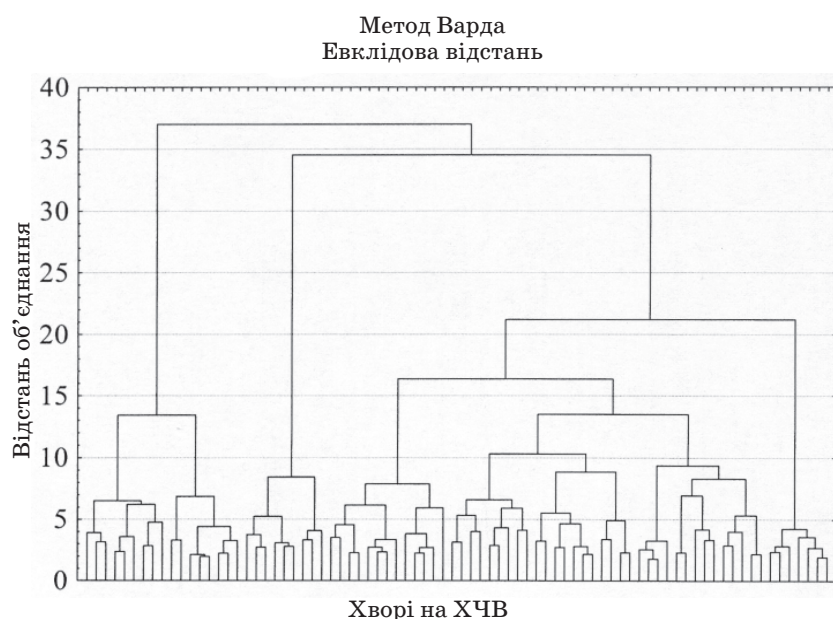


Рис. 1. Дендрограма для 80 хворих на ХЧВ

каційної функції для хворого. Аргументами цих функцій біли такі агреговані змінні: «Гострофазові показники», «Антитіла до ДНК», «Імунний статус», «Скарги», «LE-клітини», «Гострота шкірного процесу». Їх список наведено у порядку, що відповідає важливості в класифікації.

1) розповсюдженість шкірного процесу: до 10 % площі — 1 бал; від 10 до 30 % — 2 бали; понад 30 % — 3 бали;

2) патологічні зміни на шкірі, що характеризують гостроту процесу: немає — 0 балів; гіперемія — 1 бал; гіперемія на тлі ущільнення — 2 бали; лусочки на тлі гіперемії

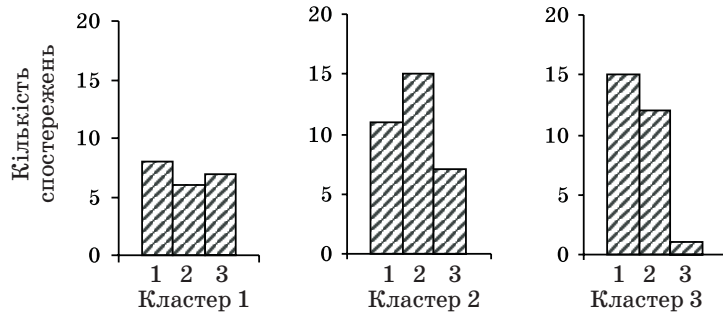


Рис. 2. Розподіл хворих за стадією захворювання в кожному кластері: 1 — еритематозно-інфільтративна стадія ХЧВ; 2 — інфільтративно-гіперкератотична стадія; 3 — атрофічна. Тут і на рис. 3

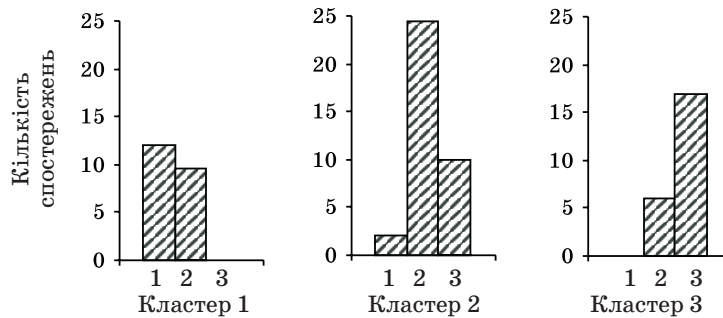


Рис. 3. Розподіл хворих за попереднім оцінюванням тяжкості стану в кожному кластері

Дискримінантний аналіз в цілому по всій вибірці (80 хворих) дає дуже високу точність класифікації (92,5 %). Але практичне використання цього методу не зручне для лікаря.

З урахуванням значень стандартизованих коефіцієнтів канонічних змінних, значень частинних лямбда Уїлкса при побудові бальної шкали оцінювання стану тяжкості ХЧВ доцільно збільшити частку агрегованої змінної «Гострофазові показники» у 1,5 разу.

Виходячи з цього, нами було розроблено бальну шкалу оцінювання тяжкості стану ХЧВ, що включає такі агреговані змінні:

I. Скарги: на фотосенсибілізацію (1 бал); схуднення (1 бал); лихоманку (1 бал); слабкість, втомлюваність та інші прояви загальнотоксичного синдрому (1 бал).

II. Анамнез хвороби та життя: наявність спадкового фактора (1 бал), неефективність традиційної терапії (1 бал).

III. Характеристика патологічного процесу на шкірі:

та ущільнення, гіперкератоз — 2 бали; бурий колір — 1 бал; наявність декількох зазначених ознак — 3 бали;

3) атрофічні зміни: відсутність атрофії — 0 балів; наявність не на всіх ділянках — 1 бал; наявна на всіх ділянках — 2 бали.

IV. Клініко-лабораторне обстеження, що включає:

1) патологічні зміни з боку периферичної крові: гіпохромна анемія; тромбоцитопенія; лейкопенія; збільшення ШОЕ (немає — 0 балів, невиразні зміни — 1 бал, виразні — 2 бали, сукупність декількох ознак — 3 бали);

2) наявність LE-клітин (є — 2 бали, немає — 0 балів);

3) патологічні зміни з боку нирок і сечовивідних шляхів: протеїнурія; циліндрурія; мікрогематурія (є — 2 бали, немає — 0 балів);

4) патологічні зміни, що характеризують гострозапальні прояви та синдром ендогенної інтоксикації: гіперпротеїнемія; диспротеїнемія (за рахунок гіпергаммаглобулінемії); підвищення рівня креатиніну; підвищення вмісту сіалових кислот, рівня

MСМ (немає — 0 балів, невиразні зміни — 1 бал, виразні — 3 бали), поява С-реактивного протеїну (4 бали);

5) характеристика імунного статусу:

а) зменшення кількості та функціональної активності Т-лімфоцитів, у тому числі Т-хелперів (CD4) і Т-супресорів (CD8), а також зміни кількості натуральних кілерів (CD16), В-лімфоцитів (CD20), експресії рецепторів апоптозу (CD95) та фактора адгезії клітин (CD54); підвищення кількості IgG і IgM, ЦІК і ЦІК константи (немає — 0 балів, невиразні зміни — 1 бал, виразні — 2 бали, сукупність більше двох ознак — 3 бали);

б) рівень Ат до нативних, денатурованих і формалінованих ДНК: нормальний — 0 балів; підвищений — 1 бал; значно підвищений — 2 бали.

7) генетичні дослідження: наявність генетичної схильності при виявленні генотипу АА — 1 бал; знижена схильність при наявності генотипу АG і GГ — 0 балів.

Після підсумовування балів констатують: легкий ступінь тяжкості захворювання — до 14 балів, середній — від 15 до 20 балів, тяжкий — більш ніж 20 балів.

При використанні розробленої бальної шкали оцінювання ступеня тяжкості захворювання встановлено високу точність прогнозування — 86,2 % (таблиця).

прикінці лікування та при повторних звертаннях до лікаря приводить до скорочення термінів терапії, подовження клінічної ремісії, зменшення тяжкості рецидивів завдяки призначенню адекватної ступеню тяжкості захворювання терапії і тим самим покращує якість життя хворих і зменшує економічні витрати.

Висновки

1. Розроблено бальну шкалу оцінювання ступеня тяжкості ХЧВ, що включає 12 показників, які характеризують скарги, анамнез хвороби та життя, об'єктивний статус і місце захворювання, лабораторні показники.

2. Бальна шкала оцінювання ступеня тяжкості дозволяє віднести хворого до групи, що відповідає легкому (до 14 балів), середньому (від 15 до 20 балів) і тяжкому (понад 20 балів) ступеню тяжкості.

3. Бальна шкала оцінювання ступеня тяжкості ХЧВ з високою точністю дозволяє констатувати ступінь тяжкості у хворих: загальна точність становить 86,2 %, а чутливість (процент вірно кваліфікованих тяжких випадків) — 91,3 %.

Використання цієї шкали дозволяє об'єктивно оцінювати стан хворого, призначати адекватну терапію, подовжити ремі-

Розподіл хворих на ХЧВ з урахуванням відповідності визначених кластерів ступеням тяжкості за шкалою оцінювання ступеня тяжкості

Тяжкість за оцінкою	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Всього
1	18 (85,7 %)	1 (2,8 %)	0 (0 %)	19
2	3 (14,3 %)	30 (83,3 %)	2 (8,7 %)	35
3	0 (0 %)	5 (13,9 %)	21 (91,3 %)	26
Всього	21	36	23	80

Досвід клінічного спостереження за хворими на ХЧВ свідчить про те, що використання розробленої шкали на початку, на-

сію, знизити тяжкість рецидивів і визначити ефективність лікувально-профілактичних заходів.

Список літератури

1. Мавров И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии : пособие для врачей, интернов и студентов / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. — Харьков : Факт, 2007. — 792 с.
2. Белик И. Е. Кожная красная волчанка: классификация, диагностика, тактика ведения больных / И. Е. Белик // Дерматология та венерология. — 2009. — № 3 (45). — С. 44–50.
3. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — [2-е изд., перераб. и доп.]. — М. : Медпресс-информ, 2004. — 920 с.
4. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — V. 67. — P. 195–205.

5. Воронцов К. В. Лекции по логическим алгоритмам классификации / К. В. Воронцов. — Режим доступа : <http://www.ccas.ru/voron/teaching.html/LogicAlgs.pdf>.
6. Прикладная статистика: классификация и снижение размерности / [Айвазян С. А., Бухштабер В. М., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д.] ; под ред. С. А. Айвазяна. — М. : Финансы и статистика, 1989. — 607 с.
7. Орлов А. И. Нечисловая статистика / А. И. Орлов. — М. : МЗ-Пресс, 2004. — 513 с.

V.V. Savenkova

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ БАЛЛЬНОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

С использованием методов многомерного статистического анализа была построена балльная шкала оценки степени тяжести хронической красной волчанки. Шкала включает 12 агрегативных переменных, характеризующих жалобы больного, анамнез болезни и жизни, объективный статус, место заболевания и лабораторные показатели основных параметров гомеостаза. При определении окончательной оценки степени тяжести заболевания до 14 баллов включительно констатируют легкую степень тяжести, от 15 до 20 баллов — среднюю, свыше 20 баллов — тяжелую. Использование разработанной шкалы позволяет объективно оценивать состояние больного, прогнозировать течение и назначать адекватные лечебно-профилактические мероприятия.

Ключевые слова: хроническая красная волчанка, степень тяжести, балльная шкала, математическое обоснование.

V.V. Savenkova

USE OF MULTIDIMENSIONAL STATISTICAL ANALYSIS FOR CONSTRUCTION OF THE SCALE OF SEVERITY ASSESSMENT OF CHRONIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Using of multivariate statistical analysis allowed to construct a point scale assessment of severity of chronic lupus erythematosus. Scale includes 12 agglomerative variables characterized the patient's complaints, case record and the life, objective status, disease and laboratory indicators of the basic parameters of homeostasis. At the final assessment of severity of disease by 14 points including a light ascertain the degree of severity, from 15 to 20 points — an average, over 20 points — hard. Using of scale allow objectively assess the patient's condition, predict the course and assign adequate preventive measures.

Key words: chronic lupus erythematosus, degree of severity, point scale, mathematical substantiation.

Поступила 30.09.10

ТЕРАПІЯ

УДК 616.379-008.64:616.12-008.331.1

П.Г. Кравчун, О.І. Кадикова

Харківський національний медичний університет

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТУПЕНЯ ВИРАЗНОСТІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Освітлені сучасні уявлення про взаємозв'язок артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу зі ступенем виразності інсулінорезистентності. Розглянуто роль sCD40L як маркера ризику розвитку артеріальної гіпертензії. Обговорюються питання щодо значення гормонів жирової тканини у формуванні інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсулінорезистентність, sCD40L, адипонектин, резистин.

У формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні провідну роль відіграють серцево-судинні захворювання. Саме вони істотно впливають на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя населення [1, 2].

Серцево-судинні захворювання займають перше місце у структурі смертності в нашій країні. Одним з найважливіших і добре вивчених факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань є артеріальна гіпертензія (АГ). Вона частіше за все виникає у тих людей, які ведуть дуже насичений, напружений, емоційний спосіб життя. За даними офіційної статистики, в Україні у 2010 році зареєстровано понад 11 млн людей з АГ, що складає 29,9 % дорослого населення. Однак існують певні розбіжності між даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень, які показують, що частина хворих з підвищеним артеріальним тиском (АТ) в Україні залишається невиявленою [3, 4].

У дослідженнях, проведених ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМНУ, виявлено, що підвищений (>140/90 мм рт. ст.) АТ мають майже 36 % дорослого населення. Така ж кількість гі-

пертензивних хворих реєструється в інших європейських країнах [5] і США [6]. Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед міського населення України складає 29,3 %; серед чоловіків — 32,5 %, серед жінок — 25,3 % [7]. В сільській populacji частота АГ становить 36,3 %; серед чоловіків — 37,9 %, серед жінок — 35,1 %. Серед осіб з підвищеним АТ знають про наявність захворювання 67,8 % сільських і 80,8 % міських мешканців, лікуються відповідно 38,3 та 48,4 %, ефективність лікування складає 8,1 та 18,7 %. Це призвело до того, що Україна займає одне з перших місць в Європі за рівнем смертності від хвороб системи кровообігу та мозкових інсультів [8]. Низький контроль АТ свідчить про те, що лікування хворих на АГ є актуальною проблемою в Україні та світі [9–13].

Виявлено багато факторів ризику розвитку та прогресування АГ. Серед них і підвищений рівень у плазмі крові холестерину, що особливо міститься в ліпопротеїнах низької щільності, і знижений рівень ліпопротеїнів високої щільності, підвищений рівень тригліцеридів, куріння, низька фізична активність, надлишкова маса тіла, надлишкове споживання кухонної солі з їжею, зловживання алкоголем, спадковість.

© П.Г. Кравчун, О.І. Кадикова, 2010

sCD40L як маркер ризику розвитку АГ.

На сучасному етапі розвитку медицини, за даними U. Schonbeck, P. Libby, підвищення рівня sCD40L є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань і пов'язано з несприятливим прогнозом у хворих на АГ [14].

CD40-ліганд належить до родини факторів некрозу пухлин. У крові знаходиться розчинна форма ліганда (sCD40L), що бере участь у β -клітинній проліферації і диференціюванні, здатна захищати β -клітини від апоптозу.

У патогенезі атеросклерозу, в імунній відповіді та імунному запаленні важливу роль відіграє система CD40/CD40L [15]. Це пов'язано з тим, що CD40-рецептор експресується не тільки на В-лімфоцитах, а й на клітинах ендотелію, макрофагах, фібробластах, гладеньком'язових клітинах, викликає прозапальну та протромботичну відповідь.

Доказом цих реакцій є секреція запальних цитокінів, експресія молекул адгезії, активація металопротеїназ та тканинного фактора. CD40L посилює оксидантний стрес, стимулює продукцію реакційних радикалів кисню, викликає посилення експресії та продукції хемоатрактантів (IL-8, MIP-1a, MCP-1) у середині атероми, а це, у свою чергу, сприяє хронічному запаленню. CD40L пригнічує міграцію ендотеліальних клітин, індукція яких була викликана васкулярним ендотеліальним фактором росту (VEGF), і тим самим призводить до зниження реендотелізації. Тригерами експресії CD40 та CD40L можуть бути модифіковані (окиснені) ліпопротеїни, інфекційні патогени, g-інтерферон тощо. Взаємодія CD40/CD40L в комбінації з g-інтерфероном посилює розвиток Th1-імунної відповіді і пригнічує Th2-імунну відповідь [16].

Велике значення в розвитку імунозапальної реакції відіграє розчинний CD40-ліганд (sCD40L). Підвищений рівень sCD40L можна розглядати як наслідок різних етапів запального процесу, який включає тромботичний та запальний компоненти. Як вважає P. Andre [17], можна розглядати три основні функції sCD40L:

- запалення — sCD40L індукує продукцію прозапальних цитокінів у стінці судини і матриксних металопротеїназ із резистентних клітин в атероми;
- тромбоз — sCD40L стабілізує тромб, збагачений тромбоцитами;
- рестеноз — sCD40L є інгібітором реендотелізації ушкоджених судин, що сприяє

активації та проліферації гладеньком'язових клітин.

Так, за даними [18], у хворих на АГ ризик розвитку кардіоваскулярних подій вище при рівні sCD40L > 1,5 нг/мл.

При визначенні міри ризику розвитку АГ слід враховувати, що більшість чинників взаємопов'язані і при одночасній дії підсилюють вплив один на одного, тим самим різко підвищуючи вірогідність небажаних подій.

Цукровий діабет та АГ. Цукровий діабет (ЦД) також є фактором ризику розвитку АГ. Він вважається однією із найважливіших проблем у всьому світі. Значне соціальне значення ЦД полягає у постійному збільшенні кількості хворих на ЦД, зростанні інвалідизації та смертності серед цих пацієнтів, що вимагає величезних фінансових витрат [19].

За оцінкою дослідників у всьому світі сьогодні налічують 195 млн хворих на ЦД. У найближчий час їх чисельність зросте до 330 млн, а у 2030 році сягне 500 млн пацієнтів. Приблизно у половини хворих ЦД залишається не діагностованим упродовж тривалого часу внаслідок його асимптомного перебігу. Паралельно із зростанням поширеності суттєво підвищилась і смертність внаслідок ЦД, основними причинами якої є інфаркт міокарда (ІМ) та інсульт, як при АГ.

Як свідчать результати досліджень, пацієнти з діабетом набагато більше схильні до розвитку АГ, ніж пацієнти без діабету (захворюваність 30,9 проти 12,4 випадку на 1000 людино-років, співвідношення швидкостей 2,5; 95 % ДІ 2,3–2,7) [20]. У хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу основна роль належить гіпертрофії міокарда, що розвивається значно швидше, ніж у хворих без ЦД, розвитку ендотеліальної дисфункції коронарних судин [21], порушенню ауторегуляторної відповідної реакції мікросудин при підвищених потребах міокарда, структурним змінам коронарних судин і діабетичній кардіоміопатії, вегетативній нейропатії, що спричинює зменшення коронарного вазодилатуючого резерву [22], а також специфічним метаболічним порушенням [23]. В основі наведених механізмів у хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу лежить збільшення використання міокардом в якості джерела енергії вільних жирних кислот та кетонівих тіл, а також зменшення окиснення глюкози. Ці процеси сприяють розвитку дисфункції лівого шлуночка, а також інсулінорезистентності (ІР) [24].

Інсулінорезистентність. ІР є порушеною біологічною відповіддю периферичних тканин організму на дію ендогенного або екзогенного інсуліну. Біологічна дія інсуліну полягає в регуляції метаболічних реакцій (обмін вуглеводів, жирів і білків) і мітогенних процесів (процесів зростання, диференціювання тканин, синтезу ДНК, транскрипції генів). У зв'язку з цим сучасне поняття ІР не зводиться тільки до параметрів, що характеризують лише метаболізм вуглеводів, а включає також зміни метаболізму жирів, білків, функції клітин ендотелію, експресії генів та ін. Поширеність ІР була вивчена у великому дослідженні популяції, проведеному в Італії в місті Bruneck [25]. При аналізі ІР методом НОМА було виявлено, що ІР зустрічається:

- в 10 % осіб без метаболічних порушень;
- у 58 % осіб з АГ (АТ > 160/95 мм рт. ст.);
- в 63 % осіб з гіперурикемією (сечова кислота сироватки > 416 мкмоль/л у чоловіків і > 387 мкмоль/л у жінок);
- у 84 % осіб з гіпертригліцеридемією (рівень тригліцеридів > 2,85 ммоль/л);
- у 88 % осіб з низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (< 0,9 ммоль/л у чоловіків і < 1,0 ммоль/л у жінок);
- в 66 % осіб з порушеною толерантністю до глюкози;
- у 84 % осіб з ЦД 2-го типу (при його діагностиці по критеріях: глікемія натщесерце > 7,8 ммоль/л і через 2 години після навантаження глюкозою > 11,1 ммоль/л).

Гіпотеза про роль ІР у патогенезі ЦД 2-го типу була висунута більше 60 років тому. В ті часи Himsworth і Kerr використовували термін інсулінечутливість (синонім ІР) для опису слабкого зниження глікемії у відповідь на введення екзогенного інсуліну у огрядних хворих на ЦД [26]. ІР периферичних тканин задовго передуює розвитку ЦД 2-го типу і може виявлятися у найближчих родичів хворих на ЦД 2-го типу, що не мають порушень вуглеводного обміну. Довгий час наявна ІР компенсується надлишковою продукцією інсуліну β -клітинами підшлункової залози (гіперінсулінемією), що підтримує вуглеводний обмін у нормі. Гіперінсулінемія прирівнюється до маркерів ІР і вважається передвісником розвитку ЦД 2-го типу. Згодом при більшому наростанні міри ІР β -клітини перестають справлятися з навантаженням глюкозою, яке збільшилося, що призводить до поступового виснаження інсулінсекреторної здатності β -клі-

тин і клінічної маніфестації ЦД. За сучасних умов у мешканців країн з високим рівнем життя і постійно супутнім достатком механізми ІР, що збереглися «працювати» на накопичення енергії, що призводить до розвитку абдомінального ожиріння, дисліпідемії, АГ і врешті-решт до ЦД 2-го типу [27, 28].

Відповідно до сучасних уявлень, значну роль у розвитку АГ відіграє ІР, наслідком якої є хронічна компенсаторна гіперінсулінемія. Ще у 1985 році E. Ferranini зі співавторами припускали, що інсулін та/чи ІР може мати велике значення у патогенезі АГ [29]. У клінічних дослідженнях останніх років виявлена щільна позитивна кореляція між гіперінсулінемією, ІР та АГ [30, 31].

Рівень базальної та стимульованої секреції інсуліну впливає на розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ, а також на формування певних структурно-функціональних типів гіпертензивного серця [32]. Проте, незважаючи на встановлений взаємозв'язок ІР та АГ, суперечливими залишаються питання стосовно детермінованості кластера метаболічних порушень при АГ.

G.M. Reaven зі співавторами (1996) підкреслюють, що гіпертензія розвивається не у всіх пацієнтів з ІР, та не всі хворі на АГ мають ІР та гіперінсулінемію. Фенотип ІР спостерігається у нормотоніків з ожирінням [33], хворих на АГ з нормальною масою тіла, хворих на АГ з ожирінням [34]. Таким чином, для встановлення механізмів втручання ІР у патогенез АГ необхідні подальші дослідження.

Доведено, що ІР периферичних тканин лежить в основі розвитку ЦД 2-го типу. Найбільше клінічне значення має втрата чутливості до інсуліну м'язової, жирової і печінкової тканин [35, 36].

У розвитку та прогресуванні ІР та різних її проявів важливу роль відіграє жирова тканина, яка синтезує адипокіни [37], що справляють різні локальні, периферичні та центральні ефекти. Ці ефекти впливають на метаболічні процеси, формування оксидативного стресу, порушення з боку серцево-судинної системи і т. п.

Гормони жирової тканини. Вісцеральна жирова тканина розглядається багатьма вченими як самостійний ендокринний орган, оскільки в її адипоцитах синтезується велика кількість гормонально активних речовин: лептин, резистин, вільні жирні кислоти, інгібітор активатора плазміноге-

ну, адипонектин, ангіотензиноген, інсуліноподібний фактор росту-1, цитокіни, простагландини, естрогени та ін. [38]. Ліпоцитокіни за участю в модуляції активності інсуліну умовно розподіляють на сенсibiliзатори інсуліну (лептин, адипонектин, інсуліноподібний фактор росту-1) [39] та антагоністи інсуліну (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6 та резистин) [40].

У 1995–1996 роках чотири незалежні групи вчених, використовуючи різні методи, працювали над всебічним аналізом експресії генів жирової тканини людини. Вони виділили новий сигнальний поліпептид — адипонектин [41].

Подальші дослідження показали, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу рівень адипонектину нижчий, ніж у осіб без нього. Таким чином, адипонектин може відігравати ключову роль у розвитку ЦД і підвищення його рівня розглядають як прогностичний маркер кардіоваскулярних захворювань і ЦД.

Було доведено, що рівень адипонектину знижений у людей з АГ [42]. М. Kumada зі співавт. виявили зниження плазмової концентрації цього білка у хворих на ішемічну хворобу серця. Вони передбачили, що гіпоадипонектинемія може стати новим важливим чинником ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень [43]. Ці дані підтверджують результати шостирічного дослідження Т. Pischon зі співавт., які встановили взаємозв'язок між високим рівнем адипонектину плазми і низьким ризиком розвитку інфаркту міокарда у чоловіків без раніше встановленого діагнозу ішемічної хвороби серця. Цікаво, що така кореляція

не залежала від традиційних чинників високого кардіоваскулярного ризику.

У 2001 році група вчених Пенсільванського університету на чолі з С.М. Steppan [44], досліджуючи гени, задіяні в процесі диференціювання адипоцитів, виявила невідомий раніше адипокін, пізніше названий резистином, — «гормон інсулінорезистентності».

Резистин впливає на жировий обмін за принципом зворотнього зв'язку: з одного боку, його концентрація підвищується при диференціюванні адипоцитів, з іншого — резистин пригнічує адипогенез [45]. М.С. Burnett зі співавт. опублікували дані дослідження, проведеного в популяції американських індійців, згідно з якими рівень циркулюючого резистину можна розглядати як прогностичний маркер ожиріння, порушення чутливості тканин до інсуліну і ЦД 2-го типу. Участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію і проліферації клітин гладкої мускулатури судин дає можливість розглядати його як маркер або навіть етіологічний чинник розвитку судинних захворювань. На сучасному етапі біологічні і патофізіологічні ефекти резистину в організмі людини до кінця не з'ясовані і дана проблематика залишається темою наукових дискусій.

Дана галузь медичних досліджень є перспективною і актуальною, оскільки отримані дані досить суперечливі і вимагають подальшого вивчення із здобуттям нових достовірних фактів, які можуть покласти в основу нових діагностичних і терапевтичних стратегій при метаболічних порушеннях у хворих з серцево-судинною патологією.

Список літератури

1. Сакалош В. Ю. Перші підсумки всеукраїнського проекту для лікарів «Серцево-судинний ризик під контролем» / В. Ю. Сакалош // Медікс. Антиейджинг. — 2010. — № 2. — С. 40–42.
2. Біловол О. М. Основи діагностики, лікування та профілактики основних кардіологічних захворювань : в 2 ч. / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун. — Харків : ХНМУ, 2009. — Ч. 1. — 402 с.
3. Весельський В. Л. Закономірності змін стану здоров'я населення України / В. Л. Весельський // Україна. Здоров'я нації. — 2007. — № 2. — С. 16–20.
4. Ольховський Д. В. Роль генетичних чинників у розвитку артеріальної гіпертензії у молодих чоловіків призовного віку / Д. В. Ольховський, П. Г. Кравчун // Медицина третього тисячоліття : міжвуз. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19–20 січня 2010 р. : тези доповідей. — Харків, 2010. — С. 38.
5. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность — статистика по европейским странам (2008) // Medicine Review. — 2009. — № 1. — С. 6–12.
6. Глобальное бремя артериальной гипертензии. Мировая статистика // Medicine Review. — 2009. — № 4. — С. 6–11.
7. Любінець О. В. Стан смертності населення України від хвороб системи кровообігу: регіональна диференціація / О. В. Любінець // Львів. мед. часопис. — 2009. — Т. 15, № 4. — С. 101–106.
8. Мищенко Т. С. Анализ состояния распространности, заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в Украине / Т. С. Мищенко // Судинні захворювання головного мозку. — 2007. — № 3. — С. 2.

9. Москаленко В. Ф. Сучасні тенденції, проблеми і стратегія розвитку громадського здоров'я в Україні / В. Ф. Москаленко, Т. С. Грузева, Л. І. Галієнко // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. — 2008. — № 1. — С. 63–76.
10. Ягенський А. В. Основні фактори серцево-судинного ризику і можливості їх корекції / А. В. Ягенський // Медікс. Антиейджинг. — 2010. — № 2. — С. 34–39.
11. Апанасенко Г. Л. Первичная профилактика ишемической болезни сердца в практике семейного врача / Г. Л. Апанасенко // Сімейна медицина : наук.-практ. журнал для лікарів загальної практики. — 2008. — № 4. — С. 53–59.
12. Гандзюк В. А. Демографічна ситуація та рівень здоров'я населення України / В. А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал : наук.-практ. журн. — 2008. — № 5. — С. 96–100.
13. Лапшина Л. А. Место торасемида в комбинированной терапии гипертонической болезни / Л. А. Лапшина, О. С. Шевченко // Сучасні проблеми діагностики, лікування та профілактики артеріальної гіпертензії : наук.-практ. конф. : матеріали конф. — Харків, 2009. — С. 56.
14. Schonbeck U. CD40 signaling and plaque instability / U. Schonbeck, P. Libby // Circ. Res. — 2001. — V. 89. — P. 1092–1103.
15. Phipps R. P. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40–CD40 ligand system / R. P. Phipps // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — V. 97. — P. 6930–6932.
16. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells / M. Hernandez-Presa, J. Martin-Ventura, M. Ortego [et al.] // Atherosclerosis. — 2002. — V. 160. — P. 147–153.
17. Platelet-derived CD-40L / P. Andre, L. Nannizzi-Alaimo, S. Prasad, D. Phillips // Circulation. — 2002. — V. 106. — P. 896–899.
18. CD40–CD40 ligand: a multifunctional receptor-ligand pair / C. Van Kooten, J. Banchemereau // Adv. Immunol. — 2007. — V. 61. — P. 1–77.
19. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2006–2010 роки / Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка. — К., 2006–2010. — 33 с.
20. Крапивко С. О. Залежність рівня артеріальної гіпертензії від гіпомагніємії, глюкози крові у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і цукровим діабетом 2-го типу / С. О. Крапивко // Експериментальна та клінічна медицина. — 2010. — № 1. — С. 127–130.
21. Перерва Л. А. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования диабетической нефропатии / Л. А. Перерва // Терапевтичні читання пам'яті акад. Л. Т. Малої : Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 2004 р. : тези доповідей. — Харків, 2004. — С. 180–181.
22. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатии при сахарном диабете 2-го типа / М. И. Балаболкин, В. М. Кремінська, Е. М. Клебанова // Кардіологія. — 2004. — Т. 44, № 7. — С. 90–97.
23. Маньковский Б. Н. Органопротективные возможности антигипертензивной терапии при сахарном диабете и метаболическом синдроме / Б. Н. Маньковский // Здоров'я України. — 2006. — № 9 (142).
24. European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2003. — V. 21 (6). — P. 1011–1053.
25. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders / E. Borona, S. Kiechl, J. Willeit [et al.] // Diabetes. — 1998. — V. 47. — P. 1643–1648.
26. Скибчик В. А. Инсулинорезистентность: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування / В. А. Скибчик // Український медичний часопис. — 2006. — № 6 (56). — С. 61–68.
27. Ковалева О. Н. Связь инсулинорезистентности и артериальной гипертензии / О. Н. Ковалева, Е. В. Герасименко // Серце і судини. — 2005. — № 4 (12). — С. 64–69.
28. Кравчун П. Г. Лікування хворих на хронічну серцеву недостатність та ожиріння абдоминального типу / П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна // Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої» : наук.-практ. конф., м. Харків, 15–16 квітня 2010 р. : тези доповідей. — Харків, 2010. — С. 22.
29. Fernandez-Real J. M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J. M. Fernandez-Real, W. Ricart // Endocrine Rev. — V. 24 (3). — P. 278–301.
30. Алишева Е. К. Методы диагностики инсулинорезистентности / Е. К. Алишева, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 1. — С. 29–33.
31. Маколкин В. И. Возможно ли применение бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа? / В. И. Маколкин // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 11. — С. 1169–1172.
32. Целуйко В. И. Метаболический синдром / В. И. Целуйко, В. А. Чернышов, Л. Т. Малая. — Харьков, 2002. — С. 10–16.
33. Мельниченко Г. А. Ожирение и инсулинорезистентность — факторы риска и составная часть метаболического синдрома / Г. А. Мельниченко, Е. А. Пышнина // Тер. архив. — 2001. — № 12. — С. 5–8.

34. Grundy S. M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis / S. M. Grundy // *Circulation*. — 2002. — V. 105 (23). — P. 2696–2698.
35. Stumvoll M. Multiple sites of insulin resistance: muscle, liver and adipose tissue / M. Stumvoll, S. Jacob // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1999. — V. 2, 107. — P. 107–110.
36. Перцева М. Н. Современные достижения в изучении сигнальных механизмов действия инсулина и родственных ему пептидов / М. Н. Перцева, А. О. Шпаков, С. А. Плеснева // *Журн. эволюционной биохимии и физиологии*. — 2006. — Т. 32, № 3. — С. 318–325.
37. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg, D. Giannella-Neto, M. E. da Silva, R. F. Santos // *Horm. Metab. Res.* — 2002. — V. 34. — P. 616–621.
38. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists / J. M. Way, C. Z. Gorgun, Q. Tong [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2001. — V. 276. — P. 25651–25653.
39. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects / J. H. Lee, J. L. Chan, N. Yiannakouris [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — V. 88. — P. 4848–4856.
40. Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — V. 24. — P. 29–33.
41. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / R. S. Lindsay, T. Funahashi, R. L. Hanson [et al.] // *Lancet*. — 2002. — V. 360. — P. 57–58.
42. Adiponectin and essential hypertension / F. Mallamaci, C. Zoccali, F. Cuzzola [et al.] // *J. Nephrol.* — 2002. — V. 15. — P. 507–511.
43. Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — V. 23. — P. 85–89.
44. The hormone resistin links obesity to diabetes / C. M. Steppan, S. T. Bailey, S. Bhat [et al.] // *Nature*. — 2001. — V. 409. — P. 307–312.
45. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes / C. L. McTernan, P. G. McTernan, A. L. Harte [et al.] // *Lancet*. — 2002. — V. 36. — P. 46–47.

П.Г. Кравчун, О.И. Кадыкова

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Освещены современные представления о взаимосвязи артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа со степенью выраженности инсулинорезистентности. Рассмотрена роль sCD40L как маркера риска артериальной гипертензии. Обсуждаются вопросы, касающиеся значения гормонов жировой ткани в формировании инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, sCD40L, адипонектин, резистин.

P.G. Kravchun, O.I. Kadykova

INTERACTION BETWEEN INSULIN RESISTANCE DEGREE AND LEVEL OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

The modern representations of interaction of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus type 2 with the degree of insulin resistance are shined. The role of sCD40L is considered as a marker of risk of arterial hypertension development. The value of hormones of adipose tissue in forming of insulin resistance, arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 are discussed.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, insulin resistance, sCD40L, adiponectin, resistin.

Поступила 19.10.10

УДК 616.12-008.46-036.12+616.379-008.64]-085.27

В.Г. Нагорная

ГУ «Дорожня клінічна лікарня ст. Харків СТГО «Південна залізниця», г. Харків

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Приведены данные об использовании триметазидина у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. Показано, что применение цитопротектора оказывает положительное влияние на сократительную функцию миокарда и коронарный кровоток у больных данного профиля. Отмечается, что триметазидин — один из немногих цитопротекторов, который может быть использован как дополнительное средство в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. Важное преимущество — его антиангинальное действие у больных ишемической кардиопатией, развившейся на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, триметазидин.*

Сахарный диабет (СД) является важнейшим фактором риска развития и тяжелого течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2]. Особенно это касается больных СД, страдающих ишемической болезнью сердца, что было наглядно продемонстрировано в исследовании BEST [1, 2]. Установлено, что у больных ХСН, страдающих СД, всегда существует высокая опасность неожиданного разрыва атеросклеротических бляшек в коронарных артериях с дальнейшим их тромбированием [3]. Именно повторные инфаркты миокарда являются ведущей причиной смерти больных ХСН, страдающих ишемической кардиопатией, в том числе при сочетании с СД [4]. При наличии нарушений углеводного обмена наблюдается изменение метаболических процессов в кардиомиоцитах, что проявляется в нарушении захвата глюкозы клетками миокарда и приводит к снижению их энергетического потенциала [4, 5]. Значительное повышение концентрации свободных жирных кислот, характерное для СД, приводит к еще более значимому нарушению усвоения глюкозы путем ингибирования пируватдегидрогеназы [2, 4]. Эти биохимические процессы происходят на фоне избыточного образования свободных радикалов, оказывающих повреждающее воз-

действие на сердечную мышцу [5, 6]. Более чем 20 % повышения риска кардиальной смерти при СД обусловлено снижением контрактильной функции сердца [6, 7]. Известно, что среди специфических для СД метаболических нарушений, выявленных в миокарде, важное значение имеет нарушение захвата и окисления глюкозы и лактата. При этом, как уже отмечалось, возрастает роль жирных кислот как источника ацетилкоэнзима А, необходимого для обеспечения клеток энергией [2, 5]. Окисление жирных кислот требует большего количества кислорода, чем окисление глюкозы [5]. Неудивительно, что такие метаболические сдвиги повышают восприимчивость миокарда больного СД к развитию ишемического повреждения [7, 8]. Все изложенное свидетельствует о том, что имеются предпосылки для использования такого миокардиального цитопротектора, как триметазидин, у больных, страдающих ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД. Важной особенностью триметазидина является прямое воздействие на ишемизированный миокард, что приводит к более рациональному использованию поступающего кислорода [5, 8]. Он ингибирует окисление жирных кислот, что приводит к усиленному использованию глюкозы. Основным механизмом его

© В.Г. Нагорная, 2010

действия — селективное воздействие (угнетение) длинноцепочной 3-кетацил-КоА-тиолазы [5, 8]. Триметазидин, согласно современным рекомендациям [8, 9], один из немногих цитопротекторов, который может быть назначен дополнительно к основным средствам лечения больных ХСН.

Цель работы — изучить клинические, кардиогемодинамические и биохимические эффекты триметазида у больных ХСН II–III ФК, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа.

Материал и методы. Нами изучено влияние курсового лечения триметазидином (предуктал MR, «Servier») в суточной дозе 70 мг (по 35 мг 2 раза в день), назначаемым в течение 6 мес больным ХСН, страдающим ИБС и СД 2-го типа. Критерии включения больных в исследование следующие: застойная сердечная недостаточность II–III ФК (NYHA), диагностированная ИБС (перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия), компенсированный СД 2-го типа, фракция изгнания менее 45 %. Всем больным определяли уровень мозгового натрийуретического пептида и эндотелина-1 в крови с использованием стандартных коммерческих тест-систем. Проведены обследования больных такими инструментальными методами: ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, тест с 6-минутной ходьбой, определение АД. Для исследования были отобраны 23 больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа: 11 мужчин и 12 женщин. Триметазидин назначали как дополнительное средство больным ХСН, которые получали ингибиторы АПФ, β -блокаторы, диуретики, спиронолактон. Нитроглице-

рин больные принимали, если у них развивался приступ стенокардии.

Результаты и их обсуждение. При оценке влияния триметазида на общее состояние больных было установлено, что препарат способствовал улучшению общего самочувствия, уменьшению чувства слабости, незначительному увеличению толерантности к физическим нагрузкам. Лечение триметазидином сопровождалось уменьшением выраженности одышки, снижением частоты и интенсивности приступов стенокардии (таблица).

Лечение триметазидином не сопровождалось изменениями частоты сердечных сокращений и АД. Препарат способствовал уменьшению размеров полости левого желудочка в систолу, диастолу. Кроме того, у обследованных, принимавших триметазидин, отмечалось умеренное увеличение фракции выброса.

Шестимесячная терапия триметазидином вызывала не только улучшение сократительной функции миокарда (по данным ЭхоКГ), но и статистически значимое снижение уровня эндотелина-1 в крови, что является важным признаком снижения выраженности эндотелиальной дисфункции, которая, как известно, наблюдается у больных СД и свидетельствует о развитии и прогрессировании атеросклероза [1, 4]. Уровень эндотелина-1 в крови в динамике лечения изменяется с $(2,34 \pm 0,11)$ до $(1,32 \pm 0,09)$ пг/мл ($p < 0,05$).

При оценке влияния триметазида на уровень мозгового натрийуретического пептида было установлено, что препарат способствует его значимому снижению после

Влияние триметазида на показатели кардиогемодинамики, частоту приступов стенокардии и толерантность к физической нагрузке у больных ХСН и СД

Показатель	До лечения	После лечения	p
САД, мм рт. ст.	129,8±4,9	128,7±5,6	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	71,6±3,1	72,1±2,9	>0,05
ЧСС, уд/мин	68,3±5,7	66,8±3,9	>0,05
КСР, см	4,9±0,2	4,19±0,10	<0,05
КДР, см	6,4±0,3	5,7±0,2	<0,05
УО, см ³	95,9±4,9	82,1±5,8	>0,05
ФВ, %	44,8±1,1	50,9±0,9	<0,05
Число приступов стенокардии за сутки	2,52±0,21	1,49±0,16	<0,05
Количество принимаемых таблеток нитроглицерина за сутки	2,09±0,30	1,38±0,12	<0,05
Тест с 6-минутной ходьбой, м	344±21	496±18	<0,05

шестимесячної терапії. Так, рівень мозгового натрийуретического пептида статистично значимо зменшився з $(584,3 \pm 9,2)$ до $(499,7 \pm 3,2)$ пг/мл ($p < 0,05$). Відомо, що мозговий натрийуретический пептид є найбільш значимим маркером наявності ХСН у хворих, крім того, в певній ступені визначає тяжкість прогнозу у хворих даного профілю [2].

Лікування триметазидином супроводжалося не тільки помірним антиангінальним ефективним зниженням кількості вживаних таблеток нітроглицерину за добу, але й покращенням переносимості фізических навантажень. При виконанні тесту з 6-хвилинної ходьби було показано, що відстань, яку проходили хворі, збільшилася з (344 ± 21) до (496 ± 18) м ($p < 0,05$). Висловлене свідчить про додатковий позитивний вплив триметазидину на показники кардіогемодинаміки, рівень нейромодуляторів, переносимість фізическої навантаження у хворих ХСН, розвинутої на фоні ІБС і СД. Отримані нами дані в значній ступені узгоджуються з даними, отриманими іншими авторами [5, 8, 9]. В більшості досліджень відзначається позитивний вплив триметазидину на течен-

ня ішеміческої кардіопатії (т. є. ХСН, розвинутої при ІБС) у хворих СД.

Висновки

1. Назначення триметазидину на фоні базисної терапії хворим хроніческою серцевою недостатністю, страждаючим ішеміческою хворобою серця і цукровим діабетом, надає позитивний вплив на перебіг захворювання, сприяє покращенню кардіогемодинаміческіх показників.

2. Триметазидин сприяє зниженню рівня мозгового натрийуретического пептида, важливого маркера розвинутої хроніческої серцевої недостатності, і рівня ендотеліну-1, маркера розвитку ендотеліальної дисфункції.

3. Триметазидин покращує переносимість фізическіх навантажень у хворих хроніческою серцевою недостатністю і цукровим діабетом, знижує вираженість ангіозного синдрому у хворих ішеміческою хворобою серця і цукровим діабетом.

4. Триметазидин цілеспрямовано вживати додатково до лікування хворих хроніческою серцевою недостатністю, страждаючих ішеміческою хворобою серця і цукровим діабетом.

Список літератури

1. Domanski M. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial / M. Domanski, H. Krause-Steinrauf, P. Deedwania // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — V. 42, № 5. — P. 914–922.
2. Атрощенко Е. С. Серцева недостатність у хворих цукровим діабетом 2 типу: проблеми і рішення / Е. С. Атрощенко // Серцева недостатність. — 2008. — Т. 9, № 6. — С. 300–303.
3. Burke A. P. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression / A. P. Burke, F. D. Kolodgie, A. Farb // Circulation. — 2001. — V. 103, № 7. — P. 934–940.
4. Uretsky B. F. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial / B. F. Uretsky, K. Thygesen, P. W. Armstrong // Circulation. — 2001. — V. 102, № 6. — P. 611–616.
5. Некоторые нерешённые вопросы хронической сердечной недостаточности / [под ред. С. Н. Терещенко]. — М. : Миклош, 2007. — 224 с.
6. Young M. E. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes / M. E. Young, P. McNulty, H. Taegmeyer // Circulation. — 2002. — V. 105, № 15. — P. 1861–1870.
7. De Groot P. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure / P. De Groot, N. Lamblin, F. Mouquet // Eur. Heart J. — 2004. — V. 25, № 8. — P. 656–662.
8. Терещенко Н. Клинические аспекты поражения сердца при сахарном диабете (диабетическая болезнь сердца) / Н. Терещенко, А. Голубев // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 12. — С. 106–110.
9. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН // Серцева недостатність. — 2010. — Т. 11, № 1. — С. 3–62.

В.Г. Нагорна

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Наведено дані щодо використання триметазидину у хворих на хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет. Показано, що використання цитопротектора справляє позитивний вплив на скорочувальну функцію міокарда і коронарний кровотік у хворих даного профілю. Зазначається,

що триметазидин — один з небагатьох цитопротекторів, який може використовуватися як додатковий засіб у комплексній терапії хворих на хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет. Важлива перевага — його антиангінальна дія у хворих на хронічну серцеву недостатність, яка розвинулася на тлі цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, триметазидин.*

V.G. Nagornaya

EXPERIENCE IN TRIMETAZIDINE USAGE AT PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS

The data about trimetazidine usage for people with chronic heart failure and diabetes mellitus are presented. It has been presented, that cytoprotector usage produces a positive effect on contractile myocardium function and coronary blood flow for this category of patients. It is noted, that trimetazidine is one of the few cytoprotectors, that can be used as an optional medication in complex therapy for the treatment of people with chronic heart failure and diabetes mellitus. Its important advantage consists in antianginal effect on patients with ischemic cardiopathy induced by the type 2 diabetes mellitus.

Key words: *chronic heart failure, diabetes, mellitus, trimetazidine.*

Поступила 15.10.10

УДК 616.12-009.72-06:616.24-007.272-036.1]-076

А.В. Титкова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПРИ СТЕНОКАРДИИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Показаны основные факторы риска развития и прогрессирования стабильной стенокардии и хронической обструктивной болезни легких у больных старших возрастных групп. Сформулировано значение оценки биохимических сдвигов крови у данной категории пациентов. Доказана роль С-реактивного белка как незаменимого прогностического критерия у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких, фактор риска, коагулограмма, С-реактивный белок.

Сегодня нет врача, который в своей повседневной клинической практике не сталкивался бы с пациентами, имеющими сочетание обструктивных заболеваний легких с сердечно-сосудистой патологией. Несмотря на широкую распространенность данной категории пациентов, в Глобальной инициативе по астме и Глобальной инициативе по обструктивным заболеваниям легких нет специальных разделов, касающихся данной проблемы.

Что касается проблем диагностики, важную роль играет не только факт взаимоотношения, но и факт взаимомаскирования этих заболеваний. При диагностике хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных с сочетанной патологией имеет место позднее обращение к врачу-пульмонологу, поскольку основное внимание уделяется сердечно-сосудистой патологии. Зачастую диагноз бронхообструктивного заболевания ставится методом исключения. В целом врачи во всем мире не имеют конкретных руководств по ведению пациентов с сочетанием ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний [1–10].

Таким образом, приобретает большую значимость анализ биохимических показателей крови у данной категории больных для прогнозирования течения заболеваний. Имеется ли взаимосвязь между биохимическими изменениями крови и частотой прогрессирования стабильной стенокардии и/или обострением ХОБЛ?

Материал и методы. Было обследовано 52 больных (общая группа) терапевтического отделения ГКБ № 8, находившихся на лечении по поводу стабильной стенокардии напряжения II–III ФК с сопутствующей ХОБЛ II–III стадии в период с марта по октябрь 2010 года. Больные были разделены на две группы: в первую группу вошли 32 (61,54 %) мужчины, во вторую — 20 (38,46 %) женщин, у которых был подтвержден данный диагноз.

Проводили анализ данных анамнеза: отягощенный семейный анамнез, вредные привычки (курение), профессиональные вредности, условия труда и уровень ежедневной физической нагрузки, наличие инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе, повышенный индекс массы тела, наличие или отсутствие артериальной гипертензии, вид и длительность стенокардии, длительность ХОБЛ, наличие бронхиальной гиперреактивности в анамнезе, наличие или отсутствие сердечной и легочной недостаточности, сахарный диабет, облитерирующие заболевания периферических сосудов, нарушение ритма и проводимости в анамнезе; анализ полученных клинических данных: время госпитализации в зависимости от начала ухудшения состояния, отсутствие или наличие терапии на догоспитальном этапе, количество приступов стенокардии во время пребывания больных в стационаре, АД, ЧСС и ЧДД при поступлении и в ходе лечения, наличие нарушения ритма и прово-

© А.В. Титкова, 2010

димости во время пребывания больных в стационаре; анализ клинико-биохимических исследований: клинический анализ крови, коагулограмма, липидный спектр крови, биохимическое исследование крови, определение уровня фибриногена, серомукоидов и С-реактивного белка (СРБ) в крови. Рассчитывали биохимические показатели крови и их средние стандартные ошибки для количественных величин.

Результаты исследования. В ходе исследования была выявлена значимость факторов риска развития и прогрессирования стабильной стенокардии и ХОБЛ у больных старших возрастных групп. К факторам риска, по данным нашего исследования, можно отнести: мужской пол, возраст старше 60 лет, отягощенный семейный анамнез, курение, работа с профессиональными вредностями, повышенный индекс массы тела, наличие бронхиальной гиперреактивности в анамнезе, длительная физическая нагрузка, распространенный атеросклеротический процесс, некорригируемая артериальная гипертензия на догоспитальном этапе в анамнезе, сердечная и легочная недостаточности, нарушение ритма и проводимости, наличие приступов ангинозных болей во время пребывания больных в стационаре. Оказались малозначимыми следующие критерии: наличие инсульта и сахарного диабета в анамнезе, поздняя госпитализация больных в стационар.

В ходе анализа лабораторных методов исследования уровень гемоглобина менее 110 г/л выявлен в 3,43 % случаев, гликемия свыше 7,5 ммоль/л — в 15 % случаев, что не позволяет говорить о значимости этих факторов в плане прогрессирования стенокардии и/или обострения ХОБЛ. У обследованных больных было выявлено повышение уровня эритроцитов (у 23,87 %) и гемоглобина (у 21,73 %), что свидетельствует о вторичном эритроцитозе, который возникает у больных с длительной ХОБЛ в анамнезе. У больных наблюдались признаки вялотекущего воспалительного процесса (незначительный лейкоцитоз и повышение СОЭ), что подтверждает роль хронического воспаления как в обострении ХОБЛ, так и в развитии атеросклероза.

Были проанализированы следующие лабораторные данные: уровень билирубина (общего: прямого, непрямого), креатинин, мочевина, мочевая кислота, общий белок, тимоловая проба, АлАТ и АсАТ, но данные о значимости этих факторов в развитии и

прогрессировании стенокардии и/или обострения ХОБЛ не были выявлены.

Проанализировав изменения в липидном спектре крови, мы выяснили, что у 100 % обследованных больных наблюдается какой-либо тип гиперлипотеинемии: у 3,8 % — Па тип, у 23,1 % — Пб тип, у 65,8 % — IV тип, у 7,3 % наблюдается изолированное повышение уровня общего холестерина. Отношение общего холестерина к холестерину липопротеидов высокой плотности более 5 отмечено у 41,8 %. Таким образом, гиперхолестеринемия, предшествующая госпитализации и выявленная во время пребывания больных в стационаре, — существенный фактор риска развития и прогрессирования стенокардии.

По данным коагулограммы выяснилось, что у 95 % больных наблюдаются признаки гиперагрегации и гиперкоагуляции (увеличение количества тромбоцитов, активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового индекса). Эти данные подтверждают тот факт, что при прогрессировании стенокардии, а именно: при развитии острого коронарного синдрома (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда), основным патогенетическим звеном становится образование тромбов, на которые должны быть направлены основные лечебные мероприятия для спасения жизни пациентов.

В ходе анализа клинико-биохимических исследований учитывалось определение острофазовых показателей крови (фибриноген, серомукоиды, СРБ). Согласно полученным результатам у 100 % больных концентрация фибриногена в крови превышает 4 г/л, уровень серомукоидов в среднем составил $(0,24 \pm 0,05)$ ед. в общей группе. Таким образом, повышение концентрации фибриногена и серомукоидов в плазме крови у больных сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями предшествует прогрессированию данной патологии и повышает вероятность развития осложнений.

При анализе базовых концентраций СРБ (т. е. той концентрации, которая выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания) выяснилось, что у 100 % обследованных больных концентрация СРБ была выше 1,5 г/л. Изменение базовых уровней СРБ позволяет оценить степень риска прогрессирования стенокардии и/или обострения ХОБЛ. У 78,9 % обследо-

ванних больных при поступлении в стационар уровень СРБ был выше 2,0 мг/л, а у 36,6 % больных — более 3,0 мг/л, что подтверждает повышенный риск прогрессирования стабильной стенокардии. Также была выявлена следующая закономерность: у больных даже при нормальном содержании липопротеинов низкой плотности в крови уровни СРБ были более 2,0 мг/л, что позволяет использовать гиполипидемические средства в терапии больных при незначительном повышении или нормальных показателях липопротеинов низкой плотности, но со стойким увеличением уровня СРБ в целях предупреждения прогрессирования атеросклеротического процесса.

Выводы

1. Тщательное клинико-anamnestическое исследование больных позволяет выделить группу больных с высоким риском развития и прогрессирования стабильной стенокардии и хронической обструктивной болезни легких.

2. Результаты липидного спектра крови и коагулограммы могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Список литературы

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104–112.
2. Ваулин Е. Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка / Е. Л. Ваулин // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 81–86.
3. Вельков В. В. С-реактивный белок: новые возможности для лабораторной диагностики / В. В. Вельков // Лаборатория. — 2006. — № 3. — С. 6–10.
4. Климчук А. П. Міждисциплінарні аспекти діагностики та лікування ХОЗЛ / А. П. Климчук // Здоров'я України. — 2009. — № 18 (223). — С. 8.
5. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк, В. А. Слободский // Український медичний часопис. — 2006. — № 2 (52). — С. 80–83.
6. Оганов Р. Г. Факторы риска атеросклероза и ишемической болезни сердца. Вопросы профилактики / Р. Г. Оганов. — М.: Медицина, 1992. — Т. 2. — С. 155–177.
7. Поляков А. Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А. Е. Поляков, В. В. Шишкин // Український кардіологічний журнал. — 2006. — № 1. — С. 14–17.
8. Сочетанное развитие проатерогенных нарушений обмена липидов, липопротеинов и углеводов, обусловленное системным воспалением и оксидантным стрессом / Т. В. Талаева, И. Э. Малиновская, И. В. Третьяк [и др.] // Український кардіологічний журнал. — 2003. — № 6. — С. 98–107.
9. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // N. Engl. J. Med. — 1999. — V. 34. — P. 189–197.
10. C-reactive protein, the metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study / P. W. Wilson, M. K. Rutter, J. B. Meigs [et al.] // Circulation. — 2004. — V. 110. — P. 380–385.

А.В. Тіткова

ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ЗМІН КРОВІ У ХВОРИХ ПРИ СТЕНОКАРДІЇ З СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ ОБСТРУКТИВНОЮ ХВОРОБОЮ ЛЕГЕНЬ

Показані основні фактори ризику розвитку та прогресування стабільної стенокардії та хронічної обструктивної хвороби легень у хворих старших вікових груп. Сформульовано значення

оцінки біохімічних змін крові у даної категорії пацієнтів. Доведена роль С-реактивного білка як незамінного прогностичного критерію у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною обструктивною хворобою легень.

Ключові слова: *стенокардія, хронічна обструктивна хвороба легень, фактор ризику, коагулограма, С-реактивний білок.*

A.V. Titkova

THE FEATURES OF BIOCHEMICAL BLOOD CHANGES IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS AND CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The main risk factors of development and progress of angina pectoris and chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients is shown. The value of estimating biochemical blood changes in this category of patients is formulated. The role of C-reactive protein as an irreplaceable prognostic factor in patients with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease was proved.

Key words: *angina pectoris, chronic obstructive pulmonary disease, risk factor, coagulogram, C-reactive protein.*

Поступила 30.09.10

УДК 616.233-002.2-007.271/.272+616.12-008.46]:616.127

К.Ю. Смоляник

Харківська медична академія післядипломної освіти

ВПЛИВ ТРИМЕТАЗИДИНУ І ТІОТРИАЗОЛІНУ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ МІОКАРДА ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Обстежені хворі з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень до і після прийому протягом 24 тижнів триметазидину і тіотриазоліну. Встановлено зменшення показників лівих і правих відділів серця, середнього тиску легеневої артерії — на 10,8 %, часу ізовольмічного розслаблення лівого шлуночка — з $(94,00 \pm 2,61)$ до $(88,30 \pm 1,62)$ мс, тенденцію до зменшення часу сповільнення релаксації в діастолу — з $(214,10 \pm 3,09)$ до $(202,90 \pm 6,21)$ мс ($p=0,06$), збільшення фракції викиду правого шлуночка — на 5,63 %, Е/А — з $(1,14 \pm 0,09)$ до $(1,19 \pm 0,08)$. В групах хворих, які отримували базисну терапію та її комбінацію з триметазидином, зміни показників діастолічної функції лівого шлуночка недостовірні. Включення двох метаболічних препаратів у схему базисної терапії хворих з кардіопульмональною патологією запобігало прогресуванню ремоделювання міокарда і діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, діастолічна дисфункція, хронічне обструктивне захворювання легень, триметазидин, тіотриазолін.*

Порушення систолічної і діастолічної функцій міокарда відбувається вже на початкових стадіях хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Діастолічна дисфункція зумовлює збільшення тиску наповнення ЛШ, зустрічається у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ і може бути пов'язана зі збільшенням частоти госпіталізації [1, 2]. Серце — енергоспоживачий орган, значною мірою залежить від стану свого енергопостачання. Ішемія міокарда виникає за наявності дисбалансу між енергопостачанням міокарда та його метаболічними потребами [3]. За даними багаточентрового дослідження НОТ регрес гіпертрофії ЛШ на тлі антигіпертензивної терапії приводить до істотного покращання показників діастолічного наповнення ЛШ [4].

Одним із методів лікування ХСН у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ є корекція енергетичних порушень міокарда за допомогою препаратів метаболічної дії [5]. Одним з найбільш оптимальних препаратів для міокардіальної цитопротекції є тіотриазолін, оскільки він підвищує енергетичний метаболізм у серці завдяки активації гліко-

літичних шляхів утворення АТФ, значно знижує утворення активних форм кисню, перешкоджаючи апоптозу клітини [6, 7].

Мета дослідження — вивчення впливу тривалого застосування комбінації триметазидину (предукталу MR) і тіотриазоліну на морфофункціональний стан серця та підвищення ефективності лікування хворих з ХСН ІА стадії на тлі ГХ у поєднанні з ХОЗЛ ІІ–ІІІ стадій.

Матеріал і методи. Методом рандомізації відібрані хворі, що знаходилися на лікуванні в І пульмонологічному відділенні МКЛ № 13 і у пульмонолога в МКЛ № 1. Діагноз ХОЗЛ верифіковано згідно з наказом МОЗ України від 19.03.07 № 128. Для визначення функціонального класу ХСН застосовували тест з 6-хвилинною ходьбою, класифікацію NYHA (1964 р). Хворі знаходилися під спостереженням протягом 6 місяців. Всі пацієнти із ХОЗЛ ІІ стадії отримували бронхолітичну терапію: фенспирид, іпратропію бромід, фенотерол; при ХОЗЛ ІІІ стадії — флутиказону пропіонат і салметерол. У залежності від схеми лікування хворі були розподілені на три групи: 1-ша —

© К.Ю. Смоляник, 2010

14 осіб, які отримували базисну терапію: карведилол у дозі 12,5 мг на добу, лізиноприл 10 мг, гідрохлортiazид 12,5 мг, спіронолоктон у дозі 25 мг на добу; 2-га — 15 осіб, які додатково до базисної терапії отримували триметазидин (предуктал MR) 70 мг на добу; 3-тя — 13 хворих, які додатково до базисної терапії отримували триметазидин (предуктал MR) 70 мг на добу і тіотриазолін 300 мг на добу. Всім пацієнтам до лікування і через 6 місяців виконували доплерокардіографію загальноприйнятним методом.

Таблиця 1. Зміни структурно-функціональних показників серця у хворих із ХСН на тлі ГХ у поєднанні з ХОЗЛ під впливом різних схем терапії ($M \pm m$)

Показник	До лікування (n=42)	Після лікування		
		1-ша група (n=14)	2-га група (n=15)	3-тя група (n=13)
ЛП, мм	38,30±0,25	37,80±0,39 p>0,05	36,70±0,31 p<0,01; p ₁ <0,05	35,30±0,38 p, p ₁ , p ₂ <0,05
КСР ЛШ, мм	37,50±0,13	37,30±0,19 p>0,05	36,80±0,24 p<0,05; p ₁ >0,05	35,80±0,26 p, p ₁ , p ₂ <0,01
КДР ЛШ, мм	53,20±0,29	53,00±0,48 p>0,05	52,50±0,55 p, p ₁ >0,05	50,60±0,43 p, p ₁ <0,01; p ₂ <0,05
КСО ЛШ, мл	60,10±0,49	59,20±0,71 p>0,05	57,30±0,89 p<0,05; p ₁ >0,05	53,60±0,94 p, p ₁ , p ₂ <0,01
КДО ЛШ, мл	136,90±1,70	135,40±2,79 p>0,05	133,00±3,23 p, p ₁ >0,05	121,90±2,38 p, p ₁ <0,01; p ₂ <0,05
УО, мл	76,80±1,34	76,20±2,27 p>0,05	75,60±2,66 p, p ₁ >0,05	68,30±1,85 p, p ₁ , p ₂ <0,05
ФВ, %	56,00±0,30	56,20±0,57 p>0,05	56,70±0,65 p, p ₁ >0,05	55,90±0,64 p, p ₁ , p ₂ >0,05
%ΔS, %	29,50±0,22	29,60±0,40 p>0,05	30,00±0,47 p, p ₁ >0,05	29,40±0,44 p, p ₁ , p ₂ >0,05
ТЗСЛШ, мм	12,00±0,15	11,60±0,24 p>0,05	11,70±0,29 p, p ₁ >0,05	11,00±0,21 p<0,01; p ₁ =0,05; p ₂ =0,06
ТМШП, мм	12,10±0,15	11,80±0,24 p>0,05	11,70±0,30 p, p ₁ >0,05	10,90±0,19 p<0,01; p ₁ , p ₂ <0,05
ІММЛШ, г/м ²	161,90±5,06	152,50±8,09 p>0,05	158,60±9,95 p, p ₁ >0,05	125,20±5,36 p, p ₁ , p ₂ <0,05
ВТСЛШ	0,45±0,01	0,44±0,01 p>0,05	0,45±0,01 p, p ₁ >0,05	0,430±0,01 p, p ₁ , p ₂ >0,05
ПП, мм	37,70±0,33	36,70±0,87 p>0,05	36,40±0,45 p, p ₁ >0,05	34,70±0,60 p<0,01; p ₁ =0,06; p ₂ <0,05
КДО ПШ, мл	49,40±0,29	46,30±0,67 p<0,05	48,70±0,47 p>0,05; p ₁ <0,05	47,90±0,46 p<0,05; p ₁ , p ₂ >0,05
КСО ПШ, мл	26,00±0,27	24,40±0,56 p=0,07	25,00±0,48 p=0,06; p ₁ >0,05	23,60±0,49 p<0,01; p ₁ >0,05; p ₂ =0,05
ТПС, мм	5,18±0,01	5,10±0,01 p>0,05	4,98±0,02 p, p ₁ >0,05	4,70±0,01 p<0,01; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05
ФВ ПШ, %	47,40±0,58	47,60±0,95 p>0,05	48,60±1,19 p, p ₁ >0,05	50,70±1,22 p=0,06; p ₁ =0,05; p ₂ >0,05
СртЛА, мм рт. ст.	24,50±0,48	23,60±0,72 p>0,05	23,50±0,91 p, p ₁ >0,05	21,70±0,77 p<0,05; p ₁ , p ₂ >0,05

Примітка. Різниця достовірна при порівнянні з показником: p — до лікування; p₁ — хворих, які отримували базисну терапію; p₂ — хворих, які отримували базисну терапію і триметазидин.

казники розмірів і об'ємів ЛШ і ПШ, ЛП і ПП, ТЗСЛШ і ТМШП, ІММЛШ, ТПС, а також середнього тиску в легеневій артерії (СрТЛА).

В групі пацієнтів, які отримували базисну терапію без метаболічних кардіопротекторів, до кінця періоду спостереження реєструвалося зменшення КДО ПШ на 5,9 % ($p < 0,05$).

Після тривалого застосування триметазидину на тлі базисної терапії виявлено зменшення показників: ЛП — на 4,2 %, КСР і КСО ЛШ — на 1,9 і 4,7 % відповідно ($p < 0,05$). Також визначено тенденцію до зменшення КСО ПШ — від $(26,00 \pm 0,27)$ до $(25,00 \pm 0,48)$ мл ($p = 0,06$), яка не супроводжувалася суттєвим збільшенням систолічної функції міокарда ЛШ. У порівнянні з групою пацієнтів, що отримували базисну терапію, у хворих 2-ї групи, які додатково до базисної терапії отримували триметазидин, розмір ЛП зменшився на 2,9 % ($p < 0,05$).

Пацієнти із ХСН на тлі ГХ у поєднанні з ХОЗЛ додатково до базисної терапії отримували комбінацію триметазидину і тіотриазоліну. Після лікування встановлено достовірне ($p < 0,05$) зменшення показників лівих відділів серця: ЛП — на 7,8 %, КСР і КДР ЛШ — на 4,5 і 4,1 %, КСО, КДО і УО — на 9,3 % кожний, ТЗСЛШ і ТМШП — на 12,4 і 11,0 %, ІММЛШ — на 22,6 %. Відмічені зміни правих відділів серця. Із вірогідністю $p < 0,05$ зменшилися показники ПП — на 3,49 %, КСО ПШ — 8,25 %, ТПС — на 8,33 %, СрТЛА — на 10,8 %, а також збільшився показник ФВ ПШ — на 5,63 %.

Таблиця 2. Середні величини показників діастолічної функції при ХСН ІІА стадії на тлі ГХ у поєднанні з ХОЗЛ під впливом різних схем терапії ($M \pm m$)

Група	Е, м/с	А, м/с	Е/А	IVRT, мс	DT, мс
1-ша (n=14)					
до лікування	66,90 \pm 2,35	69,80 \pm 2,47	1,03 \pm 0,06	92,50 \pm 2,08	221,20 \pm 5,93
після лікування	67,20 \pm 1,36	69,30 \pm 2,09	1,00 \pm 0,07	92,20 \pm 1,69	216,90 \pm 4,61
динаміка, %	0,74	0,51	1,13	0,19	-1,04
2-га (n=15)					
до лікування	69,80 \pm 2,07	69,40 \pm 1,49	1,09 \pm 0,16	96,20 \pm 2,12	221,00 \pm 4,73
після лікування	71,90 \pm 2,60	70,10 \pm 3,34	1,07 \pm 0,05	91,20 \pm 3,44	211,60 \pm 6,44
динаміка, %	3,39	2,84	1,91	-4,78	-3,45
3-тя група (n=13)					
до лікування	72,40 \pm 2,31	66,40 \pm 2,89	1,14 \pm 0,09	94,00 \pm 2,61	214,60 \pm 3,09
після лікування	72,90 \pm 2,37	64,80 \pm 3,45	1,19 \pm 0,08	88,30 \pm 1,62	202,90 \pm 7,99
динаміка, %	3,36	0,87	16,09*	-5,83*	-4,48

* $p < 0,05$.

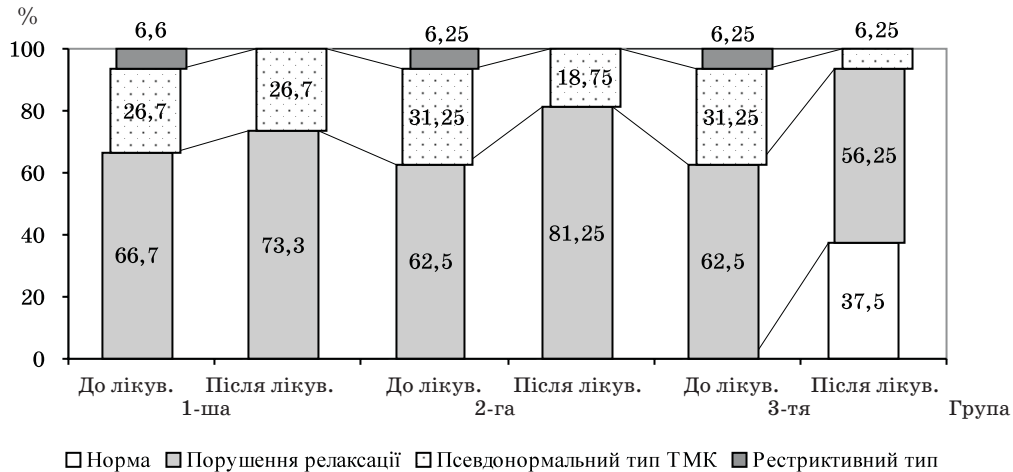
Представлені результати свідчать про те, що включення триметазидину і тіотриазоліну в схему базисного лікування хворих з ХСН ІІА стадії на тлі ГХ у поєднанні з ХОЗЛ запобігало наростанню негативних структурно-функціональних змін правих і лівих відділів серця. Зменшення ТПС зумовлено зниженням гемодинамічного навантаження на правий шлуночок за умов зменшення вираженості легеневої гіпертензії.

Згідно з новим «Способом лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень» [8], під впливом додаткового до антигіпертензивної базисної терапії тривалого використання триметазидину і тіотриазоліну досягається покращання результатів лікування та показників діастолічної функції ЛШ, а саме: перехід її в більш сприятливий тип.

У хворих із ХСН і ХОЗЛ, які додатково до базисної терапії протягом 24 тижнів отримували триметазидин і тіотриазолін констатовано зменшення часу ізвольовичного розслаблення ЛШ (IVRT) із $(94,00 \pm 2,61)$ до $(88,30 \pm 1,62)$ мс ($p < 0,05$), зростання Е/А з $(1,14 \pm 0,09)$ до $(1,19 \pm 0,08)$ ($p < 0,05$), а також тенденцію до зменшення часу сповільнення релаксації в діастолу (DT) із $(214,10 \pm 3,09)$ до $(202,90 \pm 6,21)$ мс (табл. 2). В групах хворих, які отримували базисну терапію і базисну терапію з додатковим використанням триметазидину зміни показників діастолічної функції ЛШ недостовірні.

При аналізі типів діастолічної дисфункції встановлено, що у 66,7 % хворих 1-ї групи до лікування мали І тип діастолічного на-

повнення ЛШ — тип сповільненої (порушеної) релаксації, 26,7 % хворих — псевдонормальний тип, 6,67 % — рестриктивний тип ТМК (рисунок). Після застосування базисної терапії не виявлено пацієнтів із рестриктивним типом ТМК, на 6,6 % збільшилась кількість виникнення І типу діастолічної дисфункції — порушення релаксації, проте не зафіксовано жодного нормального типу ТМК. Таким чином, застосування лише базисної терапії у хворих з ХСН на тлі ХОЗЛ не є достатньо ефективним.



Типи ТМК у пацієнтів з ХСН на тлі ГХ у поєднанні з ХОЗЛ II–III стадій до і після лікування різними схемами терапії

Після застосування триметазидину і базисної терапії у хворих 2-ї групи перерозподіл типів ремоделювання відбувся за рахунок збільшення на 18,75 % сприятливого І типу — порушення релаксації, зменшення на 12,5 % псевдонормального типу наповнення ЛШ, відсутності рестриктивного типу ТМК.

На відміну від показників хворих 1-ї і 2-ї групи у 37,5 % хворих 3-ї групи після тривалого використання триметазидину і тіотриазоліну визначили нормальну діастолічну функцію ЛШ, у 6,3 % пацієнтів — псевдонормальний тип наповнення ЛШ, не встановлено жодного пацієнта із рестриктивним типом ТМК.

Обговорення результатів. Гемодинамічні зрушення у хворих із ХСН і ХОЗЛ на тлі тривалого застосування метаболічних кардіопротекторів можна пояснити як зменшенням гемодинамічного навантаження на правий шлуночок внаслідок зниження СрТЛА, так і регресом патологічного ремоделювання правого та лівого шлуночків серця. До лікування майже у третини хворих встановлені несприятливі типи наповнення

ЛШ, що свідчить про прогресування порушень розслаблення міокарда і підвищення його діастолічної жорсткості. Ремодельовання серця при ГХ у хворих на ХОЗЛ обов'язково включає розвиток фіброзу міокарда, що супроводжується діастолічною дисфункцією, яка може спостерігатись як у хворих з гіпертрофією ЛШ, так і за її відсутності [4].

Застосування триметазидину додатково до базисної терапії не спричинило очікуваної вірогідної позитивної динаміки щодо по-

крацання скоротливої спроможності ЛШ. Це однаковою мірою стосується як об'ємних характеристик (вірогідність змін КДО — $p > 0,05$), так і ФВ ЛШ ($p > 0,05$).

Тривале застосування триметазидину і тіотриазоліну у хворих з ХСН на тлі ГХ у поєднанні з ХОЗЛ привело до зменшення гіпертрофії і реверсії ремоделювання ЛШ, поступового покращання його діастолічної і систолічної функцій та кардіогемодинаміки. Внаслідок зменшення ригідності міокарда ЛШ зазначалося статистично значуще збільшення відношення швидкості його раннього і пізнього діастолічного наповнення (Е/А), що свідчить про збільшення швидкості активної релаксації ЛШ, а також достовірне укорочення (IVRT) і тенденція до зменшення часу уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) у порівнянні з вихідними даними, що свідчить про поліпшення діастолічної функції ЛШ під впливом триметазидину і тіотриазоліну додатково до базисної терапії [5, 9, 10].

Аналіз діастолічної функції ЛШ у пацієнтів із ХСН на тлі ГХ і ХОЗЛ II–III стадій показав, що після базисної терапії із засто-

суванням триметазидину і тіотриазоліну зменшується вираженість діастолічної дисфункції ЛШ з переходом її в більш сприятливий тип.

Висновки

1. Тривале застосування триметазидину і тіотриазоліну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень додатково до базисної терапії хронічної серцевої недостатності насамперед приводить до зменшен-

ня вираженості діастолічної дисфункції лівого шлуночка, сприяє збільшенню відсотка сприятливих типів, а також покращує морфофункціональний стан лівих і правих відділів серця.

2. Тіотриазолін і триметазидин справляють адитивний ефект, потенціюючи вплив β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиків при лікуванні хворих із поєднаною кардіопульмональною патологією.

Список літератури

1. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure / G. C. Funk, I. Lang, P. Schenk [et al.] // Chest. — 2008. — V. 133, № 6. — P. 1354–1359.
2. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / F. H. Rutten, M.-J. M. Cramer, D. E. Grobbee [et al.] // Europ. Heart J. — 2005. — V. 26. — P. 1887–1894.
3. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике : метод. рекомендации / [Визир В. А., Волошина И. Н., Волошин Н. А. и др.]. — Запорожье : ЗГМУ, 2006. — С. 13.
4. Gaasch W. C. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure / W. C. Gaasch, M. R. Zile // Ann. Rev. Med. — 2004. — V. 55. — P. 373–394.
5. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease / Beom-June Kwon, Dong-Bin Kim, Sung-Won Jang [et al.] // Europ. J. of Heart Failure. — 2010. — V. 12, № 10. — P. 1339–1344.
6. *Нетяженко В. З.* Ефективність тіотриазоліну в лікуванні ішемічної хвороби серця в комбінації зі стандартною терапією. Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження / В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // *Новости медицины и фармации.* — 2008. — № 333–334. — С. 13–14.
7. Тіотриазолін: фармакологические аспекты и клиническое применение / [Мазур И. А., Волошин Н. А., Чекман И. С. и др.]. — Запорожье, 2005. — 160 с.
8. Пат. 50182 Україна, А61К 31/138. Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Власенко М. А., Смоляник К. Ю.; заявник та патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти. — № 2009 13049; заявл. 15.12.09; опубл. 25.05.10, Бюл. № 8.
9. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation / G. H. Abusaid, A. Barbagelata, E. Tuero [et al.] // Postgrad. Med. — 2009. — V. 121, № 4. — P. 76–81.
10. *Stephen C.* Metabolic therapy at the crossroad: how to optimize myocardial substrate utilization? / C. Stephen, Jr. Kolwicz, R. Tian // Trends Cardiovasc. Med. — 2009. — V. 6, № 19. — P. 201–207.

Е.Ю. Смоляник

ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА И ТИОТРИАЗОЛИНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Обследованы больные с хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких до и после приема в течение 24 недель триметазидина и тиотриазолина. Установлены уменьшение показателей левых и правых отделов сердца, среднего давления легочной артерии — на 10,8 %, времени изоволюмического расслабления левого желудочка — с $(94,00 \pm 2,61)$ до $(88,30 \pm 1,62)$ мс, тенденция к уменьшению времени замедления релаксации в диастолу — с $(214,10 \pm 3,09)$ до $(202,90 \pm 6,21)$ мс ($p=0,06$), увеличение фракции выброса правого желудочка — на 5,63 %, E/A — с $(1,14 \pm 0,09)$ до $(1,19 \pm 0,08)$. В группах больных, получавших базисную терапию и базисную терапию с триметазидином, изменения показателей диастолической функции левого желудочка достоверны. Включение двух метаболических препаратов в схему базисной терапии больных с кардиопульмональной патологией предотвращало прогрессирование ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, хроническая обструктивная болезнь легких, триметазидин, тиотриазолін.

K.Yu. Smolianyk

EFFECT OF TRIMETAZIDINE AND THIOTRIAZOLINE ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF MYOCARDIUM IN CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The study included patients with chronic heart failure on a background of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease before and after 24 weeks of trimetazidine and thiotriazoline. The reduction of left and right heart, PAP — by 10,8 %, IVRT from (94,00±2,61) to (88,30±1,62) ms and tended to decrease with DT — from (214,10±3,09) to (202,90±6,21) ms ($p=0,06$), an increase in RV EF — at 5,63 %, E/A — from (1,14±0,09) to (1,19±0,08) were established. In groups of patients receiving standard treatment and standard treatment with trimetazidine changes in the indices of LV diastolic function are not reliable. The inclusion of two metabolic products in the circuit of basic therapy of patients with cardiopulmonary pathology prevented the progression of myocardial remodeling and LV diastolic dysfunction.

Key words: *chronic heart failure, diastolic dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, Trimetazidine, Thiotriazoline.*

Поступила 13.10.10

УДК 616-056.52:[616.12-008.33-008.9]-073

Ю.Г. Савченко

Харьковский национальный медицинский университет

ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ

Выясняли состояние углеводного и липидного обменов, а также наличие артериальной гипертензии у лиц с ожирением. Обследовано 90 человек организованной популяции в возрасте 40–55 лет. Установлено, что с увеличением степени ожирения и количества критериев метаболического синдрома у лиц с избыточной массой тела и ожирением ухудшаются характеристики углеводного, липидного обменов и повышается артериальное давление. Выявлена корреляционная связь между возрастом, показателями липидного спектра, артериального давления и критериями ожирения. **Ключевые слова:** ожирение, метаболический синдром, дислипидемия, артериальная гипертензия.

В последние несколько десятилетий в научно-популярной и научно-медицинской литературе серьезно обсуждается сочетание клинико-лабораторных нарушений, получивших общее название метаболический синдром [1, 2]. Медицинские организации НСЕР АТР [3] и Международная диабетическая федерация [4] дали определение метаболическому синдрому как наличию не менее 3 факторов риска, которые включают абдоминальное ожирение (рассматривается как главный компонент): для европейцев окружность талии у мужчин >94 см и у женщин >88 см; артериальную гипертензию: АД >130/80 мм рт. ст.; повышение уровня глюкозы в плазме крови >5,6 ммоль/л; повышение уровня триглицеридов >1,7 ммоль/л в сыворотке крови и снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин. Такой интерес ученых вызван тем, что компоненты метаболического синдрома сами по себе являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, а в сочетании друг с другом этот риск существенно возрастает [5–7].

По данным ВОЗ, около 30 % человечества страдает от избыточной массы и число таких людей прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10 % [8, 9].

У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертензии на 50 % выше, чем у лиц с нормальной массой тела. По

результатам Фремингемского исследования, каждые лишние 4,5 кг влияют на повышение систолического артериального давления (САД) на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин [10]. Ожирение I степени увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа в 3 раза, ожирение II степени — в 5 раз и ожирение III степени — в 10 раз [11]. Таким образом, прослеживается патогенетическая связь висцерального ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов и артериальной гипертензии.

Целью исследования было выяснение состояния углеводного и липидного обменов, а также наличия артериальной гипертензии у лиц с ранее выявленным ожирением.

Материал и методы. Нами были изучены группа лиц организованной популяции с повышенной массой тела и контрольная группа из практически здоровых людей. Лица с избыточной массой тела и ожирением были отобраны в процессе периодического медицинского осмотра на одном из предприятий города. У сотрудников измеряли массу, рост, вычисляли индекс массы тела, объем талии и бедер для выявления абдоминального ожирения. После этих измерений была выявлена группа лиц с повышенной массой тела в количестве 90 человек — 20 мужчин (22 %) и 70 женщин (78 %). Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц — 4 (27 %) мужчины и 11 (73 %) женщины. Средний возраст обследо-

© Ю.Г. Савченко, 2010

ванных основной группы составил (48,50±0,97) года, контрольной — (47,50±2,19) года.

Индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) рассчитывали по формуле ИМТ=m/h², где m — масса тела человека; h — рост человека.

Избыточной массой тела (ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м²) страдали 12 человек (8 женщин и 4 мужчины), 13 % из общей группы; ожирением I степени (ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²) — 43 человека (32 женщины и 11 мужчин), 48 %; ожирением II степени (ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м²) — 23 человека (22 женщины и 1 мужчина), 26 %; ожирением III степени (ИМТ более 40 кг/м²) — 12 человек (8 женщин и 4 мужчины), 13 %.

Липидный спектр, включающий в себя биохимический анализ крови на общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА), и глюкозу крови натощак изучали согласно стандартным методикам. САД и диастолическое давление (ДАД) измеряли согласно рекомендациям Европейского общества по гипертензии (2007). Полученные результаты анализировали статистически. Средние величины представлены как (M±sd). Нормальное распределение подтверждали с помощью w-теста Шапиро–Вилка. Для сравнения средних величин между группами данных использовали непарный t-тест или ANOVA с post-hoc тестами. Взаимосвязь

между параметрическими показателями устанавливали с помощью линейной регрессии, а для непарметрических показателей использовали статистический анализ по Кендаллу. Результаты считали статистически достоверными при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Проведя биохимические исследования крови, анализ крови на содержание глюкозы, измерив артериальное давление и антропометрические данные у лиц общей и контрольной групп, мы получили следующие результаты (табл. 1).

Выявлены изменения выбранных критериев оценки состояния пациентов основной группы. Так, уровень ОХ у лиц с повышенной массой тела был на 13,1 % выше, чем у лиц контрольной группы; уровень ТГ — на 60,8 %, ХС ЛПОНП — на 55 %, ХС ЛПНП — на 28,8 %, КА — на 49,6 %, а ХС ЛПВП, наоборот, оказался ниже на 23,3 %. Уровень глюкозы крови в группе больных был больше на 40,6 %, САД — на 22 %, ДАД — на 16,6 %. Показатели, характеризующие ожирение, были в группе обследуемых лиц следующие: средний ИМТ — (34,43±0,59) кг/м², что на 39,7 % больше, чем у лиц контрольной группы; средний показатель объема талии составил (105,20±1,11) см, что выше, чем в контроле, на 23,3 %. При этом изменения всех показателей (кроме возраста) были достоверны и свидетельствовали о наличии у обследуемых лиц с повышенной массой тела метаболических нарушений.

Таблица 1. Сравнительная характеристика средних значений показателей углеводного и липидного обменов и антропометрических данных у лиц с повышенной массой тела и практически здоровых людей

Показатель	Основная группа (n=90)	Контрольная группа (n=15)	p
Средний возраст, лет	48,46±0,97	47,53±2,19	>0,05
ОХ, ммоль/л	4,65±0,11	4,11±0,14	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,72±0,07	1,07±0,07	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,02	1,42±0,03	<0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,79±0,04	0,51±0,07	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,82±0,10	2,19±0,19	<0,05
КА, ед.	3,32±0,05	2,22±0,07	<0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	6,13±0,18	4,36±0,14	<0,05
САД, мм рт. ст.	148,67±2,13	121,87±2,96	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	91,33±1,08	78,33±1,50	<0,05
ИМТ, кг/м ²	34,43±0,59	24,64±1,23	<0,05
Объем талии, см	105,12±1,11	85,26±1,75	<0,05

При проведении корреляционного анализа в группе больных была выявлена прямая зависимость артериального давления от возраста: с увеличением возраста возрастало САД ($r=0,38$; $p<0,05$) и ДАД ($r=0,26$; $p<0,05$) — и обратная — уровня ХС ЛПОНП ($r=-0,23$, $p<0,05$). Установлена прямая взаимосвязь между: количеством ТГ и уровнем ОХ ($r=0,28$; $p<0,05$), ХС ЛПОНП ($r=0,52$; $p<0,05$), коэффициентом атерогенности ($r=0,31$; $p<0,05$); САД и ДАД ($r=0,77$; $p<0,05$), ИМТ ($r=0,33$; $p<0,05$), объемом талии ($r=0,41$; $p<0,05$); ДАД и ИМТ ($r=0,26$; $p<0,05$), ОТ ($r=0,35$; $p<0,05$); объемом талии и ИМТ ($r=0,79$; $p<0,05$); уровнем ОХ и ХС ЛПОНП ($r=0,91$; $p<0,05$), ХС ЛПОНП ($r=0,37$; $p<0,05$), КА ($r=0,67$; $p<0,05$). Обратная корреляция наблюдалась между уровнем ТГ и ХС ЛПВП ($r=-0,26$; $p<0,05$); ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП ($r=-0,35$; $p<0,05$), КА ($r=-0,43$; $p<0,05$).

При общем анализе распространенности метаболического синдрома у лиц с избыточной массой тела и ожирением установлена следующая картина. Повышенное количество ТГ (более 1,7 ммоль/л) выявлено у 56,7 % обследуемых (70 % мужчин и 56,9 % женщин); уровень ХС ЛПВП был ниже нормальных показателей (ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,3 ммоль/л у женщин) у 78,9 % больных (50 % мужчин и 81,4 % женщин); уровень глюкозы крови выше 5,5 ммоль/л отмечен у 62,2 % (60 % мужчин и 62,9 % женщин); артериальное давление выше 135/80 мм рт. ст. — у 71 % (85 % мужчин и 67,1 % женщин) лиц с повышенной массой тела.

Изменения критериев метаболического синдрома у лиц с различной степенью ожирения представлены в табл. 2. Из данных табл. 2 видно, что показатели метаболиче-

ского синдрома (кроме ХС ЛПВП) увеличиваются с увеличением степени ожирения. Так, уровень ТГ у лиц с избыточной массой тела выше, чем у лиц контрольной группы, на 58 %, у лиц с ожирением I степени — на 65 %, у лиц с ожирением II степени — на 60 %, у лиц с ожирением III степени — на 72 %. Уровень глюкозы крови у обследуемых с повышенным ИМТ тоже увеличился и составил соответственно (6,17±0,64); (6,33±0,32); (5,60±0,14) и (6,43±0,30) ммоль/л при (4,36±0,14) ммоль/л в контроле.

Увеличивалось и артериальное давление: САД — на 13 % у лиц с избыточной массой тела, на 20 % у больных с ожирением I степени, на 24 % у лиц с ожирением II степени и на 34 % у лиц с ожирением III степени; ДАД — на 15; 14; 18 и 23 % соответственно. Объем талии увеличивался с возрастанием ИМТ: при показателе у контрольной группы (85,26±1,75) см лица с избыточной массой тела имеют средний объем талии в группе (94,83±1,15) см, что больше контрольного на 11 %, у лиц с ожирением I степени — (101,07±0,95) см (19 %), у лиц с ожирением II степени — (108,65±1,35) см (27 %) и с ожирением III степени — (123,17±2,70) см (45 %). Одновременно уменьшался уровень ХС ЛПВП: у лиц с ИМТ 25,0–29,9 кг/м² — на 27 % до (1,04±0,03) ммоль/л, у лиц с ИМТ 30,0–34,9 кг/м² — на 26 % до (1,06±0,03) ммоль/л, у лиц с ИМТ 35,0–39,9 кг/м² — на 18 % до (1,17±0,03) ммоль/л, у больных с ИМТ >40 кг/м² — на 25 % и составил (1,07±0,04) ммоль/л. Все указанные показатели достоверны и указывают на то, что с повышением массы тела обследуемых критерии метаболического синдрома становятся более выраженными, а общее состояние больных усугубляется.

Таблица 2. Показатели критериев метаболического синдрома у лиц с повышенной массой тела

Показатель	Контроль (n=15)	Избыточная масса тела (n=12)	Ожирение I степени (n=43)	Ожирение II степени (n=23)	Ожирение III степени (n=12)
ТГ, ммоль/л	1,07±0,07	1,48±0,13	1,76±0,10	1,71±0,14	1,84±0,22
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,03	1,04±0,03	1,06±0,03	1,17±0,03	1,07±0,04
Глюкоза крови, ммоль/л	4,36±0,14	6,17±0,64	6,33±0,32	5,60±0,14	6,43±0,30
САД, мм рт. ст.	122,00±2,96	138,30±3,76	146,05±2,49	151,57±3,66	163,25±7,41
ДАД, мм рт. ст.	78,33±1,80	90,00±2,75	89,33±1,58	92,17±1,86	96,67±2,24
Объем талии, см	85,26±1,75	94,83±1,15	101,07±0,95	108,65±1,35	123,17±2,70

Примечание. $p<0,05$.

После выявления у лиц с повышенной массой тела факторов метаболического синдрома основную группу больных обследовали с учетом наличия у них различного количества признаков метаболического синдрома. Были установлены лица, имеющие сочетание 3, 4 или 5 критериев метаболического синдрома, а затем проведен анализ показателей липидного спектра, углеводного обмена, ИМТ, объема талии и артериального давления в группах с различным количеством признаков (табл. 3).

3 компонентами метаболического синдрома, на 55 % у лиц с 4 компонентами метаболического синдрома, на 80 % у лиц с 5 компонентами метаболического синдрома; уровень ХС ЛПОНП — на 17; 38 и 41 % соответственно. КА увеличивается на 36 % у больных с 3 признаками метаболического синдрома, на 59 % у лиц с 4 признаками и на 72 % у лиц с 5 признаками. Уровень глюкозы крови у лиц с 3 признаками выше контрольного на 44 %, у лиц с 4 признаками — на 32 % и у лиц с 5 признаками — на 52 %.

Таблица 3. Сравнительная характеристика средних значений показателей углеводного, липидного обменов и антропометрических данных у лиц с повышенной массой тела и с различным количеством критериев метаболического синдрома

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Основная группа больных с метаболическим синдромом		
		3 признака (n=44)	4 признака (n=35)	5 признаков (n=11)
Средний возраст, лет	47,53±2,19	47,40±1,48	49,80±1,41	48,30±2,83
ОХ, ммоль/л	4,11±0,14	4,39±0,16*	4,93±0,16	4,83±0,29
ТГ, ммоль/л	1,07±0,07	1,52±0,09*#	1,82±0,10	2,23±0,23
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,03	1,11±0,03	1,07±0,03	1,01±0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,51±0,07	0,75±0,07	0,79±0,05	0,92±0,13
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,19±0,19	2,57±0,15	3,03±0,12	3,09±0,35
КА, ед.	2,22±0,07	3,02±0,20	3,52±0,15	3,82±0,36
Глюкоза крови, ммоль/л	4,36±0,14	6,29±0,32	5,77±0,24	6,64±0,30
САД, мм рт. ст.	121,87±2,96	149,66±3,05*#	154,46±2,40#	166,27±5,91
ДАД, мм рт. ст.	78,33±1,50	87,38±1,59*#	94,43±1,30	97,87±1,40
ИМТ, кг/м ²	24,64±1,23	34,00±0,66#	33,40±0,89#	39,30±2,54
Объем талии, см	85,26±1,75	104,00±1,65	105,00±1,70	109,0±3,1

Примечание. $p < 0,05$; достоверно при сравнении с показателем: * у лиц с 4 признаками метаболического синдрома; # у лиц с 5 признаками метаболического синдрома.

Из данных табл. 3 видно, что уровень ОХ увеличивается относительно показателя контрольной группы на 7 % у больных с 3 компонентами метаболического синдрома, на 20 % у лиц с 4 признаками метаболического синдрома и на 18 % у лиц с 5 критериями метаболического синдрома. Уровень ТГ у лиц с 3 признаками метаболического синдрома выше контроля на 42 %, у лиц с 4 признаками — на 70 %, лиц с 5 признаками — более чем в 2 раза. Уровень ХС ЛПВП, наоборот, уменьшается в зависимости от количества признаков метаболического синдрома: при 3 признаках — на 22 %, при 4 признаках — на 25 %, а при 5 признаках — на 29 %. Показатель ХС ЛПНП возрастает с увеличением количества критериев метаболического синдрома: на 50 % у лиц с

Среднее артериальное давление возрастает до 150/87 мм рт. ст. при наличии 3 признаков метаболического синдрома, до 155/94 мм рт. ст. при 4 признаках и до 166/98 мм рт. ст. при 5 признаках по сравнению со 122/78 мм рт. ст. у лиц контрольной группы. При этом ИМТ у больных с 3 критериями метаболического синдрома — 34 кг/м², с 4 признаками — 33,4 кг/м² и с 5 признаками — 39,5 кг/м² при показателе контроля — 24,64 кг/м². Объем талии, являющийся основным признаком абдоминального ожирения, в группе с 3 компонентами метаболического синдрома составил 104 см, в группе с 4 компонентами — 105 см, а с 5 компонентами — 109 см при 85,26 см в контроле. Таким образом, с увеличением количества критериев метаболического синдрома

у обстежуваних зростають і всі показники ліпідного (крім рівня ХС ЛПВП, що має тенденцію до зниження) і вуглеводного обміну, об'єму талії, ІМТ і підвищується артеріальне тиску.

Висновки

1. У осіб з метаболічним синдромом виявлено прогресивне погіршення характеристик вуглеводного і ліпідного обміну і підвищення артеріального тиску паралельно з збільшенням індексу маси тіла.

2. По мірі зростання кількості критеріїв метаболічного синдрому у обстежуваних осіб концентрація загального холестерину, тригліцеридів, артеріальне тиску і індекс маси тіла достовірно збільшувались.

3. Виявлено кореляційну взаємозв'язок між віком, показниками ліпідного спектра, артеріального тиску і критеріями ожиріння (індексом маси тіла і об'ємом талії).

Список літератури

1. Albert K. G. The metabolic syndrome — a new worldwide definition / K. G. Albert, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet*. — 2005. — V. 366. — P. 1059–1062.
2. Метаболічний синдром: час критичної оцінки / R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern // *Артеріальна гіпертензія*. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 99–116.
3. Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III) // *JAMA*. — 2001. — V. 285. — P. 683–689.
4. Magliano D. J. How to best define the metabolic syndrome / D. J. Magliano, J. E. Shaw, P. Z. Zimmet // *Ann. Med.* — 2006. — V. 38. — P. 34–41.
5. Deedwania P. C. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? / P. C. Deedwania // *Circulation*. — 2004. — V. 109. — P. 2–4.
6. Ковальова О. М. Ожиріння, інсулінорезистентність та артеріальна гіпертензія / О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова // *Укр. кардіол. журн.* — 2000. — № 3. — С. 101–103.
7. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України / І. М. Горбась // *Здоров'я України*. — 2008. — № 6 (187). — С. 30–31.
8. Bray G. A. Medical consequences of obesity / G. A. Bray // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 89. — P. 2583–2589.
9. National Task Force on Obesity. Overweight, obesity, and health risk // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160. — P. 898–904.
10. Davy K. P. Obesity and hypertension: two epidemics or one? / K. P. Davy, J. E. Hall // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2004. — V. 286. — P. R803–R813.
11. Bloomgarden Z. T. Obesity, hypertension, and insulin resistance / Z. T. Bloomgarden // *Diabetes Care*. — 2002. — V. 25 (11). — P. 2088–2097.

Ю.Г. Савченко

ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ОСІБ З ОЖИРІННЯМ

З'ясували стан вуглеводного і ліпідного обміну, а також наявність артеріальної гіпертензії у осіб з підвищеною масою тіла. Обстежено 90 чоловік організованої популяції віком 40–55 років. Встановлено, що зі збільшенням ступеня ожиріння і зростанням кількості критеріїв метаболічного синдрому у осіб з надмірною масою тіла і ожирінням погіршуються характеристики вуглеводного, ліпідного обміну і підвищується артеріальний тиск. Виявлено кореляційний зв'язок між віком, показниками ліпідного спектра, артеріального тиску і критеріями ожиріння.

Ключові слова: ожиріння, метаболічний синдром, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія.

Yu. G. Savchenko

PARAMETERS OF ARTERIAL PRESSURE, CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM AT PERSONS WITH OBESITY

The condition of the carbohydrate and lipid profile, and also presence of an arterial hypertension is determined at persons with obesity. 90 persons 40–55 years of the organized population were examined. It was revealed, that with increasing degree obesity and with multiple criteria of a metabolic syndrome at persons with the overweight and obesity impaired the characteristics carbohydrate and lipid metabolism and raised arterial pressure. Correlation between age, parameters of a lipid profile, blood pressure and criteria of adiposity was found out.

Key words: obesity, metabolic syndrome, dyslipidemia, arterial hypertension.

Поступила 07.10.10

УДК 616.366-002-036.1-056-008.9-085

Е.Н. Карташова

Харьковский национальный медицинский университет

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Исследовали уровни липидов сыворотки крови у больных с хроническим холециститом и ожирением, оценена эффективность гиполипидемического эффекта отечественного растительного препарата «Рависол» у данной категории больных. Выявлен позитивный эффект препарата при легкой и умеренной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: дислипидемия, ожирение, холецистит, рависол.

Диагностика, лечение и профилактика атеросклероза являются важнейшей задачей современной медицины. Взаимосвязь между нарушениями липидного обмена и развитием атеросклероза была доказана впервые в ходе Фрамингемского исследования и впоследствии подтверждена во многих работах.

Выявлен ряд факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, к которым в первую очередь относится комплекс изменений, характерный для метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к углеводам [1, 2].

Избыточная масса тела является причиной развития ряда заболеваний гепатобилиарной зоны. Известно, что при хроническом некалькулезном холецистите и дисфункциях желчного пузыря, желчнокаменной болезни изменяется липидный спектр сыворотки крови [3–5]. Таким образом, в практике врача появляется новая категория больных из группы повышенного сердечно-сосудистого риска — пациенты с ожирением и холециститом.

В протоколы обследования таких больных входит обязательное изучение уровня общего холестерина сыворотки крови (ОХС), однако для более адекватного анализа нарушений липидного обмена важно оценивать не только уровень ОХС в крови, но и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекс атерогенности, уровень триглицеридов (ТГ). Часто при выявлении дислипиде-

мии у такой категории больных адекватная гиполипидемическая терапия не проводится. Многие врачи придерживаются тактики, предусматривающей назначение пациентам с гиперхолестеринемией немедикаментозного лечения, что зачастую является недостаточным. У части таких пациентов имеется сопутствующее поражение печени (например, стеатогепатоз), что делает нежелательным применение основной группы липидснижающих препаратов — статинов.

Исходя из изложенного, интересным представляется применение фитопрепаратов для коррекции дислипидемий. Новым представителем этой группы является отечественный препарат «Рависол». В его состав входит спиртовая настойка (1:10) из растительного лекарственного сырья: побеги и листья омелы белой — 1,5 г, трава хвоща полевого — 1,0 г, плоды софоры японской — 1,5 г, семена каштана конского — 1,5 г, плоды боярышника — 2,0 г, цветы клевера — 1,0 г, трава барвинка малого — 1,5 г. За счет комплексного воздействия растительных компонентов рависол оказывает разностороннее действие: снижает уровень общих липидов крови, ХС, ТГ, β -липопротеидов, улучшает мозговую и коронарный кровоток, является легким натрийдиуретиком, уменьшает активность сосудисто-двигательного центра и периферическую сопротивляемость сосудов. Препарат также оказывает антиагрегантный и гипокоагуляционный эффекты, повышает коэффициент полезного действия сократительной работы миокарда, стабилизирует мембраны лизосом, и снижает проницаемость плазмолим-

© Е.Н. Карташова, 2010

фоцитарного бар'єра, оказує протиповоспалительное действие [3].

Целью нашей работы было изучение уровней липидов сыворотки у больных с хроническим холециститом на фоне ожирения и оценка эффективности гиполипидемического растительного препарата «Рависол» у данной категории пациентов.

Материал и методы. Нами было обследовано 30 больных с хроническим холециститом и ожирением. Средний возраст пациентов составил $(45,0 \pm 4,5)$ года: 7 мужчин, 23 женщины. Длительность заболевания у всех больных была свыше 5 лет. Диагноз хронического холецистита верифицировали согласно стандартам диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний (2008 г.), диагноз ожирения — по критериям Международной ассоциации диабета (IDF, 2005). Кроме обычного клинико-лабораторного (общий и биохимический анализы крови с определением содержания сахара, общего билирубина, активности трансаминаз) всем пациентам определяли уровни ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, подсчитывали коэффициент атерогенности (КА).

Основная масса обследованных (20 больных) имела дислипидотеинемия (ДЛП) ІІВ типа по классификации Фридериксена, ДЛП ІІА типа встречалась у 7 больных, ДЛП ІV типа — у 3 пациентов.

Легкая форма гиперхолестеринемии (ГХС) — уровень ХС от 5,2 до 6,5 ммоль/л — отмечена у 10 пациентов (33,3 %); умеренная ГХС — уровень ХС от 6,5 до 7,8 ммоль/л — у 13 пациентов (43,3 %); тяжелая ГХС — уровень ХС выше 7,8 ммоль/л — у 7 больных (23,4 %).

Препарат «Рависол» назначали внутрь с небольшим количеством воды в дозах по 1 чайной ложке (5 мл) за полчаса до приема пищи в течение 1 месяца. Все больные со-

блюдали диету, рекомендованную Американской ассоциацией сердца, в зависимости от тяжести ГХС [6].

Результаты и их обсуждение. В процессе наблюдения было выявлено, что препарат оказывает положительное влияние на показатели липидного обмена (таблица). Так, было установлено достоверное снижение уровня ОХС плазмы крови, ХС ЛПНП и КА, что считается наиболее важным показанием для профилактики атеросклероза. Уровни ХС ЛПВП и ТГ имели тенденции к снижению.

В последние годы риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца оценивается с помощью различных показателей, в частности ХС, ЛПВП. Так, согласно рекомендациям Европейского общества атеросклероза, имеет значение ХС ЛПВП-отношение (ХС ЛПВП/ХС-ХС ЛПВП) [7, 8]. По результатам наших исследований, этот показатель достоверно повышался, уменьшая атерогенность плазмы крови. Риск возникновения и прогрессирования атеросклероза оценивали также по отношению ХС/ХС ЛПВП. Чем выше этот показатель, тем хуже прогноз. Нами выявлено снижение данного показателя после лечения препаратом.

Эффективность рависола изучали в зависимости от тяжести ГХС (рисунок). Установлено, что при легкой и умеренной ГХС содержание ХС в процессе лечения снизилось почти до нормальных цифр. При легкой ГХС до лечения уровень ХС составлял $(6,10 \pm 0,08)$ ммоль/л, после лечения уменьшился до $(5,20 \pm 0,28)$ ммоль/л ($p < 0,05$). При умеренной ГХС уровень ХС до лечения был $(7,00 \pm 0,08)$ ммоль/л, после лечения стал $(5,80 \pm 0,14)$ ммоль/л ($p < 0,001$). В первом случае уровень ХС снизился на 14,8 %, во втором — на 17,1 %. При тяжелой ГХС достоверного снижения уровня ХС не отмечалось:

Изменение показателей липидограммы под влиянием рависола ($M \pm m$)

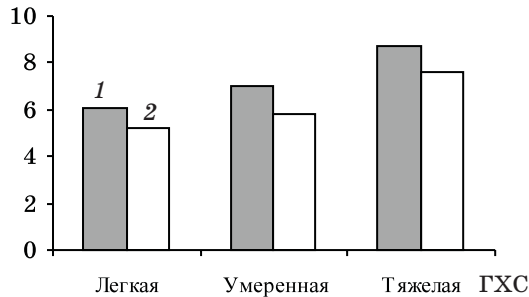
Показатель липидограммы	До лечения	После лечения
ОХС, ммоль/л	$7,12 \pm 0,20$	$6,00 \pm 0,25^{\#}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,05 \pm 0,23$	$3,29 \pm 0,17^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,711 \pm 0,031$	$0,767 \pm 0,039$
ТГ, ммоль/л	$2,78 \pm 0,27$	$2,15 \pm 0,20$
КА	$9,83 \pm 0,72$	$7,41 \pm 0,41^*$
ХС ЛПВП/ХС-ХС ЛПВП	$0,120 \pm 0,007$	$0,153 \pm 0,009^*$
ХС/ХС ЛПВП	$10,83 \pm 0,72$	$8,400 \pm 0,406^*$

Примечания: 1. n=30.

2. Различия между показателями достоверны: * $p < 0,01$; # $p < 0,001$.

до лечения — $(8,71 \pm 0,40)$ ммоль/л, после лечения — $(7,6 \pm 0,4)$ ммоль/л ($p > 0,05$).

ОХС, ммоль/л



Динамика уровня общего холестерина под влиянием лечения препаратом «Рависол» в зависимости от тяжести гиперхолестеринемии: 1 — до лечения; 2 — после лечения

Заслуживает внимания тот факт, что ни один из пациентов за период лечения не отметил ухудшения самочувствия или побочных эффектов, связанных с приемом препарата. Напротив, 5 больных (16,7 %) почувствовали себя лучше (исчезли диспептические явления, улучшились настроение и сон).

Список литературы

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / [под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко]. — М. : Мед. информ. агентство, 2004. — 456 с.
2. Рависол. Инструкция по применению лекарственного препарата. — Режим доступа : <http://zvezda.kharkov.ua/p89>.
3. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, И. А. Морозов, С. Д. Шепелева // Тер. архив. — 2003. — № 8. — С. 51–55.
4. Bray G. A. Contemporary diagnosis and management of obesity and the metabolic syndrome / G. A. Bray. — [3rd ed.]. — Newtown, Pennsylvania : Handbooks in Health Care, 2003. — 328 p.
5. Jeffrey S. Flier. Obesity / Jeffrey S. Flier, Maratos-Flier E. // Harrison's Endocrinology. — [17th ed.]. — McGraw-Hill Professional, 2006. — V. 323. — P. 269–282.
6. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes // Diabetes Care. — 2002. — V. 25. — P. 74–77.
7. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complication // Diabetes Care. — 2002. — V. 25. — P. 50–60.
8. Караченцев Ю. И. Дислипидемии при эндокринных заболеваниях / Ю. И. Караченцев, Н. А. Кравчун. — Харьков : Прапор, 2008. — 224 с.

К.М. Карташова

КОРЕКЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Досліджено рівні ліпідів сироватки крові у хворих з хронічним холециститом та ожирінням, оцінено ефективність гіполіпідемічного ефекту вітчизняного рослинного препарату «Равісол» у даній категорії хворих. Виявлено позитивний ефект препарату при легкій та помірній гіперхолестеринемії.

Ключові слова: дисліпідемія, хронічний холецистит, ожиріння, равісол.

К.М. Kartashova

TREATMENT OF DYSLIPIDAEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS AND OBESITY

The status of lipid metabolism and efficacy of herbal preparation Ravisol in patients with chronic noncalculous cholecystitis and obesity were examined. It was found, that preparation does the positive effect in treatment of mild and moderate hypercholesterolaemia.

Key words: dyslipidaemia, chronic cholecystitis, obesity, Ravisol.

Поступила 30.08.10

УДК 616.379-008.64:616.36-003.826-008.9

О.О. Бабичева

Харківський національний медичний університет

ДИСБАЛАНС ПОКАЗНИКІВ БІОЕЛЕМЕНТНОГО ОБМІНУ І ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

При обстеженні 120 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу виявлені достовірні зміни стану біоелементного обміну в сироватці крові та взаємозв'язок із порушенням функціонального стану печінки, прогресуванням неалкогольного стеатозу, що, у свою чергу, погіршувало перебіг цукрового діабету, викликало формування метаболічного синдрому, який негативно впливає на структурно-функціональний стан печінки та є причиною розвитку і прогресування захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, біоелементний обмін, функціональний стан печінки.

Цукровий діабет (ЦД) є одним з найбільш поширених захворювань на планеті, котре має тенденцію до безперервного росту, і спричинює розвиток супутніх захворювань, ускладнень, інвалідизації, смертності [1].

Згідно зі статистикою, кожні 10–15 років кількість хворих на ЦД подвоюється, причому збільшення популяції хворих в основному очікується за рахунок хворих на ЦД 2-го типу, частка яких сьогодні становить 85–90 % [2].

Останніми роками спостерігається збільшення кількості хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) на тлі ЦД, у зв'язку з чим особливої актуальності в медицині набула проблема оптимізації діагностики та лікування даного захворювання [1, 3].

НАЖХП являє собою спектр печінкових розладів, до яких належать простий стеатоз різного ступеня виразності («жирна печінка», жировий гепатоз, жирова інфільтрація печінки), неалкогольний стеатогепатит і цироз печінки [1, 4]. Стеатоз у більшості випадків перебігає доброякісно, а неалкогольний стеатогепатит характеризується ушкодженням гепатоцитів, запаленням і фіброзом печінки, що може призводити до розвитку цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми

[4]. НАЖХП чітко асоційована з ожирінням, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією і розглядається як печінкова маніфестація метаболічного синдрому [3, 5].

Виділяють первинну, асоційовану з метаболічним синдромом, і вторинну НАЖХП, викликану лікарськими препаратами, синдромом мальабсорбції, швидким зменшенням маси тіла, тривалим парентеральним харчуванням, хворобою Вільсона та ін. [3]. Відповідно до останніх уявлень про патогенез даного захворювання виділяють два етапи його розвитку: I етап (теорія «першого поштовху») — накопичення ліпідів (тригліцеридів) у гепатоцитах, тобто формування власне стеатозу; II етап (теорія «другого поштовху») — розвиток запалення і формування власне стеатогепатиту. Прийнято вважати, що II етап захворювання є найбільш важливим, оскільки факт запалення, його інтенсивність і ступінь фіброзу тканини печінки більшою мірою визначають характер перебігу хвороби та її прогноз [1, 6].

Виділяються 2 основні механізми розвитку запальної реакції в печінці: NADP-H стимульоване перекисне окиснення ліпідів і опосередкований фактором некрозу пухлин- α механізм [1, 4].

© О.О. Бабичева, 2010

Одним з напрямків пошуку нових діагностичних маркерів у хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу може стати вивчення стану показників біоелементного обміну, тому що вони не тільки відіграють важливу роль у забезпеченні метаболічних процесів, характеризують активність ряду ферментів, а й визначають стан системи антиоксидантного захисту і рецепторного апарата клітин [1, 7, 8].

Дослідження, присвячені даним темам, недостатньо відображають роль біоелементного балансу в літературі. Мало вивчений вплив дисбалансу показників біоелементного обміну на формування та перебіг НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу [3, 9].

Крім того, участь біоелементів у метаболічних процесах залежить також від виконуючих транспортну функцію плазмових білків, обмін котрих у більшості залежить від стану печінки [7, 10]. Саме тому вивчення біоелементного складу сироватки крові може стати відсутньою ланкою в загальній ланцюзі патогенезу. Концентрація деяких мікро- і макроелементів дозволить судити про активність і ступінь виразності патологічного процесу в печінці [4, 9, 11].

Вивчення даної теми сприяє вдосконаленню й оптимізації методів діагностики і лікування у хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з надлишковою і нормальною масою тіла та дозволяє запобігти подальшому розвитку захворювання.

Мета роботи — визначити стан біоелементного обміну та взаємозв'язок впливу дисбалансу мікро- і макроелементів на перебіг НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи. В умовах ендокринологічного та гастроентерологічного відділень обласної клінічної лікарні м. Харкова було обстежено 120 хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні. Верифікацію діагнозів здійснювали згідно з класифікацією МКХ-10, діагноз ЦД формували відповідно до класифікації ВООЗ (1999). Розподіл хворих за статтю і віком проводили відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Пацієнти віком від 19 до 74 років, серед яких 38 (31,6 %) чоловіків та 82 (68,3 %) жінки, включені у дослідження, були розподілені на чотири групи. Першу групу склали 20 хворих з НАЖХП; другу — 20 хворих на ЦД 2-го типу; третю — 40 хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла; четверту —

40 хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла.

Програма дослідження містила верифікацію клінічного діагнозу, визначення дисбалансу метаболізму біоелементів, оцінку структурно-функціонального стану печінки.

Для оцінювання показників біоелементного складу сироватки крові був обраний метод плазмової фотометрії з використанням приладів ПАЖ-1, Сатурн. Рівень калію та натрію визначали за методом В.Г. Колба та В.С. Камишнікова. Дослідження вмісту кальцію, магнію, міді, заліза та цинку проводили методом атомно-адсорбційної спектrophотометрії.

Діагноз НАЖХП був верифікований за допомогою дослідження функціонального стану печінки з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів. Вибірково 8 хворим діагноз НАЖХП був підтверджений за допомогою біопсії.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили на апараті «Simens S-450» (Німеччина) з лінійним датчиком до і після лікування.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою розробленої карти для тематичних хворих, адаптованої до обробки одержаних показників за допомогою програми «Microsoft Excel», з використанням критерію Стьюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном. Використано стандартні методи описової статистики, дисперсійного та регресійного аналізу. За рівень достовірності статистичних показників прийнято $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У ході дослідження було відмічено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня калію у сироватці крові у хворих 1-ї і 2-ї групи при порівнянні з контролем та прогресуюче вірогідне ($p < 0,05$) зниження — у пацієнтів 3-ї та 4-ї групи відносно показників хворих 1-ї і 2-ї групи (таблиця).

Показники натрію були достовірно ($p < 0,05$) знижені у сироватці крові у обстежених хворих усіх груп відносно контролю.

Рівень кальцію у сироватці крові був вірогідно ($p < 0,05$) знижений у пацієнтів 1, 2 і 3-ї групи у порівнянні з контролем та максимально достовірно ($p < 0,05$) знижений у хворих 4-ї групи відносно показників контрольної групи та хворих 1-ї та 2-ї групи.

Звертає на себе увагу достовірне ($p < 0,05$) зниження вмісту магнію у сироватці крові хворих 1-ї та 2-ї групи у порівнянні з конт-

Біоелементний склад сироватки крові у хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні, (M±m) ммоль/л

Показник	Контроль (n=20)	Група хворих			
		1-ша (n=20)	2-га (n=20)	3-тя (n=40)	4-та (n=40)
Калій	5,55±0,35	4,45±0,17*	4,10±0,15*	3,28±0,14* [@]	2,71±0,13* [@]
Натрій	145,0±1,3	140,0±1,2*	135,0±1,3*	130,0±1,5*	127,0±1,3*
Кальцій	2,80±0,22	1,75±0,22*	1,40±0,21*	1,10±0,18*	0,85±0,17* ^{#@}
Магній	2,90±0,23	1,86±0,18*	1,65±0,16*	1,33±0,10* [@]	0,92±0,11* ^{#@^}
Цинк	27,50±0,32	25,40±0,33*	24,20±0,31* [#]	20,40±0,28* ^{#@}	18,70±0,23* ^{#@^}
Залізо	21,00±0,25	18,70±0,22*	18,20±0,21*	16,80±0,20* ^{#@}	16,20±0,19* ^{#@}
Мідь	13,80±0,35	19,20±0,28*	19,80±0,31*	20,20±0,32*	21,90±0,33* ^{#@}

Примітка. p<0,05; достовірно при поєднанні з показником: * контролю; # 1-ї групи; @ 2-ї групи; ^ 3-ї групи.

ролем, у хворих 3-ї групи — при порівнянні з контролем і показником хворих 2-ї групи та вірогідно (p<0,05) знижений рівень — у пацієнтів 4-ї групи у порівнянні з контролем та показниками хворих 1, 2 та 3-ї групи.

Відмічено вірогідне зниження (p<0,05) рівня цинку у сироватці крові хворих 1-ї групи при порівнянні з контролем, у хворих 2-ї групи — при порівнянні з контролем та показником хворих 1-ї групи, достовірно (p<0,05) зниження вмісту цинку в 3-й групі хворих при порівнянні з контролем, показником хворих 1-ї та 2-ї групи та вірогідне (p<0,05) зниження вмісту цинку у пацієнтів 4-ї групи у порівнянні з контролем та показниками хворих 1, 2 та 3-ї групи.

Проведені дослідження дозволили виявити достовірне (p<0,05) зниження показників заліза у сироватці крові хворих 1-ї та 2-ї групи при порівнянні з контролем і вірогідне зниження (p<0,05) — у хворих 3-ї і 4-ї групи у порівнянні з контролем, показниками хворих 1-ї і 2-ї групи.

Зареєстровано достовірне (p<0,05) підвищення вмісту міді у сироватці крові хворих 1, 2 та 3-ї групи при порівнянні з контролем та вірогідне (p<0,05) збільшення показників у пацієнтів 4-ї групи у порівнянні з контролем та її вмістом у хворих 1-ї і 2-ї групи.

Аналізуючи результати дослідження біоелементного складу сироватки крові в обстежених хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні відмічено достовірне (p<0,05) зниження вмісту калію, натрію, кальцію, магнію, цинку, заліза та вірогідне (p<0,05) збільшення рівня міді.

Підвищення маси тіла у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу викликало вірогідно (p<0,05) більш виражені зміни біоелементного обміну, ніж у групі хво-

рих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу та нормальною масою тіла.

Слід відмітити, що біоелементи відіграють важливу роль у функціональному стані печінки і тому порушення гомеостазу біоелементів негативно впливає на її структурно-функціональний стан, який ускладнюється порушенням метаболічних процесів в організмі.

Результати досліджень у сукупності з результатами інших досліджень дозволяють стверджувати, що розвиток біоелементного дисбалансу у обстежених хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу, НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла та НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла викликає формування метаболічного синдрому, що негативно впливає на структурно-функціональний стан печінки та спричинює розвиток і прогресування захворювання.

Висновки

1. Перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу супроводжується порушенням біоелементного обміну.

2. У дослідженні біоелементного складу сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, цукровий діабет 2-го типу та при їх поєднанні виявлено зниження вмісту калію, натрію, кальцію, магнію, цинку, заліза та збільшення показників міді.

3. Реальним напрямком підвищення якості оптимізації діагностики та лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, цукровий діабет 2-го типу та при їх поєднанні є глибинне вивчення впливу стану біоелементного обміну на формування та перебіг захворювання.

Список літератури

1. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему / О. М. Драпкина, В. И. Смирин // Лечащий врач. — 2010. — Т. 5, № 5. — С. 57–61.
2. Щекіна М. І. Неалкогольная жировая болезнь печени / М. І. Щекіна // Consilium Medicum. — 2009. — Т. 11, № 8. — С. 37–39.
3. Успенский Ю. П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум / Ю. П. Успенский, Е. В. Балуюкова // Гастроэнтерология. Прилож. к журн. Consilium Medicum. — 2009. — № 1. — С. 41–46.
4. Подымова С. Д. Болезни печени : руководство для врачей / С. Д. Подымова. — [4-е изд.]. — М. : Медицина, 2005. — 768 с.
5. Lewis J. R. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update / J. R. Lewis, S. R. Mohanty // Digestive Diseases and Sciences. — 2010. — V. 55. — P. 560–578.
6. Dongiovanni P. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / P. Dongiovanni, L. Valenti, R. Rametta [et al.] // Gut. — 2010. — V. 59. — P. 267–273.
7. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. — М. : ОНИКС, 2004. — 272 с.
8. Костицька І. О. Методи корекції метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет типу 2 з ознаками стеатогепатозу / І. О. Костицька // Буковинський медичний вісник. — 2007. — Т. 11, № 3. — С. 46–48.
9. Скальный А. В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климатогеографических регионов : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / А. В. Скальный. — М., 2000. — 40 с.
10. Бабенко Г. А. Применение микроэлементов в медицине // Г. А. Бабенко, Л. П. Решеткина. — К. : Здоров'я, 1971. — 214 с.
11. Gaiani S. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography / S. Gaiani, A. Avogaro, G. C. Bombonato // J. of Ultrasound. — 2009. — V. 12. — P. 1–5.

А. А. Бабичева

ДИСБАЛАНС ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОЭЛЕМЕНТНОГО ОБМЕНА И ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

При обследовании 120 больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа выявлены изменения состояния биоэлементного обмена в сыворотке крови и взаимосвязь с нарушением функционального состояния печени, прогрессированием неалкогольного стеатоза, что, в свою очередь, усугубляло течение сахарного диабета, вызывало формирование метаболического синдрома, который негативно влияет на структурно-функциональное состояние печени и является причиной развития и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, биоэлементный обмен, функциональное состояние печени.

А. А. Babicheva

THE INDICATORS OF BIOELEMENTAL EXCHANGE DYSBALANCE AND THE ASSOCIATION WITH THE CURRENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

The bioelemental metabolic changes in blood serum and the association with the violation of the functional hepatic condition and the progression of nonalcoholic steatosis were determined in 120 patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with diabetes mellitus type 2. The identified changes were accompanied with exacerbated current of diabetes mellitus and excite the formation of the metabolic syndrome which adversely affected on the structural and functional condition of the liver and causes the development and progression of the disease.

Key words: diabetes mellitus type 2, non-alcoholic fatty liver disease, bioelemental exchange, functional condition of the liver.

Поступила 02.09.10

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64

О.І. Галімова, О.Г. Захаров, Є.Я. Ніколенко
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У СТУДЕНТСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Проведено клініко-епідеміологічне дослідження профілю ризику розвитку основних хронічних захворювань 466 студентів першого, другого і четвертого курсів Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. У 116 обстежених додатково визначені лабораторні показники ліпідного й вуглеводного обмінів, стрес-коронарний профіль. Встановлено виражене збільшення кількості студентів, що палять: якщо на першому курсі курить 19 % обстежених, то на четвертому — вже 60 %, а серед юнаків тих, що не палять, усього 19,6 %. На четвертому курсі також відмічається дворазове збільшення кількості осіб з надлишковою масою тіла з 2,6 до 5,2 %. Підвищені рівні холестерину і глюкози в крові виявлені відповідно в 6,8 і 3,9 % першокурсників. Встановлено, що основні фактори ризику призводять до порушення нейрогуморальних регуляторних систем і, як наслідок, до розвитку дезадаптаційного синдрому майже в третини студентів перших–четвертих курсів.

Ключові слова: *якість життя, фактори ризику, особи молодого віку.*

За даними Держкомстату України, на 01.04.10 чисельність постійного населення України становить 45 905 300 мешканців. З початку року чисельність населення скоротилась на 57,6 тис. осіб, а середня тривалість життя в Україні за останні 5 років — на 3–4 роки переважно за рахунок збільшення смертності осіб працездатного віку. Протягом 10 років загальна захворюваність в Україні виросла на 32 %, а поширеність захворювань органів кровообігу — на 75,7 %. Серед причин смертності перше місце займають захворювання серцево-судинної системи. Проблема збереження здоров'я молодого населення набуває особливої гостроти. Лише близько 15 % народжених є здоровими. Серед абітурієнтів збільшується кількість дітей з порушеннями зору, до 70 % мають порушення опорно-рухового апарату, в 4 рази збільшилась кількість дітей з порушеннями психічного здоров'я, в 3 рази — із захворюваннями органів травлення. Більше 60 % підлітків-дівчинок потребують гінекологічної допомоги, більше половини юнаків мають відстрочку від служби у лавах армії за станом здоров'я.

У розвитку хронічних неінфекційних хвороб, як встановлено багаточисельними дослідженнями ВООЗ, основна роль належить

так званим факторам ризику поведінкового, біологічного й екологічного характеру.

Фактори ризику формуються у підлітковому та юнацькому віці. Студентство характеризується найвищою соціальною активністю, високим рівнем пізнавальної мотивації, освіченості та культури, що створює сприятливі передумови для формування здорового способу життя й здоров'я.

Навчання у ВНЗ має ряд особливостей: постійно наростаючий і мінливий обсяг інформації, необхідної для засвоєння; виділення конкретного діапазону часу для вивчення матеріалу; зміна кількості й якості джерел інформації в результаті зміни досліджуваних предметів і викладачів; навантаження в період залікових занять та екзаменаційних сесій; розвиток гіподинамії при неналежному виконанні навчальної програми з фізичного виховання; новизна побутової й навчальної умов, переважно на початку навчання, що вимагає відповідної природно-кліматичної й психологічної адаптації (до нового клімату при навчанні в іншій місцевості, проживання в гуртожитку, нових товаришів, нового положення в колективі); порушення у режимі харчування; поєднання декількох видів діяльності (навчальної, трудової та ін.).

© О.І. Галімова, О.Г. Захаров, Є.Я. Ніколенко, 2010

Одним з важливих факторів стану здоров'я є спосіб життя. Рівень його внеску в показник смертності становить майже 60 % при отруєннях і травмах, 43 % при інфекційних захворюваннях, 30–35 % при хворобах кровообігу, хворобах органів дихання, травлення й нервової системи, більше 60 % при ішемічній хворобі серця та судинних катастрофах головного мозку, 35 % при злоякісних новоутвореннях. Негативно впливають на рівень здоров'я та розвиток захворювань шкідливі звички. За даними ВООЗ, від наслідків такої найпоширенішої шкідливої звички, як паління, щорічно у світі вмирають 6,8 млн чоловік [1].

Інтегральною характеристикою стану здоров'я є рівень пристосувальних можливостей організму, що враховує і гомеостаз, і функціональні резерви, і ступінь напруги регуляторних механізмів.

Таким чином, збереження й зміцнення здоров'я студентів шляхом раннього виявлення факторів ризику потребує індивідуалізованого підходу до корекції патологічних чинників.

Метою даного дослідження є оцінка стану популяційного та індивідуального здоров'я студентів, виявлення ранніх патологічних зрушень для подальшої їх корекції.

Матеріал і методи. Клініко-епідеміологічне дослідження профілю ризику розвитку основних хронічних захворювань охопило 466 студентів першого, другого і четвертого курсів Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. У 116 обстежених (25 % вибірка) додатково визначені лабораторні показники ліпідного й вуглеводного обмінів, стрес-коронарний профіль.

Для обстеження використовували інструмент ВООЗ «STEPS» [2], стрес-коронарний профіль вивчали за методикою Фрідмана [3], використовували загальноприйнятту методологію епідеміологічного обстеження [4]. Показники ліпідного і вуглеводного обмінів вивчали за рівнем холестерину та глюкози в крові.

Результати та їх обговорення. Переважну більшість обстежених студентів складала жінки — 66,1 %, чоловіків було 33,9 %.

У 21,8 % обстежених відмічається обтяжена спадковість відносно серцево-судинних захворювань. Батьки цих студентів страждають на ішемічну хворобу серця.

При розподілі студентів різних курсів за масою тіла встановили, що на першому курсі переважають студенти зі зниженою масою тіла — 47,6 %, на другому і четвер-

тому — з нормальною. Серед студентів перших курсів 2,6 % страждають на надлишкову масу тіла. На четвертому курсі відмічається дворазове збільшення кількості осіб з надлишковою масою тіла — з 2,6 до 5,2 %. При порівнянні кількості студентів чоловічої та жіночої статі з надлишковою масою виявили, що на першому–другому курсах чоловіків з надлишковою масою практично у 4 рази більше, ніж жінок, а на четвертому курсі ця різниця стає меншою и складає 7,8 % у чоловіків та 3,8 % у жінок.

Шкідливі звички достатньо розповсюджені серед молоді, зокрема, на перших курсах палять 26,7 % чоловіків та 15 % жінок, при цьому відмічається виражене збільшення кількості студентів, що палять: якщо на першому курсі курить 19 % обстежених, то на четвертому — вже 60 %, а серед юнаків тих, що не палять, усього 19,6 %.

Основні провісники розвитку атеросклерозу (підвищений рівень холестерину крові) і цукрового діабету (підвищений рівень глюкози крові) [5] виявлені відповідно в 6,8 і 3,9 % першокурсників. Стрес-коронарна готовність має місце у 20 % чоловіків і 9,6 % жінок. Відмічено ріст поширеності пограничної артеріальної гіпертензії: з 3,1 % на першому курсі до 7,1 % (у жінок) та 11,8 % (у чоловіків) на четвертому курсі.

При визначенні ризику розвитку кардіоваскулярної катастрофи з використанням рекомендацій та інструментів Європейської асоціації кардіологів [6–10] встановили, що загальний низький ризик розвитку кардіоваскулярної катастрофи протягом наступних 20 років не перевищує 3,5 %, що не дивно для студентів віком 18 років, але високий ризик розвитку артеріальної гіпертензії ймовірний для третини студентів — 36,7 % чоловіків та 28,8 % жінок.

При клінічному обстеженні студентів за програмою медичних оглядів було встановлено, що основні фактори ризику призводять до порушення нейрогуморальних регуляторних систем і, як наслідок, до розвитку дезадаптаційного синдрому (синдрому хронічної втоми) майже в третини студентів перших–четвертих курсів. При цьому розповсюдженість вегетосудинних порушень зменшується від першого до четвертого курсу з 25 до 13 %, а розповсюдженість симптомів імунної недостатності, навпаки, збільшується із 26 до 30 %, нейроендокринних порушень — з 3,3 до 6,5 %.

Таким чином, висока розповсюдженість факторів ризику розвитку хронічних захво-

ривань та наявність дисбалансу і недостатності провідних регуляторних, захисних систем організму є схованою основою роз-

витку серйозних захворювань і вимагає рішучого профілактичного втручання у обстеженої групи молоді.

Список літератури

1. *Gretchen Stevens*. Глобальные факторы риска для здоровья: прогресс и проблемы / *Gretchen Stevens, Maya Mascarenhas, Colin Mathers* // Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. — 2009. — Т. 87. — С. 646–646. — doi: 10.2471/BLT.09.070565.
2. STEPwise approach to surveillance (STEPS). — Режим доступа : <http://www.who.int/chp/steps/en/>.
3. *Блюменфельд А.* Кому угрожает инфаркт миокарда / *А. Блюменфельд*. — М. : Медицина, 1966. — 314 с.
4. *Николенко Е. Я.* Эпидемиология и профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы / *Е. Я. Николенко*. — Харьков : Фолио, 1998. — 188 с.
5. *Мамедов М. Н.* Диагностика и лечение нарушений липидного обмена у детей и подростков / *М. Н. Мамедов, А. В. Концевая, Н. М. Ахмеджанов* // Кардиология. — 2009. — № 9. — С. 72–79.
6. *L'Allemand-Jander D.* Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child / *D. l'Allemand-Jander* // *Int. J. Obes. (Lond)*. — 2010. — Dec. — V. 34, suppl. 2. — P. S32–S36.
7. *Feber J.* Hypertension in children: new trends and challenges / *J. Feber, M. Ahmed* // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2010. — May 14. — V. 119 (4). — P. 151–161.
8. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes / ACCORD Study Group, *H. C. Gerstein, M. E. Miller, S. Genuth* // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Mar. 3. — V. 364 (9). — P. 818–828.
9. *Фолков Б.* Эмоциональный стресс и его значение для развития сердечно-сосудистых заболеваний / *Б. Фолков* // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 10. — С. 4–11.
10. *Оганов Р. Г.* Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России / *Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова* // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 1. — С. 4–7.

О.И. Галимова, А.Г. Захаров, Е.Я. Николенко

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СТУДЕНЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Проведено клинично-епидемиологічне дослідження профіля ризику основних хронічних захворювань у 466 студентів першого, другого і четвертого курсів Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. У 116 обстежених додатково визначено лабораторні показники ліпидного і вуглеводного обміну, стресс-коронарний профіль. Установлено виражене збільшення кількості курячих студентів: якщо на першому курсі курить 19 % обстежених, то на четвертому — уже 60 %, а середі юношей тих, хто не курить, всього 19,6 %. На четвертому курсі також відзначається двукратне збільшення кількості осіб з надмірною масою тіла з 2,6 до 5,2 %. Покращені рівні холестерину і глюкози в крові виявлені відповідно у 6,8 і 3,9 % первокурсників. Установлено, що основні фактори ризику призводять до порушення нейрогуморальних регуляторних систем і, як наслідок, до розвитку дезадаптаційного синдрому майже у треті студентів перших–четвертих курсів.

Ключевые слова: качество жизни, факторы риска, молодые люди.

O.I. Galimova, A.G. Zaharov, E.Ya. Nikolenko

THE PREVALENCE OF MAJOR RISK FACTORS OF CHRONIC DISEASES DEVELOPMENT IN STUDENT POPULATION

Clinico-epidemiological research of a profile of risk of the basic chronic diseases at 466 students is carried out. The laboratory indicators of lipids and carbohydrate exchanges, stress-coronary profile are in addition defined in 116 expeored. It is determined, that there is expressed increase the number of smokers among students: if at the first year 19 % explored smokes, on the fourth year — already 60 %, and among those young men who does not smoke are only 19,6 %. On the fourth year double growth of number of persons with superfluous weight of a body from 2,6 to 5,2 % also is marked. The raised level of cholesterol and glucose of blood is revealed accordingly in 6,8 and 3,9 % of first-year students. It is established, that the major risk factors lead to infringement neurohumoral regulating systems and, as consequence, to development desadaptation syndrome almost at third of students of the first–fourth years.

Key words: quality of life, risk factors, young people.

Поступила 14.06.10

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:579.881.21]-07:577.21

**А.В. Бондаренко, С.І. Похил*, Д.В. Кацапов,
О.В. Бондаренко*, Т.В. Давидова**

Харківський національний медичний університет

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

ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕЦИФІЧНОСТІ, ЧУТЛИВОСТІ ТА ВІДТВОРЮВАНOSTІ МЕТОДУ ПЛР-ДЕТЕКЦІЇ BARTONELLA HENSELAE НА МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКАХ

Визначені специфічність, чутливість та відтворюваність методу ПЛР-детекції *B. henselae* із використанням двох типів праймерних систем *groV* і *pap31*. Показано, що застосування обох типів систем забезпечує близький рівень результативності методу ПЛР-детекції *B. henselae*: специфічність становить 74,1–83,3 %, чутливість — $(1,4\text{--}6,3)\cdot 10^5$ бактерійних клітин/мл, відтворюваність — 81,3–89,9 %.

Ключові слова: полімеразна ланцюгова реакція, *Bartonella henselae*.

Переважаюча більшість *Bartonella*-асоційованих патологічних станів залишається недиагностованими з подальшим негативним впливом на ефективність лікування та профілактики цієї групи інфекційних захворювань. У розвинених країнах світу (США, Японії, Німеччині, Франції, Італії, Великобританії та ін.) сьогодні для ідентифікації видів бартонел і внутрішньовидового типування застосовуються методи ПЛР-індикації специфічних геномних фінгерпринтів та секвенування фрагментів генома [1, 2].

Метою нашого дослідження було експериментальне випробування синтезованих систем праймерів на модельних (штучно створених) зразках для визначення рівня специфічності, чутливості і відтворюваності результатів ПЛР-індикації збудника бартофельозної інфекції.

Матеріал і методи. Проведено тестування методом ПЛР-детекції із застосуванням праймерних систем *groV* (передній олігонуклеотид — 5`-CGTGACGTACATCCTACA-3`, зворотний олігонуклеотид — 5`-AACAGCAGTCTCCTGAATC-3`) і *pap31* (передній олігонуклеотид — 5`-TTCTAGGAGTTGAAAC-

CGAT-3`, зворотний олігонуклеотид — 5`-GAAACACCACCAGCAACATA-3`). Специфічність, чутливість та відтворюваність методу ПЛР-детекції *B. henselae* визначали шляхом тестування в трьох–п'яти повторях модельних зразків, які були представлені суспензіями (в ізотонічному розчині NaCl) клітин мікроорганізмів різних таксономічних груп. При визначенні специфічності ПЛР-детекції були протестовані суспензії мікроорганізмів, які по відношенню до бактерій роду *Bartonella* можна розподілити на гомологічні та гетерологічні види філогенетично близьких і більш віддалених представників *Proteobacteria* і грампозитивних *Eubacteria*. До гомологічних видів віднесено штами: *B. henselae* CCUG 30454 BT, вісім референтних штамів *Bartonella spp.* (JHM13 06U051, 06U052, 06U053, 06U054, 05U055, 06U056, 06U061, 06U062), *B. quintana* (діагностикум Волинської гарячки сухий, який включає штами «Ш» і «Д»). Гетерологічні види представлені штамами мікроорганізмів, які найчастіше спричиняють гнійно-запальні ускладнення ран, укусів і подряпин шкіри, нанесених тваринами; філогенетично близькі до бартонел збудники інфекцій-

© А.В. Бондаренко, С.І. Похил, Д.В. Кацапов та ін., 2010

них захворювань, які необхідно диференціювати при здійсненні етіологічної лабораторної діагностики бартонельозної інфекції — *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. israelii*, *P. multocida*, *H. influenzae*, *S. choleraesuis*, *S. flexneri*, *C. albicans*, *P. vulgaris*, *Acinetobacter spp.*, *H. alvei*, *E. herbicola*, *C. xerosis*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*, *Bordetella pertusis*, *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia musera*, *R. prowacheki*, *Coxiella burnetii*, *Brucella abortus*.

Результати. При відтворенні ПЛР для визначення специфічності позитивним контролем були: з системою праймерів *rpoB* модельний зразок суспензії *B. henselae* CCUG 30454 ВТ із $(6,9 \pm 3,8) \cdot 10^4$ КУО/мл; із системою праймерів *pap31* модельний зразок суспензії *B. henselae* CCUG 30454 ВТ із $(6,9 \pm 3,8) \cdot 10^4$ КУО/мл та суспензія корпускулярного діагностикума *B. quintana* в розведенні $1 \cdot 10^{-1}$ (об'єм/об'єм). Негативними контролями при визначенні специфічності методу ПЛР-детекції *B. henselae* із використанням систем праймерів *rpoB* і *pap31* вважали модельні зразки із суспензіями бактерій та корпускулярних діагностикумів штамів мікроорганізмів гетерологічних видів.

Дослідження модельних зразків методом ПЛР-детекції здійснювали за допомогою ДНК-ампліфікатора Amply-25, твердофазного термостата для мікропробірок ТЕРМО 48, охолоджувача мікропробірок ТЕТА-2, центрифуги швидкісної для мікропробірок СМ-50, приладу для горизонтального електрофорезу S-2N, джерело постійного струму для електрофорезу БПЕ-2, УФ-транслюмінатора TUV-2, відеосистеми для документування результатів електрофорезу ViTram Photo, дозаторів одноканальних «TermoLabsystems» із перемінним об'ємом зі змінними наконечниками для відбору об'ємів — 10, 20, 100, 200 і 1000 мкл та ін.

Результати досліджень свідчать про те, що рівень специфічності ПЛР-детекції (індикації) *B. henselae* при використанні системи праймерів *rpoB* для штамів гомологічного виду складає $(74,1 \pm 9,9) \%$, а для суми досліджень із штамми гомологічного і гетерологічних видів — $(90,1 \pm 4,6) \%$. Специфічність ПЛР-індикації бартонел (*B. henselae* + *B. quintana*) при використанні системи праймерів *pap31* визначена на рівні: для штамів гомологічних видів — $(83,3 \pm 8,3) \%$, а для суми досліджень із штамми гомологічних і гетерологічних видів — $(93,0 \pm 3,2) \%$.

При визначенні чутливості методу ПЛР-детекції *Bartonella spp.* були використані

модельні зразки із суспензіями бактерій і корпускулярного діагностикума п'яти штампів гомологічних видів, які дали специфічний позитивний результат ПЛР (утворення амплікону визначеного розміру) із системами праймерів *rpoB* і *pap31*: *B. henselae* CCUG 30454 ВТ, 06U054, 06U061, 06U062 і *B. quintana*. При цьому концентрація бактерій у модельних зразках суспензій була встановлена не лише шляхом дозованого висівання їх послідовних (десятикратних) розведень на ОША для визначення показника КУО/мл, а й методом прямого підрахунку за допомогою світлової мікроскопії (масляна імерсія, об'єктив $\times 97$, окуляр $\times 15$, 20) і камери Горяєва кількості бактерійних клітин в мілілітрі (б.к./мл), забарвлених 1 % розчином метиленового синього (об'єми суспензій модельного зразка і фарби змішували у співвідношенні 10:1 відповідно). Результати досліджень дозволили встановити, що в наших умовах рівень чутливості методу ПЛР-детекції (індикації) *B. henselae* при використанні системи праймерів *rpoB* становить у середньому $(8,1 \pm 3,5) \cdot 10^4$ КУО/мл, або $(6,3 \pm 1,9) \cdot 10^5$ б.к./мл. При використанні системи праймерів *pap31* середній рівень чутливості даного методу для індикації *B. henselae* визначено на рівні $(9,8 \pm 5,6) \cdot 10^3$ КУО/мл, або $(1,4 \pm 1,2) \cdot 10^5$ б.к./мл, а для *B. quintana* (корпускулярного діагностикума, який містить суміш штамів «Ш» і «Д») — на рівні $(8,6 \pm 1,4) \cdot 10^5$ б.к./мл.

Відтворюваність результатів ПЛР-детекції *B. henselae* у разі застосування обох систем праймерів (*rpoB*, *pap31*) при тестуванні модельних зразків із суспензіями бактерій та корпускулярними діагностиками штамів гетерологічних видів становила 100 %, тоді як при тестуванні штамів гомологічних видів рівень відтворюваності дещо змінювався в залежності від концентрації клітин бактерій і корпускул діагностикума в суспензії модельного зразка. При зменшенні в останньому показників КУО/мл і б.к./мл відмічено ($p < 0,05$) зниження рівня відтворюваності результатів ПЛР. Для вказаних середніх показників чутливості ПЛР-детекції штамів *B. henselae* рівень відтворюваності методу становив: для системи праймерів *rpoB* — $(81,3 \pm 6,3) \%$, а для системи праймерів *pap31* (*B. henselae* + *B. quintana*) — $(89,9 \pm 3,3) \%$.

Аналіз результатів проведеного на модельних зразках експериментального визначення специфічності, чутливості та відтворюваності методу ПЛР-детекції збудни-

ка бартонельозної інфекції із використанням двох типів праймерних систем показав, що застосування обох цих типів систем забезпечує близький рівень результативності методу ПЛР за вказаними параметрами (таблиця). І хоча при відтворенні ПЛР з використанням системи праймерів *rap31*, у

ням відмінностей у первинній структурі визначених генів *B. henselae* (на основі цього підрозділяють даний вид бактерій на декілька геногруп і генотипів) або належністю *Bartonella*-like штамів, виділених від хворих на бартонельозну інфекцію, до інших відомих видів патогенних для людини бар-

Узагальнені результати випробовування методу ПЛР-детекції B. henselae на модельних зразках із суспензіями бактерій та корпускулярного діагностикума штамів мікроорганізмів гомологічних видів при використанні праймерних систем rpoB і rap31 ($\bar{m} \pm \bar{d}$)

Показник	Праймерна система	
	<i>rpoB</i>	<i>rap31</i>
Специфічність	(74,1±9,9) %	Для штамів <i>B. henselae</i> та корпускулярного діагностикума <i>B. quintana</i> (83,3±8,3) %
Чутливість	(8,1±3,5)·10 ⁴ КУО/мл, або (6,3±1,9)·10 ⁵ б.к./мл	Для штамів <i>B. henselae</i> (9,8±5,6)·10 ³ КУО/мл, або (1,4±1,2)·10 ⁵ б.к./мл Для корпускулярного діагностикума <i>B. quintana</i> (8,6±1,4)·10 ⁵ б.к./мл
Відтворюваність	(81,3±6,3) %	Для штамів <i>B. henselae</i> та корпускулярного діагностикума <i>B. quintana</i> (89,9±3,3) %

порівнянні із *rpoB*, спостерігається тенденція деякого зростання специфічності, чутливості та відтворюваності реакції, обмеженість експериментальної вибірки не дозволяє цю тенденцію вважати статистично достовірною відмінністю.

Результати наших досліджень підтверджують дані зарубіжних авторів [2–7] щодо видової специфічності вказаних праймерних систем для ідентифікації (детекції) представників роду *Bartonella*: системи праймерів *rpoB* — для *B. henselae*, а системи праймерів *rap31* — для *B. henselae* + *B. quintana*.

В цьому контексті паралельне застосування обох праймерних систем забезпечує можливість диференціювати штами збудників бартонельозної інфекції, які представлені вказаними двома найбільш значущими (поширеними) в захворюваності людей видами бартонел. Важливим є й той факт, що типовий штам *B. henselae* CCUG 30454 ВТ у модельних зразках виявляється методом ПЛР (з високим рівнем відтворюваності результату) при використанні обох типів праймерних систем.

Тоді як серед регіональних штамів *Bartonella* spp. один штам (06U051) не був ідентифікований при відтворенні ПЛР із жодним типом праймерної системи, ще два штами (06U052, 06U056) давали сумнівні результати реакції із праймерною системою *rpoB*, а один штам (06U052) — із *rap31*. Автори [2] пояснюють такі факти існуван-

тонел — *B. vinsonii*, *B. clarridgeiae*, *B. elizabethae*, *B. canis* або навіть до нових, ще не описаних видів.

Висновки

На модельних зразках із суспензіями бактерій і корпускулярними діагностикумами штамів мікроорганізмів різних таксономічних груп (гомологічних і гетерологічних видів відносно роду *Bartonella*) визначені специфічність, чутливість та відтворюваність методу ПЛР-детекції *B. henselae* із використанням двох типів праймерних систем *rpoB* і *rap31*. Застосування обох типів систем забезпечує близький рівень результативності методу ПЛР-детекції *B. henselae*: специфічність — (74,1–83,3) %, чутливість — (1,4–6,3)·10⁵ б.к./мл, відтворюваність — (81,3–89,9) %, хоча при проведенні реакції з системою праймерів *rap31*, у порівнянні із *rpoB*, спостерігали тенденцію до деякого зростання специфічності, чутливості та відтворюваності ПЛР. Експериментально підтверджена видова специфічність вказаних праймерних систем для детекції представників роду *Bartonella*: системи праймерів *rpoB* — для *B. henselae* і системи праймерів *rap31* — для *B. henselae* + *B. quintana*. Паралельне застосування обох праймерних систем забезпечує можливість диференціювати методом ПЛР види *B. henselae* і *B. quintana*, які є найбільш значущими збудниками бартонельозної інфекції у людей.

Список літератури

1. Enzyme immunoassay for the diagnosis of cat-scratch disease defined by polymerase chain reaction / M. Giladi, Y. Kletter, B. Avidor [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2001. — V. 33, № 11. — P. 1852–1858.
2. Zeaiter Z. Genomic variation of Bartonella henselae strains detected in lymph nodes of patients with cat scratch disease / Z. Zeaiter, P.-E. Fournier, D. Raoult // J. Clin. Microbiol. — 2002. — V. 40. — P. 1023–1030.
3. Characterization of the natural population of Bartonella henselae by multilocus sequence typing / J. Iredell, D. Blanckenberg, M. Arvand [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2003. — V. 41. — P. 5071–5079.
4. Kyme P. Phase variation in Bartonella henselae / P. Kyme, B. Dillon, J. Iredell // Microbiology. — 2003. — V. 149. — P. 621–629.
5. Maguina C. G. E. Bartonellosis: new and old / C. G. E. Maguina // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2000. — V. 14. — P. 1–22.
6. Maurin M. Current knowledge of Bartonella species / M. Maurin, R. Birtles, D. Raoult // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1997. — V. 16. — P. 487–506.
7. Spach D. H. Bartonella-associated infections / D. H. Spach, J. E. Koehler // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 1998. — V. 12. — P. 137–155.

А.В. Бондаренко, С.И. Похил, Д.В. Кацапов, О.В. Бондаренко, Т.В. Давыдова

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ МЕТОДА ПЦР-ДЕТЕКЦИИ BARTONELLA HENSELAE НА МОДЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦАХ

Определены специфичность, чувствительность и воспроизводимость метода ПЦР-детекции *B. henselae* с использованием двух типов праймерных систем *rpoB* и *pap31*. Показано, что применение обоих типов праймерных систем обеспечивает близкий уровень результативности метода ПЦР-детекции *B. henselae*: специфичность составляет 74,1–83,3 %, чувствительность — $(1,4–6,3) \cdot 10^5$ бактериальных клеток/мл, воспроизводимость — 81,3–89,9 %.

Ключевые слова: полимеразная цепная реакция, *Bartonella henselae*.

A.V. Bondarenko, S.I. Pochil, D.V. Katsapov, O.V. Bondarenko, T.V. Davidova

RESEARCH OF SPECIFICITY, SENSITIVENESS AND REPRODUCIBILITY OF BARTONELLA HENSELAE PCR-DETECTION METHOD ON MODEL SPECIMENS

Specificity, sensitiveness and reproducibility of *B. henselae* PCR-detection method with the use of two types of the primer systems *rpoB* and *pap31* is proved. It is shown, that usage of both types of the primer systems provided the close level of effectiveness of *B. henselae* PCR-detection method: specificity — 74,1–83,3 %, the sensitiveness — $(1,4–6,3) \cdot 10^5$ bacterial cells/ml, reproducibility — 81,3–89,9 %.

Key words: polymerase chain reaction, *Bartonella henselae*.

Поступила 07.07.10

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.831-005-07]053.34

О.О. Піза

*Харківський національний медичний університет*ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКУ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ У РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Вивчали церебральний кровотік у 70 новонароджених у ранньому неонатальному періоді (28 доношених та 42 недоношених). Порівняння швидкостей потоку крові показало їхнє значуще зменшення у недоношених дітей у порівнянні з такими у доношених у середніх і передніх мозкових артеріях. Гіперперфузія головного мозку зареєстрована у третини дітей незалежно від терміну гестації. Різниця в системоутворюванні функціонування мозкового кровотоку у доношених і недоношених дітей наведені в статистичних кореляційних моделях параметрів церебрального кровотоку. Автори вважають, що причиною того є особливості ауторегуляції мозкового кровотоку, який залежить від гестаційного віку.

Ключові слова: *церебральний кровотік, новонароджений.*

Частота перинатальної патології центральної нервової системи у новонароджених складає 60–80 %, а в загальній популяції дітей — 15–20 % [1]. Одним з головних механізмів патогенезу гіпоксичних уражень головного мозку у новонароджених є порушення мозкового кровотоку [2], що робить актуальною проблему дослідження церебрального кровотоку у дітей у ранньому неонатальному періоді. У здорової дорослої людини швидкість мозкового кровотоку протягом доби залишається постійною, в той час як системний артеріальний тиск змінюється. Ця сталість мозкового кровотоку за умов змін артеріального тиску підтримується завдяки механізмам ауторегуляції. Фізіологи та клініцисти виділяють декілька механізмів ауторегуляції церебрального кровотоку: міогенний, гуморальний, метаболічний та нейрогенний [3, 4]. У низці досліджень кровопостачання мозку у дорослих встановлено, що найвагомими в регуляції церебрального кровотоку є міогенний та метаболічний механізми регуляції судин мозку. Міогенна регуляція судин мозку реалізується завдяки реакції гладеньких м'язів судин на зміну тиску в них. При підвищенні тиску судини звужуються,

при зниженні тиску — розширюються. Механізми метаболічної регуляції мозкового кровотоку реалізуються при надмірних або наднизьких рівнях в крові кисню та вуглекислого газу, залежать від рівнів глюкози в крові, глутамату, аміаку та ін. Так, гіпоксія та гіперкапнія запускають вазодилатацію, що у свою чергу призводить до падіння центрального перфузійного тиску в судинах та через каскад механізмів — до ішемії тканин мозку. Гіпокапнія та гіпероксія, навпаки, сприяють вазоконстрикції судин мозку. Швидкість потоку крові залежить від тиску крові та опору судин. В 1976 році Pourcelet вперше запропонував концепцію індексу резистентності (RI), який є показником опору судин. Високий RI відповідає вазоконстрикції судин та низькій швидкості потоку крові, а низький RI пов'язаний із вазодилатацією та високою швидкістю потоку крові [5]. За даними досліджень [6–8], у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією RI знижується як прояв компенсаторної вазодилатації. Дослідники вважають, що гіпоксія у недоношених дітей не збільшує мозковий кровотік, як у доношених. У недоношених дітей з внутрішньошлуночковими крововиливами ряд дослід-

© О.О. Піза, 2010

ників прослідкували флюктуацію мозкового кровотоку з високим та низьким RI [9, 10]. За умов зниженої швидкості мозкового потоку крові та зниженого системного артеріального тиску у недоношених дітей часто розвиваються такі стани, як пошкодження білої речовини головного мозку (перивентрикулярна лейкомаляція) та внутрішньошлуночкові крововиливи [9–11].

Мета дослідження — вдосконалення діагностики порушень мозкового кровотоку у новонароджених у ранньому неонатальному періоді.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилось 70 новонароджених віком до 168 годин життя, які знаходилися у відділенні новонароджених Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня — центр екстремальної медичної допомоги і медицини катастроф» (м. Харків, завідувач В.В. Меркулов) протягом 2009 р. Діти були розподілені на групи: 1-ша — 28 доношених новонароджених, 2-га — 42 передчасно народжені дитини. Ультразвукове дослідження мозкового кровотоку проводили на апараті «LOGIQ Book XP» фірми «General Electric Co.» (Німеччина). Оцінювали V_{max} — пікову максимальну систолічну швидкість артеріального потоку, V_{min} — кінцеву діастолічну швидкість потоку крові. Відомо, що швидкісні показники залежать від таких факторів, як крик, збудливість дитини, гіпервентиляція, тому до-

слідження ми проводили під час фізіологічного сну. За зазначеними параметрами обчислювали відносні показники: RI та систоло-діастолічне відношення (S/D). Критеріями низького RI були його значення менше 0,61, нормального RI — 0,61–0,85; високого RI — більше 0,85 [5]. Швидкісні показники вимірювали на судинах артеріального русла мозку: передніх (ПМА), середніх (СМА) та задніх мозкових артеріях (ЗМА). Отримані дані обробляли статистично.

Результати дослідження. Аналіз гестаційного віку, маси тіла при народженні та особливостей перебігу раннього неонатального періоду представлено в таблиці.

Всі діти, що ввійшли в дослідження, мали сприятливий перебіг неонатального періоду.

При вивченні швидкостей потоку крові в церебральних судинах встановлено, що як у систолу, так і в діастолу найбільша швидкість кровотоку реєструється в базальній артерії. Якщо ранжувати показники швидкостей кровотоку в артеріях мозку, то, за нашими даними, вони будуть виглядати таким чином: ЗМА>ПМА>СМА, що ми пов'язуємо з функціонуванням фетальних комунікацій (відкрита артеріальна протока, відкритий овальний отвір). Таке ранжування швидкісних показників у ранньому неонатальному періоді співпадає з даними [12]. При цьому дані, отримані у дорослих, ілюструють це відношення як СМА>ПМА>ЗМА

Загальна характеристика когорти новонароджених

Ознака	Доношені діти (1-ша група)	Недоношені діти (2-га група)
Кількість		
абс.	28	42
%	40	60
Хлопчики		
абс.	17	31
%	60,71	73
Гестаційний вік, тижні	39,14±0,97*	31,84±3,54
Маса тіла, г	3118,9±632,7*	1803,10±666,77
Час дослідження, доба	2,48±1,66	2,68±1,95
Асфіксія, бали	7,5 (3–9)	5,1 (0–9)
Респіраторні розлади, %	10,71±5,95*	69,04±7,20
ВШК I–II ступенів, %	0±0*	19,04±6,13
Підтримка рідиною, %	14,28±6,73*	66,60±7,36
Застосування інотропів, %	0±0	4,76±3,10

Примітки: 1. ВШК — внутрішньошлуночкові крововиливи.

2. * $p < 0,001$; достовірно при порівнянні з показником недоношених.

[13]. Це зумовлено особливістю анатомічної будови артерій мозку. Відомо, що СМА є безпосереднім подовженням внутрішньої сонної артерії, тому діаметр її більше за діаметр ПМА, яка є найбільшою гілкою СМА. Так, середній діаметр СМА у дорослої людини складає 2,7 мм, ПМА — 2,1 мм. Збільшений потік крові в ЗМА та ПМА у новонароджених зумовлено анатомічними особливостями будови церебрального басейну та широкою сіткою колатералей та анастомозів між артеріями мозку, які характерні для плоду та новонародженого. Показники результатів доплерометричного дослідження судин мозку представлені на рис. 1–4.

Як видно з даних рис. 1–4, у дітей, що народилися передчасно, достовірно нижчим, ніж у доношених дітей, був кровотік у СМА як у систолу, так і в діастолу та зменшилась швидкість потоку крові в діастолу в ПМА. Різниця між RI судин церебрального артеріального басейну у доношених та недоношених дітей ми не встановили. Тому ми вирішили з'ясувати різницю у частоті відхилень від нормативних значень RI у немовлят обох груп. Так, ознаки вазодилатації в ПМА ($RI < 0,61$) спостерігалися у 25,00 % дітей 1-ї групи та у 26,19 % дітей 2-ї групи ($p = 0,852$). Ознаки вазоконстрикції ($RI > 0,85$) у ПМА були у 3,57 % доношених дітей та у 9,52 % недоношених ($p = 0,424$). В СМА однаково часто зустрічалися ознаки вазодилатації за індексом резистентності менше ніж 0,61 — по 35,70 % новонароджених в обох групах. Лише у 11,90 % недоношених дітей реєструвалася вазодилатація в ЗМА ($p = 0,174$). Таким чином, незважаючи на наявність ознак вазоконстрикції або вазодилатації значущої різниці у доношених та недоношених немовлят не одержано. Але наявність ознак гіперперфузії головного мозку у дітей обох груп може бути предиктором ішемічного пошкодження головного мозку з формуванням гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Аналіз частот змін RI у доношених та недоношених немовлят не виявив значущої різниці. У дітей обох груп спостерігалась однакова тенденція у відхиленні від нормативу показника RI. Так, у 35,7 % дітей незалежно від терміну гестації при доплерометричному дослідженні спостерігались вазодилатація та підвищення кровотоку в середніх мозкових артеріях. Підвищений кровотік у передніх мозкових артеріях встановлений у кожній четвертій дитини (25,0–26,19 %). Цей факт можна пояснити явищем гіперперфузії судин артеріального

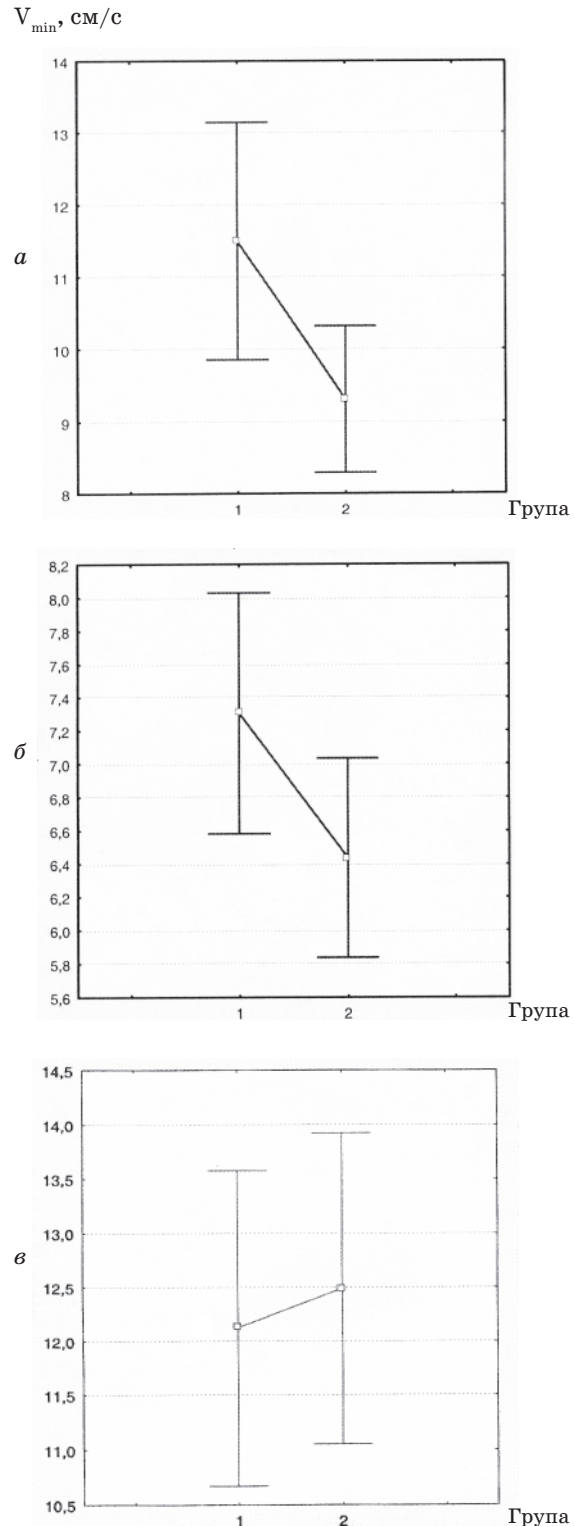


Рис. 1. Середні значення та 95 % довірчий інтервал мінімальної швидкості потоку крові: а — ПМА; б — СМА; в — ЗМА ($p_{\text{ПМА, СМА}} < 0,05$) у дітей обстежених груп

русла як компенсаторної реакції на гіпоксію. Гіперперфузія спостерігалась у невели-

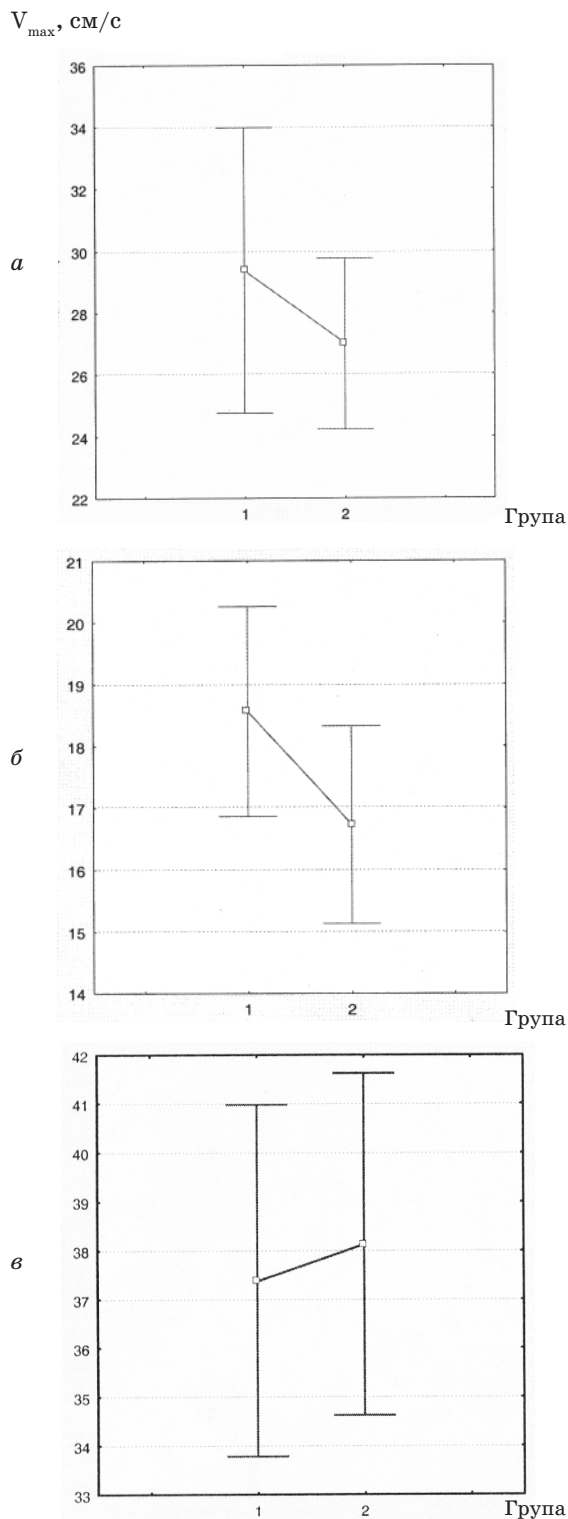


Рис. 2. Середнє значення та 95 % довірчий інтервал максимальної швидкості потоку крові: а — ПМА; б — СМА; в — ЗМА ($p_{СМА} < 0,05$) у дітей обстежених груп

кої кількості дітей лише в басейні ПМА без значущої різниці в групах спостереження. Для оцінювання функціонального стану

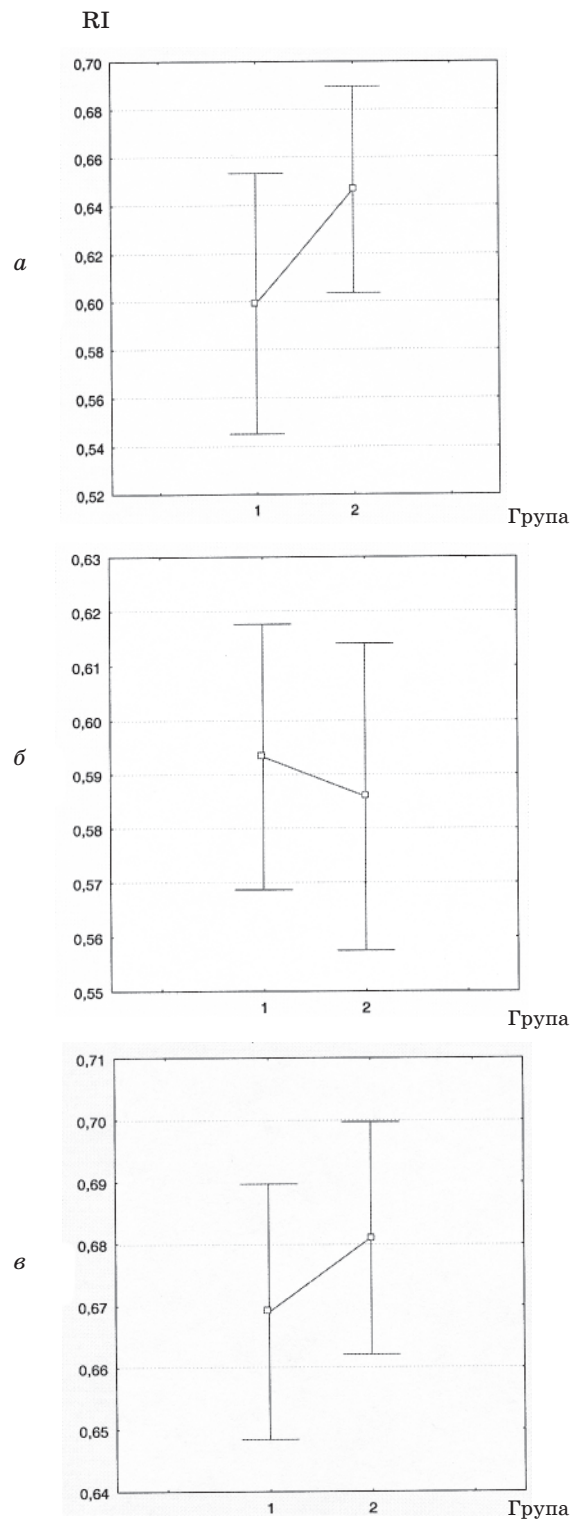


Рис. 3. Середнє значення та 95 % довірчий інтервал індексу резистентності: а — ПМА; б — СМА; в — ЗМА ($p > 0,05$) у дітей обстежених груп

мозкового кровотоку у доношених та недоношених дітей ми побудували моделі кореляційних зв'язків між показниками швид-

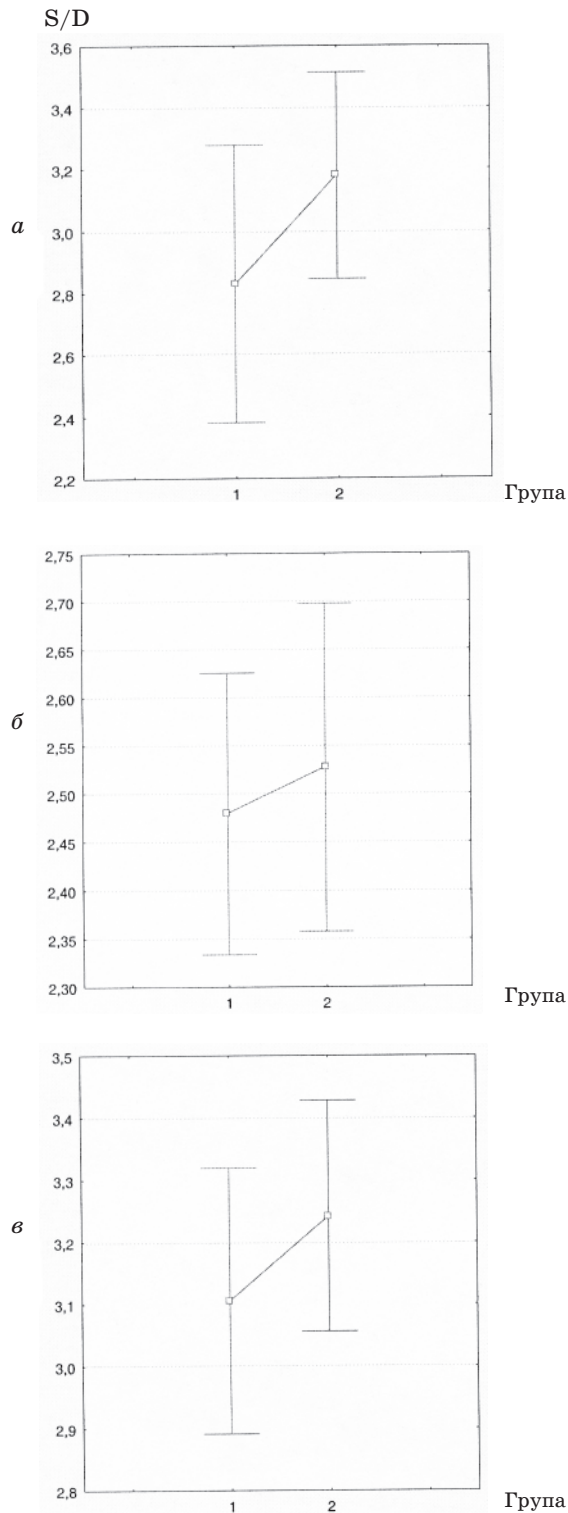


Рис. 4. Середнє значення та 95 % довірчий інтервал систоло-діастолічного відношення в артеріях: *a* — ПМА; *b* — СМА; *c* — ЗМА ($p > 0,05$) у дітей обстежених груп

костей потоку крові в головних артеріях мозку на основі результатів доплерометричного дослідження (рис. 5).

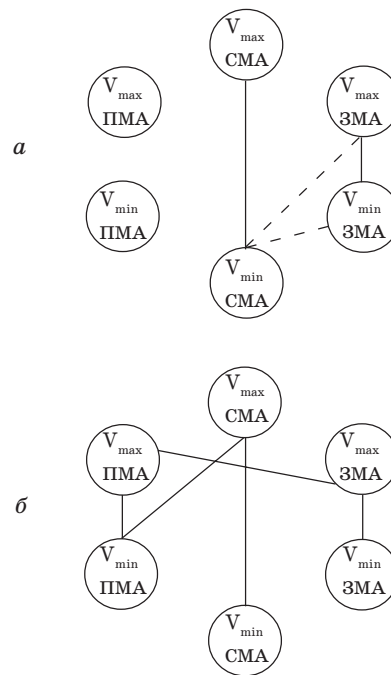


Рис. 5. Кореляційні зв'язки показників мозкової гемодинаміки у новонароджених 1-ї (*a*) і 2-ї (*b*) групи: безперервна лінія — прямий кореляційний зв'язок; пунктирна лінія — зворотний

Кожна біологічна система має взаємозв'язки між елементами, які її утворюють. Більшість кореляційних зв'язків у біологічних системах не є детермінованими, оскільки вони залежать від умов, у яких функціонує система [14]. Дані нашого дослідження свідчать про те, що у недоношених дітей кількість системоутворюючих зв'язків між показниками швидкостей потоку крові в церебральних судинах більше, ніж у доношених. Позитивні кореляційні зв'язки встановлено між показниками максимальної систолічної та мінімальної діастолічної швидкості кровотоку в кожній окремій великій артерії головного мозку, а також взаємозв'язок між швидкостями потоку крові в систолу всіх артерій мозку. З одного боку, даний факт можна пояснити незрілістю автономної ауторегуляції церебрального кровотоку. З іншого боку, він свідчить не лише про анатомічне збільшення анастомозів та колатералей у мозку недоношеної дитини, а й про їхнє активне функціонування. Після 30–32-го тижня внутрішньоутробного розвитку спостерігається регресія артеріальних анастомозів з посиленою диференціацією гладеньком'язових компонентів судинної стінки. Формування мозкової ангіоархітектоніки продовжується після народження і у доношених дітей ще довгий

час [8]. Отримані дані ще раз підкреслюють необхідність використовувати максимально бережливу тактику виходжування недоношених немовлят.

Висновки

1. У передчасно народжених дітей швидкість потоку крові в передніх мозкових артеріях в діастолу, в середніх мозкових артеріях в систолу та в діастолу достовірно нижче, ніж у доношених, що пов'язано з незрілістю систем ауторегуляції.

2. У кожній четвертій дитини в ранньому неонатальному періоді за допомогою доплерографії реєструється гіперперфузія мозку, яка є адаптаційним механізмом.

3. Підвищення індексу резистентності більше за 0,85 як прояв гіперперфузії голов-

ного мозку зареєстровано у 3,6 % доношених та 9,5 % недоношених дітей.

4. У недоношених дітей у порівнянні з доношеними спостерігається значно більше кореляційних системоутворюючих зв'язків між показниками церебрального кровотоку, що відображає незрілість автономної регуляції кровотоку та особливості функціонування судинної системи мозку.

Перспективами подальших досліджень є вивчення особливостей ауторегуляції церебральної гемодинаміки за умов різних способів вентиляції легень у новонароджених та під час проведення медичних маніпуляцій у недоношених дітей. Особливий інтерес викликає дослідження незалежних предикторів порушень системної та мозкової гемодинаміки.

Список літератури

1. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы / Е. В. Шниткова, Е. М. Бурцев, А. Е. Новиков, М. С. Философова // Журн. неврологии и психиатрии. — 2000. — № 3. — С. 57–59.

2. Петухов С. В. Возможности ультразвуковой диагностики в выявлении специфических признаков на разных стадиях течения гипоксически-ишемических поражений головного мозга новорожденных детей / С. В. Петухов, В. В. Зуев, О. Б. Бахметьева. — Режим доступа : ACUSTIC.RU.

3. Вільям Ф. Ганонг. Фізіологія людини / Вільям Ф. Ганонг ; пер. з англ., наук. ред. пер. М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська. — Львів : БаК, 2002. — 784 с.

4. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Е. М. Носенко, Ю. В. Прелатова // Кардиология. — 2000. — № 1. — С. 83–88.

5. Argollo Nayara. Cranial Doppler resistance index measurement in preterm newborns with cerebral white matter lesion / Nayara Argollo, Ines Lessa, Suely Ribeiro // J. de Pediatria by Sociedade Brasileira de Pediatria. — 2006. — V. 82. — P. 221–226.

6. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у новорожденных, перенесших асфиксию / Е. В. Зедгенизова, Д. О. Иванов, Ю. С. Александрович [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СІЦ РАМН. — 2006. — № 5 (51). — С. 85–89.

7. Сугак А. Б. Оценка церебральной и центральной гемодинамики у новорожденных с перинатальной энцефалопатией / А. Б. Сугак, И. В. Дворяковский, А. П. Иванов // SonoAce-Ultrasound : мед. журн. по ультразвукографии. — 1999. — № 5. — С. 29–33.

8. Effect of fetal brainsparing on the early neonatal cerebral circulation / Sicco A. Scherjon, Hans Oosting, Joke H. Kok, Hans A. Zondervan // Archives of Disease in Childhood. — 1994. — V. 71. — P. 11–15.

9. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants / Miles Tsuji, J. Philip Saul, Adre du Plessis [et al.] // Pediatrics. — 2000. — V. 106, № 4. — P. 625–632. — Режим доступа к журн. :

<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/106/4/625?ijkey=877fb0eddf85759f7281f6304766b36e6a25262>.

10. Hemodynamics of the cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia / Sumio Fukuda, Takenori Kato, Hiroki Kakita [et al.] // Pediatrics. — 2006. — V. 117, № 1. — P. 1–8.

11. Association of lung disease with cerebral white matter abnormalities in preterm infants / Mustafa Anjari, Serena J. Counsell, Latha Srinivasan [et al.] // Pediatrics. — 2009. — V. 124, № 1. — P. 268–276. — Режим доступа к журн. :

<http://pediatrics.aappublications.org/ggi/content/full/124/1/268>.

12. Допплерография перинатальных поражений головного мезга / [Зубарева Е. А., Дворяковский И. В., Зубарев А. Р. и др.]. — М. : Видар, 1999. — 96 с.

13. Борсук Д. П. Методические аспекты проведения транскраниального дуплексного сканирования / Д. П. Борсук. — Режим доступа :

<http://usond.org/presentations/tcds.pdf>.

14. Зосимов А. М. Системный анализ в медицине / А. М. Зосимов, В. П. Голик. — Харьков : Торнадо, 2000. — 78 с.

Е.А. Пуза

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Изучали церебральный кровоток у 70 новорожденных в раннем неонатальном периоде (28 доношенных и 42 недоношенных). Сравнение показателей скоростей потока крови показало их достоверное снижение у недоношенных детей по сравнению с таковыми у доношенных в средних и передних мозговых артериях. Гиперперфузия головного мозга зарегистрирована у трети детей независимо от срока гестации. Различия в системообразовании функционирования мозгового кровотока у доношенных и недоношенных детей показаны в статистических корреляционных моделях параметров церебрального кровотока. Авторы полагают, что причиной этого являются особенности ауторегуляции мозгового кровотока, зависящего от гестационного возраста.

Ключевые слова: *церебральный кровоток, новорожденный.*

О.О. Рига

FEATURES OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN NEONATES IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

The cerebral blood flow was investigated in 70 neonates in the early neonatal period (28 term and 42 preterm infants). The comparison of flow velocity has shown of significant decreasing flow in the medial and anterior cerebry arterias in preterm infants. The hyperperfusion of brain in early neonatal period is present in every third child and no differences between gestational ages were found. In statistical correlation's models with parameters of cerebral blood flow function the differences constitutive backbone was present. It is speculated, that a different setting of cerebral autoregulation related to differences in gestational age.

Key words: *cerebral blood flow, neonate.*

Поступила 16.08.10

УДК 616-053.1/.6:179.2

*І.П. Пасічник, Г.С. Сенаторова**Харківський національний медичний університет*

АНТЕНАТАЛЬНЕ НАСИЛЬСТВО ЯК ФАКТОР ФОРМУВАННЯ РИЗИКОВАНОЇ ПОВЕДІНКИ У ПІДЛІТКІВ

Розглядаються актуальні питання щодо жорстокого ставлення до дитини, його наслідків та причин. Особливу увагу приділено ролі соціальних та психологічних складових антенатального насильства, формуванню материнської прихильності, впливу пренатального стресу на розвиток дитини та постнатальну адаптацію. Підкреслено роль первинної профілактики жорстокого ставлення до дітей та необхідність формування свідомого ставлення підлітків і молоді до народження дитини.

Ключові слова: антенатальне насильство, жорстоке ставлення до дитини, материнська прихильність, пренатальний стрес, ризикова поведінка.

Створення безпечного середовища для народження здорової дитини та її повноцінного життя є головною метою сучасного суспільства. Діти — це майбутній потенціал нашого суспільства та водночас найбільш незахищена категорія населення, особливо, коли мова йде про насильство та жорстоке ставлення. Вони найбільш уразливі не тільки тому, що не можуть захистити себе, а й тому, що їхнє виживання цілком залежить від батьків, їхній розвиток відбувається у взаємодії з дорослими. На жаль, сьогодні насильство — це характеристика суспільної реальності, яка набуває серйозних масштабів. Дитина може зіткнутися з насильницькими діями в будь-який час та за будь-яких обставин: у школі, на відпочинку, в громадському місці. Навіть сім'я не є виключенням, незважаючи на те що саме цей соціальний інститут є необхідним фактором нормального розвитку дитини та має забезпечити її захищеність [1, 2]. У 1996 році на 49-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я було заявлено, що насильство в межах сім'ї є зростаючою проблемою охорони здоров'я, що залишається актуальною і в XXI сторіччі.

За визначенням ВООЗ (1999), жорстоке або погане поводження з дитиною полягає в усіх формах фізичного, емоційного поганого відношення, сексуальному насильству, відсутності турботи, занедбаності, які здатні призвести (або призводять) до фактичної шкоди для здоров'я дитини, її виживання, розвитку або гідності в контексті відношень

відповідальності, довіри або влади. Занедбаність (відсутність уваги, нехтування потребами дитини) — це нездатність батьків забезпечити розвиток дитини там, де вони зобов'язані це зробити: стан здоров'я, емоційний і нервово-психічний розвиток, харчування, безпечне середовище для існування, відповідний догляд за дитиною, своєчасність надання адекватної профілактичної та медичної допомоги. На нашу думку, це рівною мірою стосується антенатального періоду розвитку дитини, протягом якого закладається основа подальшого стану здоров'я та адаптації.

На сучасному етапі розвитку перинатології, перинатальної медицини та психології внутрішньоутробний плід (ненароджена дитина, малюк у матці, пренейт) сприймають не тільки як біологічний об'єкт, а й як особистість, яка активно реагує на дію зовнішніх факторів. Інформація, отримана пренатально, в поєднанні з базовою генетичною зумовлює психологічні та соматичні особливості людини [3]. Протягом перинатального періоду дитина живе з матір'ю практично одним життям, тому порушення перебігу фізіологічних та нервово-психічних процесів жінки можуть патологічно, іноді безповоротно впливати на реалізацію генетичного потенціалу дитини та подальшу взаємодію з оточуючим середовищем. Стан вагітної суттєво впливає на особливості формування психічних функцій пренейта та його подальший сценарій життя. Фізіологічні дослідження видатних науковців

© І.П. Пасічник, Г.С. Сенаторова, 2010

J. Bowlby (1951), M. Ainsworth (1969; 1983), D. W. Winnicott (1994; 1998) обґрунтували підхід до антенатальної системи мати-дитина як до єдиної [4]. Саме в антенатальний період розвитку батьки своїм відношенням та поведінкою можуть завдати шкоди майбутній дитині. Зловживання алкоголем, наркотиками, паління, спроби перервати вагітність, відсутність пренатального спостереження, необхідного лікування протягом вагітності призводять до порушень стану плоду, здоров'я дитини та подальшої адаптації. У таких випадках ми можемо говорити про антенатальне насилля (нехтування потребами) плоду. У США питання перинатального насилля, свідомого нанесення шкоди майбутній дитині обговорювалися на державному рівні починаючи з 70-х років минулого сторіччя та були прийняті законодавчі акти, які визначили ступінь відповідальності батьків. В Україні проблеми охорони здоров'я плоду, попередження жорстокого ставлення набувають особливої медико-соціальної значущості, мають пріоритетну підтримку держави. Україна як член міжнародного співтовариства бере участь у діяльності зі створення сприятливого для дітей середовища. Загальнодержавна програма «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини на період до 2016 року» (2009) одними з пріоритетних напрямків діяльності визначає пропагування здорового способу життя та захист дітей від жорстокого поводження, насильства та експлуатації.

Будь-які прояви жорстокого ставлення до дитини ведуть до різноманітних наслідків, але все об'єднує одне — шкода здоров'ю або небезпека життю дитини. Саме нехтування потребами дитини є першопричиною смерті від хвороб органів дихання, кишкових та інших інфекцій, дистрофії, травм, отруєнь та нечасних випадків [5, 6]. Значна кількість випадків смерті дітей раннього віку кваліфікується як синдром раптової смерті малюка. Повторна експертиза трактує це як випадки жорстокого ставлення до дитини [5, 7, 8]. Ризик синдрому раптової смерті малюка підвищується, коли майбутня мати і хворіє під час вагітності, не отримує пренатального медичного догляду, зловживає наркотиками, медичними препаратами, палить, перебуває в ролі «пасивного курця». Ризик синдрому раптової смерті малюка підвищується у разі жорстокого ставлення до дитини, її занехаяності [8–10]. Виділяють найближчі (фізичні травми,

ушкодження, гострі психічні розлади, формування депресії і почуття власної неповноцінності) та віддалені наслідки (затримка фізичного, нервово-психічного розвитку дитини — failure to thrive, соматичні захворювання, соціальні і психологічні дезадаптації, проблеми особистого та емоційного характеру). Психологічні та соціальні наслідки жорстокого ставлення проявляються у вигляді труднощів соціалізації — ці діти частіше вирішують свої проблеми в асоціальній та кримінальній сферах, що пов'язано з формуванням пристрасті до алкоголю, наркотиків та інших девіантних форм поведінки. Діти, які відчували погане ставлення до себе, частіше схильні до ризикованих форм поведінки, мають проблеми з репродуктивним і психічним здоров'ям [11–13]. У препубертатному періоді такі діти залишають домівку, спостерігаються девіантні/делінквентні форми поведінки, хронічна неуспішність, у пубертатному — депресія, зростання агресивності, низька самооцінка, психосоматичні захворювання [5, 14, 15].

Причини жорстокого ставлення до дитини визначають, враховуючи соціокультурні, економічні, сімейні, індивідуальні та кризисні аспекти. Сімейний контекст як один із основних включає в себе аналіз структури сім'ї, специфічність відношень, характерологічні особливості батьків та їхній культурний рівень. Багато досліджень підтверджують зв'язок занедбаності дитини та насилля з характеристикою особистості батьків і їхніх поведінкових реакцій. Це, як правило, люди з низькою самооцінкою, поганим контролем над своєю імпульсивністю, психічними розладами, антисоціальною поведінкою, не здатні планувати створення сім'ї та народження дитини. Зловживання батьками психоактивними речовинами та низький економічний рівень відіграють одну з важливих ролей у формуванні поганого ставлення до дитини [14, 16, 17].

Інтегруючою основою, яка визначає подальший розвиток дитини, є материнський фактор, тому розлади в системі мати-дитина можуть призвести до порушень формування етапів поведінки та перинатально обумовленої дисгармонії особистості. Мотиви бажання мати дитину бувають конструктивними — сприяють зміцненню родини, створенню сприятливих умов для зачаття, виношування вагітності, народження та догляду за дитиною, але можуть бути деструктивними — заважати цьому [18, 19]. Пору-

шення емоційної прихильності в системі мати–дитина починаючи з перинатального періоду є одним із значущих факторів психічного дизонтогенезу дитини. Виявлена чутливість плоду до широкого спектра материнських емоцій: при неспокої матері її тахікардія, збудлива мова, зміни рівнів нейромедіаторів негайно передаються плоду та через декілька секунд він відчуває страх, з'являється тахікардія, через 50 с плід відчуває гіпоксію [3, 20, 21]. Існує кореляція між порушеннями прихильності, патопсихологічними особливостями розвитку особистості та психопатологічними перетвореннями в процесі дорослішання. До патологічних розладів як наслідків порушень прихильності відносять психосоматичні, невротичні розлади, ризиковані форми поведінки та розлади особистості [22, 23]. Відсутність любові до дитини, коли вона ще знаходиться в материнській утробі, нехтування її потребами в безпечних умовах розвитку, особливо з боку матері, є одним із проявів жорстокого ставлення, негативно впливає на внутрішньоутробний розвиток плоду та формування материнської прихильності до дитини. На сьогоднішній день перинатальна психологія розглядає взаємовідносини між матір'ю та дитиною з позиції важливого фактора як здорового, так і психопатологічного розвитку. Деякі автори [18, 19, 24] описують пренатальні відносини між матір'ю та плодом як процес формування первинної прихильності. Вони починаються ще до зачаття, враховуючи особливості ставлення батьків до народження дитини, їхні мотивації та турботу про майбутнє. Феномен прихильності (*attachment*) матері та дитини в останні роки знаходиться в центрі уваги дослідників, він має велике значення у формуванні ефективної материнської поведінки, в гармонічному розвитку та пристосуванні дитини до зовнішнього середовища. Почуття прихильності матері до дитини проходить тривалий шлях становлення починаючи з періоду вагітності (на нашу думку, можливо, й раніше, в підлітковому періоді на етапі формування усвідомленого ставлення до батьківства) та продовжується після пологів за умови тісного контакту з дитиною [24].

Розвиток внутрішньоутробної дитини відбувається шляхом постійної взаємодії — через гормональний обмін, через кількість доступного кисню, через контакт із амніотичною рідиною, матку, пуповину, через шум та звуки, які досягають плоду, через

надходження шкідливих та корисних речовин, через емоційні та фізичні почуття матері [3, 14, 19]. Зростання в суспільстві насилля, пов'язаного з анте- та перинатальними умовами, було підтверджено дослідженнями, результати яких показали: хлопчики від небажаної вагітності мали ускладнення при народженні, а коли ставали підлітками, у 4 рази частіше здійснювали вчинки, пов'язані з насиллям, ніж підлітки, які народжувались від бажаної вагітності. Подібні результати були отримані в тих, чий матері відчували знехтування вагітності. Малюки, які були травмовані протягом перинатального періоду, стають чутливими до стресу, відчувають протягом подальшого життя почуття страху, агресії. Фетальна травма може бути більш сильним потенційним джерелом поведінки, пов'язаної з насиллям, ніж травма, отримана в ранньому дитинстві або внаслідок війни [3, 12]. Будучи емоційно знехтуваними ще до появи на світ, такі діти народжуються передчасно, мають низьку масу при народженні, частіше хворіють та відстають у розвитку [11, 16, 22]. Результати досліджень на тваринах та людях указують на підвищену чутливість мозку до стресу, особливо в пренатальний період та період раннього дитинства. Стрес протягом пренатального періоду впливає на розвиток тих ділянок мозку, які відіграють важливу роль у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (ГГА) вісі, — гіпокампа, фронтальної кори, амігдали. Наслідками пренатального стресу в результаті впливу на плід екзогенних глюкокортикоїдів є народження дітей із малою до терміну гестації масою, зростання активності ГГА вісі в дітей у віці 6 місяців, 5 та 10 років, порушення психомоторного розвитку, поведінки у вигляді дефіциту уваги та гіперактивності, ризикованих форм поведінки, депресій. Недавні дослідження показали, що наслідки пренатального стресу можна пом'якшити якістю постнатальної турботи. Стать, вплив токсичних речовин зовнішнього середовища на плід, біологічний (циркадний) ритм продукції глюкокортикоїдів відіграють важливу роль у патогенезі пренатального стресу [21]. Стрес активує центральні та периферичні компоненти системи реагування — ГГА вісь та симпатичну систему. Тривалий або тяжкий стрес може призвести до гіперактивності/гіперреактивності системи стресу з подальшою гіперфункцією амігдали, зниженням активності гіпокампа, мезокортиколімбічної допамінергічної системи, супре-

сією функції щитовидної залози, системи імунітету та репродукції. Адекватне реагування ГГА вісі на стрес є гарантією добробуту та позитивних соціальних комунікацій. Неадекватне реагування системи стресу може призвести до порушень росту та розвитку, ендокринних, метаболічних, аутоімунних і психічних розладів. Тяжкість процесів залежить від генетичної схильності, впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, тривалості та терміну дії стресу [20]. Пренатальний стрес тягне за собою негативне програмування функцій гіпокампа, амігдали, фронтальної кори — звідси проблеми когнітивної сфери, тривоги, страхи, девіації. Стрес у дитячому віці на тлі переважної уразливості гіпокампа, в якому велику роль відіграють глутаматзалежні процеси потенціювання, породжує когнітивні дефіцити, ранні шкільні проблеми. Стрес у підлітковому віці — це в основному уразливість фронтальної та префронтальної кори, мезолімбіки, що спричиняє проблеми взаємовідносин, самооцінки, девіації, аутоагресію, антисоціальну поведінку. Механізми ушкодження пов'язані з прямою дією компонентів ГГА вісі (ЖРГ, АКТГ, кортизон) на структури мозку. Кортизон у комплексі зі своїми рецепторними білками виступає як транскрипційний фактор, що регулює роботу генома (перш за все нейронів). Кортикотропін-релізінг-гормон управляє викидом адренкортикотропного гормону, реалізує численні ефекти безпосередньо в мозку, як медіатор впливає на різні нейрональні структури. Якщо ефекти, що стосуються генома та змінюють фізіологію мозку, виникають на достатньо ранніх етапах розвитку, а стрес носить ушкоджувальний характер (порушення базових потреб у небезпеці, відторгнення батьками, розрив зв'язку з матір'ю, невиконання батьками своїх обов'язків щодо турботи про дитину, занедбаність, різні види насильства), то наслідки цього стресу проявляються у фізіології наступного реагування на стресові ситуації іншого порядку. У дорослому віці такі індивідууми реагують на різні несприятливі життєві ситуації комплексом проблем — тривогою, депресією, агресією або аутоагресією [25]. Багато сучасних досліджень генетиків, нейробіологів, перинатальних психологів вказують на те, що антенатальний період є значущим не тільки для подальшого фізичного, а й для психологічного розвитку дитини. Порушення емоційних відношень із матір'ю впливають на форму-

вання постнатальної патології. Довгострокові дослідження показують, що дитина, яка зазнала пренатального стресу, у майбутньому проявляє порушені поведінкові реакції: підвищена збудливість, знижена адаптація, недостатність психологічного та моторного розвитку, гіперактивність, порушення уваги, агресивність, ризиковані форми поведінки, порушення саморегуляції. Низька саморегуляція вважається фактором ризику психопатологічного розвитку, що підтверджується таким механізмом: гормони стресу, особливо глюкокортикоїди, надходять до кровотоку плоду через плаценту, яка виробляє гормони стресу. Стрес викликає в організмі вагітної біохімічні зміни — продукцію катехоламінів, які сприяють звуженню артерій, зменшенню кровопостачання внутрішніх органів, стають причиною патологічних ефектів у головному мозку плоду, гальмують продукцію ендорфінів. Стрес матері знижує кровопостачання матки і плаценти через активацію симпатичної нервової системи, що спричинює гіпоксію та стресову реакцію плоду [19, 21].

Недостатній або негативний (неадекватний) резонанс із боку материнського організму на фізичні та емоційні потреби плоду розглядають як пренатальні фактори виникнення пізньої психопатології та результат дефіциту пренатальної прихильності. Брак пренатальної прихильності характеризується будь-якими діями та станами, які призводять до шоків реакції з боку плоду. До таких дій чи станів відносять спробу переривання вагітності, переживання насилля, шкідливі звички, що ведуть до патологічних змін та недостачі кисню, травми, відмову матері від проведення необхідного лікування під час вагітності, почуття ненависті з боку матері. «Пренатальна травматизація» плоду через тісний соматопсихологічний зв'язок між двома організмами може збільшувати імовірність постнатальної патології та дисфункцій поведінки дітей у подальшому [13, 19]. Як відомо, одним із головних процесів протягом вагітності є формування інтрацептивного сенсорного досвіду взаємодії з плодом, що пов'язано з виникненням у другій половині вагітності природних відчуттів рухів плоду, емоційно відмічених як приємні. У процесі розвитку плоду емоційний компонент цих почуттів стає більш яскравим, з елементами сприйняття майбутньої дитини. Саме в цей період відбувається внутрішній діалог матері та дитини. Суб'єктивні почуття матері, пов'язані

з ворухінням плоду, є характеристикою психологічного стану жінки. В основі комплексу психофізіологічних змін, що формують складний сенсорно-емоційний феномен «ворухіння плоду», лежить фізіологічний комплекс. Первинним джерелом цих тілесних відчуттів є механічне подразнення периферичних рецепторних полів інтра- та пропріоцептивних аналізаторів (тіло, шийка, зв'язочний апарат матки). Коли плід досягає розмірів, які дозволяють безпосередньо розтягувати черевну порожнину, потім піхвові сегменти, у формування відчуттів включається екстрацептивна, шкірна чутливість. З цього часу товчки та ворухіння стають більш чіткими, а самозвіт жінки відносно почуттів стає більш визначеним [18, 24]. Психологічним результатом такої стимуляції стає нова психічна реальність, зміст якої характеризується як формування тілесно-чуттєвої та змістовної межі між плодом та матір'ю. З моменту ворухіння виникає особлива психологічна реальність: жінка ідентифікує плід як вже «щось» існуюче відокремлено від неї, але вітально — нерозривне. Це переживання є винятково материнським сприйняттям своєї дитини. З точки зору перинатальних психологів, цей період має дуже важливий психологічний та еволюційний вміст. У цей момент у самосвідомість жінки не тільки вбудовується образ майбутньої дитини, але цей образ наповнюється якісно новим чуттєво-змістовним вмістом, який характеризується як «зріднення», «спільність» [18]. Результати проведених іноземними вченими досліджень психологічного стану жінок у випадках бажаної та небажаної вагітності встановили значні розбіжності у відчутті ворухіння плоду та порушення у формуванні прихильності матері до дитини. Цей феномен пояснюється тим, що якість тілесних відчуттів залежить від емоційного настрою жінки на вагітність та майбутнє материнство. Психофізіологічною основою такої гіпотези є давно встановлений факт, що модальність наших відчуттів не тільки залежить від стану периферичної (рецепторної) частини аналізатора, а й глибоко пов'язана з функціональним станом таламуса, його лімбічного комплексу, а головне, зі станом вищих коркових ланцюгів аналізатора [13, 14]. Нормальному перебігу вагітності відповідає визначений та соціально очікуваний емоційний комплекс, який підтримує характерну модальність тілесних відчуттів. Викривлення в емоційній сфері вагітної (неза-

лежно від природи порушень) призводить до змін якості компонента відчуттів. Материнське почуття прихильності до дитини формується під час вагітності, в тому числі завдяки новому тілесному досвіду. Тілесно-емоційний комплекс не тільки бере участь у формуванні прихильності як фактор, що стимулює появу тих чи інших образів дитини в майбутніх матерів, а й безпосередньо пов'язаний з вітальними, фізіологічними аспектами цього почуття [18, 24].

Мета дослідження — оцінка особливостей репродуктивного анамнезу, психосоціальних факторів і постнатальних взаємовідносин матерів та дітей з метою визначення факторів ризику формування жорстокого ставлення до дитини протягом перинатального періоду.

Матеріал і методи. У рамках наукового дослідження нами був проведений аналіз психосоціальних факторів, даних репродуктивного анамнезу матерів (n=147) та особливостей постнатальних взаємовідносин із дитиною. Після отримання інформованої згоди проведено анонімне анкетування з питань репродуктивного анамнезу, планування вагітності та постнатальних взаємовідносин із дитиною. На підставі даних історій розвитку новонароджених виявлені особливості перебігу пологів та постнатальної адаптації дітей.

Результати. Середньостатистичний вік матерів — 24 роки. Мешканці міста склали 85,7 % (126), області — 13,6 % (20), бездомні — 0,7 % (1). Вищу освіту мали 40,8 % (60) матерів, не працювали 51,7 % (76). Поза шлюбом народилося 28,6 % (42) дітей, середня маса при народженні — 3370 г, термін гестації — 39 тижнів, стан за шкалою Апгар — 8 балів. Значна кількість матерів мали шкідливі звички навіть протягом вагітності: вживання алкоголю — 1,4 % (2), наркотиків — 0,7 % (1), паління — 46,9 % (69), що свідчить про свідоме нанесення шкоди здоров'ю майбутньої дитини. Особливості репродуктивного анамнезу обстежених такі: початок статевих відносин до 18 років — 42,2 % (62), декілька статевих партнерів до вагітності — 2 % (3), наявність штучних абортів в анамнезі у 34,7 % (51), наявність інфекцій зі статевим шляхом передачі (сифіліс) у 2,5 % (3), відсутність пренатального спостереження у 14,3 % (21), відмова від профілактичного лікування (сифілісу) — 0,7 % (1), спроби переривання вагітності відмітили 1,4 % (2) жінок. Опитування про відношення до вагітності виявило, що із

90,5 % (133) бажаних вагітностей тільки 2,3 % (3) були сплановані. Планування вагітності включало припинення вживання контрацептивів, відмову від шкідливих звичок, контроль стану здоров'я майбутніх батьків, створення гармонійного середовища для народження та розвитку дитини. Небажана вагітність виявлена в 3,4 % (5) матерів, двоє з яких мали спроби перервати вагітність самостійно, байдуже ставлення до вагітності відмітили 6,1 % (9) матерів. Викликає занепокоєння значний відсоток (9,5 %) матерів, для яких вагітність не мала значення або була навіть небажаною. Фізіологічний перебіг пологів, ранній контакт «шкіра до шкіри» спостерігали в 96,6 % (142), виключно грудне вигодовування та спільне перебування з моменту народження відмітили 96,6 % (142) матерів. При анонімному опитуванні з питань постнатальних взаємовідносин із дитиною виявили, що 12,2 % (18) матерів передавали малюка в дитячу палату на нічний період через бажання відпочити та 15,6 % (23) матерів наполягали на догодовуванні сумішшю, незважаючи на наявність молозива в перші дні після пологів. Така ситуація свідчить про неусвідомлене ставлення матерів до народження дитини та відсутність у них інформації про необхідність виключно грудного вигодовування (в тому числі й у нічний період) та постійного сумісного перебування з дитиною для адекватного перебігу постнатальної адаптації, формування процесів материнської прихильності та гармонійних постнатальних взаємовідносин із дитиною.

Отримані результати вказують на необхідність проведення інформаційно-просвітницької роботи з питань збереження репродуктивного здоров'я та відповідального ставлення до народження дитини, перш за все, серед підлітків та молоді, які є репродуктивним потенціалом суспільства. Ефективність профілактичних заходів визначається глибоким знанням та аналізом причин формування жорстокого ставлення [26, 27]. Невирішеною медико-соціальною проблемою сьогодення залишається виникнення та вплив перинатальних складових насилля на стан здоров'я, подальший розвиток, адаптацію дитини, опрацювання довгострокової міждисциплінарної програми первинної профілактики жорстокого ставлення з урахуванням комплексу біопсихосоціальних факторів, культурних, релігійних цінностей, менталітету суспільства, включаючи підготовку лікарів первинної ланки на-

дання медичної допомоги. Серед традиційно існуючих рівнів профілактики насилля особливо увагу, на нашу думку, слід приділяти засобам первинної профілактики, що дозволять впливати на процеси формування усвідомленого ставлення молоді до етапу планування сім'ї та народження дитини. Первинна профілактика має бути спрямована на інформування молоді, батьків, спільноти, соціальних працівників, педагогів, психологів, юристів, медичних працівників щодо проблеми та наслідків поганого поводження з дитиною. Формування в матері прихильності до дитини, її прийняття ще на етапі планування народження, виховання в майбутніх батьків відповідальності за дитину на етапі їхнього становлення як особистості, своєчасна діагностика пренатального дефіциту цих якостей та кваліфікована корекція сприятимуть ефективним діям щодо профілактики насилля, занехаяності та жорстокого поводження. Важливу роль відіграють засоби масової інформації, громадські організації та спеціальні програми [7, 9, 23, 27].

У Харківській області відсоток дітей у віці 15–17 років протягом останніх років складає 19–21 % від загальної кількості дитячого населення. Це найбільш відповідальна частина населення з точки зору формування навичок свідомої поведінки в статевих та міжособистісних відносинах, збереження репродуктивного здоров'я та підготовки до усвідомленого батьківства. У рамках реалізації державної програми щодо надання медико-соціальних послуг підліткам та молоді [28] в Харківській області існує інформаційно-просвітницький проект для майбутніх батьків «Ефект Моцарта». Протягом року старшокласники, студенти, вагітні відвідують концерти класичної музики для майбутніх матерів та дітей у Харківській обласній філармонії, програма яких передбачає створення особливої психологічної атмосфери, що сприятливо впливає на стан вагітної та малюка, настроює на сприйняття інформації з питань формування материнської прихильності, раннього контакту матері та дитини, збереження репродуктивного здоров'я, планування сім'ї, створення безпечного середовища для народження і гармонійного розвитку дитини. Інформаційно-просвітницька робота має важливе соціальне значення — привертає увагу молоді, суспільства до можливості формування особистості починаючи з моменту зачаття, змінює відношення до внут-

рішньоутробної дитини, допомагає вихованню соціальних навичок, які батьки бажають надати своїй дитині. Отже, комплексний підхід, співпраця медичної, освітньої та культурної громадськості в роботі з молоддю є частиною превентивних заходів щодо занежання та жорстокого поводження з дітьми. Формування в матері при-

хильності до дитини, прийняття малюка родиною на етапі планування народження, виховання в майбутніх батьків відповідальності за дитину, своєчасна діагностика пренатального дефіциту цих якостей, кваліфікована корекція сприятимуть ефективним діям щодо профілактики насилля, занежання та жорстокого поводження.

Список літератури

1. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком від 3 років. Наказ міністерства охорони здоров'я України від 20.03.08 № 149. — К. : НІРР, 2008.
2. Носкова Г. П. Клініко-епідеміологічна характеристика синдрому жорстокого поводження з дітьми на моделі Одеського регіону : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 « Педіатрія » // Г. П. Носкова. — Одеса, 2009. — 18 с.
3. Брехман Г. И. Механизмы и пути « трансляции » и « ретрансляции » информации о насилии через мать к неродившемуся ребенку / Г. И. Брехман ; под ред. проф. Г. И. Брехмана и проф. П. Г. Федор-Фрайберга // Феномен насилия (от домашнего до глобального): взгляд с позиции пренатальной и перинатальной психологии и медицины. — СПб.-Хайфа : Изд-во ИПТП, 2005. — С. 12–33.
4. Добряков И. В. Перинатальная психология / И. В. Добряков. — СПб. : Питер, 2010. — 272 с.
5. Аряев М. Л. Жорстоке поводження з дітьми / М. Л. Аряев // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 1. — С. 56–60.
6. Чичерин Л. П. Жестокое обращение с детьми и подростками: проблемы, меры профилактики / Л. П. Чичерин, Т. Я. Сафонова // Педіатрія. — 2000. — № 5. — С. 51–57.
7. Горностаева Н. Ю. Перинатальные основы профилактики синдрома внезапной смерти детей / Н. Ю. Горностаева // Современная педіатрія. — 2007. — № 4. — С. 29–31.
8. Sharma Br. Sudden infant death syndrome: a subject of medico legal research / Br. Sharma // The American Journal Of Forensic Medicine And Pathology: Official Publication Of The National Association Of Medical Examiners [Am. J. Forensic Med. Pathol.]. — 2007. — Mar. — V. 28 (1). — P. 69–72.
9. Григорьев К. И. Клинические и методологические предложения к решению проблемы синдрома жестокого обращения с ребенком в педіатрії / К. И. Григорьев, А. М. Егоренков // Медицинская помощь : науч.-практ. журнал. — 2006. — № 2. — С. 3–7.
10. Кевін Браун. Синдром раптової дитячої смерті (СРДС) / Браун Кевін // Современная педіатрія. — 2007. — № 4. — С. 32–38.
11. Клиническая характеристика детей, подвергшихся вне- и внутрисемейному сексуальному насилию / Т. Я. Сафонова, Е. И. Цымбал, Л. Я. Олиференко [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2002. — Т. 2, № 3. — С. 51–57.
12. Intimate partner psychological aggression and child behavior problems / S. B. Clarke, K. C. Koenen, S. T. Taft [et al.] // J. of Traumatic Stress. — 2007. — Feb. — V. 20 (1). — P. 97–101.
13. Holt S. The impact of exposure to domestic violence on children and young people: a review of the literature / S. Holt, H. Buckley, S. Whelan // Child Abuse & Neglect. — 2008. — Aug. — V. 32 (8). — P. 797–810.
14. Cerezo M. A. Mother-infant interaction and children's socio-emotional development with high- and low-risk mothers / M. A. Cerezo, G. Pons-Salvador, R. M. Trenado // Infant Behavior & Development. — 2008. — Dec. — V. 31 (4). — P. 578–589.
15. Stirling J. Jr. Understanding the behavioral and emotional consequences of child abuse / J. Jr. Stirling, L. Amaya-Jackson // Pediatrics. — 2008. — Sep. — V. 122 (3). — P. 667–673.
16. Вплив соціальних та психологічних факторів ризику матерів на стан здоров'я дітей / І. П. Пасічник, Н. В. Малик, І. С. Кривуля, І. В. Гаркуша // Здоровье ребенка. — 2010. — № 4 (25). — С. 39–42.
17. Adverse childhood experiences, smoking and mental illness in adulthood: a preliminary study / K. A. Sacco, C. A. Head, J. C. Vessicchio [et al.] // Annals Of Clinical Psychiatry : Official Journal Of The American Academy Of Clinical Psychiatrists. — 2007. — Apr.–Jun. — V. 19 (2). — P. 89–97.
18. Исенина Е. И. О некоторых понятиях онтогенеза базовых качеств матери / Е. И. Исенина // Журнал практического психолога. Тем. вып. : Перинатальная психология и психология родительства. — 2003. — № 4–5. — С. 49–63.
19. Филиппова Г. Г. Материнство и основные аспекты его исследования в психологии / Г. Г. Филиппова // Вопросы психологии. — 2001. — № 2. — С. 22–36.
20. Pediatric stress: hormonal mediators and human development / E. Charmandari, T. Kino, E. Souvatzoglou, G. P. Chrousos // Horm. Res. — 2003. — V. 59 (4). — P. 161–179.

21. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition / S. J. Luipen, B. S. McEwen, M. R. Gunnar, C. Heim // *Nat. Neurosci.* — 2009. — V. 10 (6). — P. 434–445.
22. *Пилягина Г. Я.* Нарушения привязанности как основа формирования психопатологических расстройств в детском и подростковом возрасте / Г. Я. Пилягина, Е. В. Дубровская // *Мистецтво лікування.* — 2007. — № 6. — С. 71–79.
23. *Семенова И. В.* Проблема жестокого обращения с детьми и пути ее решения / И. В. Семенова // *Альманах судебной медицины.* — 2000. — № 2. — С. 146–149.
24. *Брутман В. Л.* Формирование привязанности матери к ребенку в период беременности / В. Л. Брутман, М. С. Родионова // *Вопросы психологии.* — 1997. — № 6. — С. 38–48.
25. *Розанов В. А.* О механизмах формирования суицидального поведения и возможностях его предикции на ранних этапах развития / В. А. Розанов // *Укр. мед. часопис.* — 2010. — № 1 (75), ч. I–II. — С. 92–97.
26. *Волкова Е. К.* Защита детей от жестокого обращения / Е. К. Волкова. — СПб. : Питер, 2007. — 256 с.
27. *Gonzalez A.* Preventing child maltreatment: an evidence-based update / A. Gonzalez, H. L. MacMillan // *J. of Postgraduate Medicine.* — 2008. — Oct.–Dec. — V. 54 (4). — P. 280–286.
28. Надання медико-соціальних послуг дітям та молоді на основі дружнього підходу : метод рекомендації / [Голоцван О. А., Осташко С. І., Мешкова О. М. та ін.]. — К. : Дитячий фонд ООН, 2008. — 179 с.

И.П. Пасечник, А.С. Сенаторова

АНТЕНАТАЛЬНОЕ НАСИЛИЕ КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ РИСКОВАННОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ

Рассматриваются актуальные вопросы, касающиеся жестокого обращения с детьми, его последствий и причин. Особое внимание уделено роли социальных и психологических составляющих антенатального насилия, формированию материнской привязанности, влиянию пренатального стресса на развитие ребенка и постнатальную адаптацию. Подчеркнута роль первичной профилактики жестокого обращения с детьми и необходимость формирования ответственного отношения подростков и молодежи к рождению ребенка.

Ключевые слова: антенатальное насилие, жестокое обращение с детьми, материнская привязанность, пренатальный стресс, рискованное поведение.

I.P. Pasichnyk, G.S. Senatorova

ANTENATAL ABUSE AS A FACTOR OF ADOLESCENT RISK BEHAVIOUR FORMING

The child abuse and neglect problems, its motives and impacts were considered. The special consideration was given to the role of social and psychologic components of antenatal abuse, maternal attachment forming, influence of prenatal stress on children's development and postnatal adaptation. It was noted the necessity of child abuse and antenatal neglect primary prevention and forming the responsible attitude for child birth among adolescents and youths.

Key words: antenatal fetus abuse, child abuse and neglect, maternal attachment, prenatal stress, risk behaviour.

Поступила 17.09.10

ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.857-036.22(477.52)

Д.Д. Сотников

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ МИГРЕНЬЮ

Описаны характерологические особенности личности и психоэмоционального состояния больных мигренью и их взаимосвязь с клиническим течением заболевания. Выявлены высокие уровни депрессии и тревожности пациентов. На эмоциональное состояние в большей степени оказывают влияние длительность заболевания и продолжительность атак, причем с увеличением длительности болезни происходит усугубление социальной адаптации в сторону невротизации.

Ключевые слова: мигрень, депрессия, тревога.

Результаты эпидемиологических исследований убедительно доказывают преобладание в популяции первичных головных болей, одним из наиболее распространенных видов которых является мигрень [1]. Многие пациенты отмечают плохое самочувствие не только во время приступа мигрени, но и в межприступном периоде [2]. Самыми частыми коморбидными спутниками мигрени являются депрессия и тревожные расстройства [3]. При мигрени возникновение у пациента депрессивных или тревожно-депрессивных нарушений под действием эмоционального стресса может существенным образом влиять на течение головной боли, вызывая учащение мигренозных приступов, а в ряде случаев приводя к ее трансформации в хроническую ежедневную головную боль [4].

На протяжении более 50 лет многими учеными (А.М. Вейн, Alexander, Beck, Haas, Shafer, Wolff и др.) получены достаточно противоречивые данные о возможном существовании особого типа больного (*typus migraenicus*), формировании личностных особенностей больных мигренью [5]. Личностные аспекты больных мигренью продолжают изучаться, поскольку выявление психологических особенностей, вариантов дезадаптации личности, степени стрессоустойчивости, формирование способов «за-

щиты» могут иметь существенное значение при проведении соответствующей психотерапевтической коррекции и профилактики мигренозной атаки.

Цель данного исследования — изучение характерологических особенностей личности и психоэмоционального состояния больных мигренью и их взаимосвязи с клиническим течением заболевания.

Материал и методы. Под наблюдением находились 105 пациентов (94 женщины и 11 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет, в среднем — (35,1±9,9) года, страдающих мигренью, с течением заболевания, требующим превентивного лечения. В исследование включались пациенты, у которых приступы головной боли, соответствующие диагностическим критериям мигрени, возникали чаще 2 раз в месяц, при этом существенно ограничивали дееспособность больного и были рефрактерными к медикаментозному купированию атаки. Критерием исключения из данного исследования было наличие признаков органической природы головных болей или других видов первичных цефалгий.

Обследованные пациенты страдали мигренью в течение длительного срока — от 2 до 30 лет, в среднем — (14,2±7,8) года, что дает основания предполагать возможное влияние заболевания на психоэмоциональное состояние и формирование личностных

© Д.Д. Сотников, 2010

особенностей. Выраженность головной боли оценивали с помощью 10-балльного варианта визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), средняя интенсивность составила $(7,6 \pm 1,3)$ балла [6]. Средняя частота атак в месяц — $8,4 \pm 5,8$. Продолжительность приступа в среднем составила $(21,6 \pm 12,8)$ часа.

Психологическое обследование включало шкалу самооценки Спилбергера–Ханина, применяемую для оценки уровня реактивной и личностной тревожности, и шкалу Бека для выявления уровня депрессии [6].

Кроме того, из совокупности различных методов психологических исследований широкое распространение получил стандартизированный многофакторный метод исследования личности в модификации Л.Н. Собчик (2001), который позволил психометрически оценить актуальное психическое состояние и особенности личности больных. Профиль СМІЛ составляют 10 базисных шкал: 1-я — шкала невротического сверхконтроля — ипохондрии; 2-я — пессимистичности — депрессии; 3-я — истерии или эмоциональной лабильности; 4-я — импульсивности, психопатии; 5-я — шкала мужественности–женственности; 6-я — ригидности — паранойяльности; 7-я — тревожности — психастении; 8-я — индивидуалистичности — шизоидности; 9-я — оптимистичности — гипомании; 0-я — социальной интроверсии. В СМІЛ имеются также три оценочных шкалы: 1-я — лжи (L); 2-я — достоверности (F); 3-я — коррекции (K). Результаты от 30 до 70 Т отграничивают зону нормативного разброса от показателей, отражающих нервно-психическую дезадаптацию [7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическими (средние величины) и непараметрическими методами (R-коэффициент Спирмена). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У обследованных больных был выявлен высокий уровень депрессии, средний балл составил $20,7 \pm 8,5$, у 62,8 % — средний уровень (9–16 баллов), лишь у 14,4 % признаков депрессии не было. Средние значения реактивной и личностной тревоги по Спилбергеру составили $(44,1 \pm 11,1)$ и $(47,3 \pm 10,3)$ балла. При этом у 54,2 % определялась выраженная реактивная тревожность (более 45 баллов), у 59,0 % — выраженная личностная тревожность (более 55 баллов). Только у 9,5 % пациентов не было признаков ни реактивной, ни личностной тревожности.

Тест СМІЛ прошли 98 обследуемых, из них у 15 человек отмечались высокие показатели по шкалам L, F или K, что свидетельствует о сознательной установке на искажение результата, стремление показать «нормальный» ответ, отрицание в своем поведении слабостей. В итоге из 83 достоверных тестов лишь у 6 % обследуемых регистрировался «линейный» тип профиля, при котором показатели всех шкал распределились в пределах 45–55 Т-баллов, что характеризует гармоничность личности. У большинства пациентов средние значения личностного психологического профиля были выше 55 Т-баллов, формировался «пикообразный» тип профиля с повышением показателя по одной или нескольким шкалам. Это рассматривается рядом авторов как психологическое изменение личности и характеризует тип реагирования на болезнь. Было установлено, что у больных мигренью наиболее высокие средние показатели Т-баллов составили по шкалам психопатии — $(66,6 \pm 8,8)$ балла, ипохондрии — $(66,5 \pm 21,4)$ балла, депрессии — $(65,4 \pm 11,4)$ балла, истерии — $(63,0 \pm 8,4)$ балла и психастении — $(64,6 \pm 8,5)$ балла.

Наиболее часто (25,3 %) встречались «пики» по 4-й шкале, что характеризует активную личностную позицию, высокую поисковую активность, амбициозность, уверенность и быстроту в принятии решений, зачастую нетерпеливость, завышенный уровень притязаний. У 47,6 % пациентов этого типа регистрировались значения выше 75 Т-баллов, что выявляет психопатические черты возбудимого типа, выраженную импульсивность, конфликтность, подчеркнутую независимость, низкую подчиняемость.

С большой частотой (21,6 %) регистрировались «пики» по 2-й шкале, что проявляется преобладанием пассивной личностной позиции. Для пациентов данного типа характерна неудовлетворенность, пессимизм, выраженная глубина переживаний, скептицизм, неуверенность в себе. В 72,2 % пиковые значения по этой шкале превышали 75 Т-баллов, что выявляет акцентуацию по гипотимному типу, депрессивное состояние.

Пики по 7-й шкале отмечались в 15,6 % случаев, что характеризуется тревожно-мнительным (психастеническим) вариантом личности, неуверенностью в себе, тщательной перепроверкой своих действий, излишней самокритичностью. Значения 7-й шкалы превышали 75 Т-баллов у 53,8 % па-

циентов этой группы, что характеризует повышенную тревожность.

Приблизительно на этом же уровне (14,4 %) встречались пики по 3-й шкале, что отличает их яркостью эмоциональных проявлений, известной демонстративностью, артистичностью, неустойчивостью самооценки, на которую значительное влияние оказывает окружающее. У 25 % больных с ведущей 3-й шкалой показатель превышал 75 Т-баллов, что выявляет акцентуацию личности по истероидному типу.

У 10,8 % больных оказалась максимальной 1-я шкала, что у лиц данной группы находит отражение в гиперсоциальной направленности интересов, сверхответственности, контроле над эмоциями, высокой требовательности к себе и окружающим. Значения 1-й шкалы выше 65 Т-баллов (66,6 %) определяют акцентуацию характера по сенситивно-тревожному типу, ипохондрическую симптоматику.

При целостном подходе к интерпретации с учетом соотношения характеристик

шкал, значимости их в профиле у 38 обследованных (45,7 %) отмечалось повышение личностного психологического профиля по шкалам «невротической триады» (1, 2, 3), что является признаком невротического варианта дезадаптации личности, влияния повышенной тревожности и психореактивности на течение основного заболевания. У 15 пациентов (18,0 %) регистрировался психотический наклон профиля (подъем 4, 6, 8 и 9-й шкал), при котором в эмоционально-динамическом паттерне личности преобладают возбудимые черты, суетливость, эмоциональная импульсивность и несдержанность. Важно отметить, что невротический наклон профиля встречался в 76,3 % случаев при длительности заболевания 20 лет и более, а психотический вариант дезадаптации — у 80 % больных при длительности заболевания менее 20 лет.

Для оценки влияния особенностей клинического течения мигрени на эмоционально-личностную сферу был проведен корреляционный анализ (таблица).

Корреляции клинических характеристик с эмоционально-личностными особенностями

Шкала	Длительность заболевания	Частота приступов	Продолжительность приступа	Интенсивность боли
Шкала депрессии	R=0,7 p=0,00001	R=0,36 p=0,0001	R=0,6 p=0,00001	R=-0,29 p=0,001
Реактивная тревожность	R=0,71 p=0,00001	R=0,35 p=0,0001	R=0,58 p=0,00001	R=-0,22 p=0,02
Личностная тревожность	R=0,73 p=0,00001	R=0,31 p=0,0009	R=0,57 p=0,00001	R=-0,23 p=0,02
Шкалы СМИЛ				
1-я — ипохондрии	R=0,3 p=0,07	R=0,17 p=0,3	R=0,035 p=0,8	R=-0,24 p=0,15
2-я — депрессии	R=0,69 p=0,00003	R=0,43 p=0,02	R=0,59 p=0,0009	R=-0,25 p=0,18
3-я — истерии	R=0,33 p=0,08	R=0,21 p=0,27	R=0,46 p=0,01	R=-0,009 p=0,99
4-я — импульсивности	R=0,22 p=0,24	R=0,36 p=0,05	R=-0,04 p=0,81	R=-0,09 p=0,62
5-я — мужественности-женственности	R=0,34 p=0,06	R=0,25 p=0,18	R=0,06 p=0,72	R=-0,05 p=0,7
6-я — паранойяльности	R=-0,09 p=0,6	R=0,02 p=0,89	R=-0,31 p=0,09	R=0,33 p=0,07
7-я — психастении	R=0,32 p=0,09	R=0,06 p=0,7	R=0,14 p=0,45	R=0,01 p=0,9
8-я — шизоидности	R=0,07 p=0,71	R=0,13 p=0,5	R=0,02 p=0,87	R=0,28 p=0,14
9-я — оптимистичности	R=0,39 p=0,07	R=0,32 p=0,09	R=0,23 p=0,22	R=0,02 p=0,88
0-я — социальной интроверсии	R=0,16 p=0,41	R=0,08 p=0,66	R=-0,08 p=0,67	R=0,21 p=0,27

В данном исследовании выявлена наибольшая взаимосвязь длительности заболевания с уровнем депрессии ($R=0,7$; $p=0,00001$), реактивной ($R=0,71$; $p=0,00001$) и личностной тревожностью ($R=0,73$; $p=0,00001$), а также, соответственно, со шкалой депрессии профиля СМИЛ ($R=0,69$; $p=0,0003$). Кроме того, продемонстрирована умеренная корреляция продолжительности приступа мигрени с уровнями депрессии ($R=0,6$; $p=0,0001$), реактивной ($R=0,58$; $p=0,0001$) и личностной тревожности ($R=0,57$; $p=0,0001$). Значимая взаимосвязь определялась между длительностью заболевания и частотой приступов ($R=0,39$; $p=0,0001$), следовательно, отмечалась и корреляция частоты с уровнем депрессии ($R=0,36$; $p=0,0001$) и тревоги ($R=0,35$; $p=0,0001$). Также была установлена корреляционная связь частоты атак со шкалой импульсивности ($R=0,36$; $p=0,05$), что может отражать у лиц с психопатическими возбудимыми чертами более высокую вероятность эмоционального фактора как триггера мигрени. При этом корреляция интенсивности головной боли с психоэмоциональным состоянием не была значимой.

Частота встречаемости депрессивных проявлений по шкале Бека и тревожности по тесту Спилбергера достоверно взаимосвязаны со шкалами депрессии и психастении профиля СМИЛ. Между ними была выявлена высокая прямая взаимосвязь ($R=0,9$; $p=0,00001$; $R=0,39$; $p=0,03$, соответственно), что объективизирует диагностику депрессивных и тревожных нарушений.

Список литературы

1. Bigal M. E. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine / M. E. Bigal, R. B. Lipton // *Neurol. Clin.* — 2009. — V. 27 (2). — P. 321–334.
2. Lipton R. B. Epidemiology, impact, and comorbidities of migraine headaches in the United States / R. B. Lipton, L. C. Newman // *Neurology.* — 2003. — V. 60. — P. 3–8.
3. Radat F. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache / F. Radat, J. D. Swendsen, M. Lafittau // *Cephalalgia.* — 2005. — V. 25 (7). — P. 519–522.
4. Осипова В. В. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению / В. В. Осипова, Т. Г. Вознесенская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова.* — 2007. — Т. 107, № 3. — С. 64–73.
5. Мигрень / [Вейн А. М., Колосова О. А., Яковлев Н. А., Слюсарь Т. А.]. — М., 1995. — 180 с.
6. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / [Белова А. Н., Буйлова Т. В., Булюбаш И. Д. и др.]; под ред. А. Н. Беловой, О. Н. Шепетовой. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.
7. Собчик Л. Н. СМИЛ. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности / Л. Н. Собчик. — СПб.: Речь, 2009. — 224 с.

Д.Д. Сотніков

ЕМОЦІЙНО-ОСОБИСТІСНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА МІГРЕНЬ

Описані характерологічні особливості особистості й психоемоційного стану хворих на мігрень і їхній взаємозв'язок із клінічним перебігом захворювання. Виявлені високі рівні депресії і тривожності хворих. На емоційний стан більшою мірою впливають тривалість захворювання й атак,

Выводы

1. Проведенный анализ группы больных, нуждающихся в профилактическом лечении мигрени, позволил охарактеризовать особенности клинического течения (большая частота приступов в месяц), психоэмоциональной сферы (высокий уровень депрессии, реактивной и личностной тревожности) и формирования качеств личности (повышение средних значений, «пиков» по шкалам импульсивности, депрессии, психастении, эмоциональной лабильности и ипохондрии).

2. При проведении корреляционного анализа доказано, что на эмоционально-личностную сферу больных мигренью в основном оказывают влияние длительность заболевания и продолжительность приступа, в меньшей степени — частота атак. Значимой корреляции между степенью выраженности головной боли и уровнем депрессии или тревожности не установлено. Частота приступов мигрени была прямо взаимосвязана с длительностью заболевания.

3. Установлено, что при негативном (невротическом) наклоне профиля стандартизированного многофакторного метода исследования личности в 76,3 % случаев длительность заболевания мигренью составляла более 20 лет. Таким образом, при увеличении длительности болезни и тяжести симптомов происходит усугубление социальной адаптации и личностной напряженности в сторону невротизации.

причому зі збільшенням тривалості хвороби відбувається посилення соціальної дезадаптації у бік невротизації.

Ключові слова: мігрень, депресія, тривога.

D.D. Sotnikov

EMOTIONAL-PERSONAL FEATURES OF THE MIGRAINE SICK PATIENTS

The characterologic features of the person and psychoemotional conditions of migraine sick patients and their interrelation with a clinical disease course were described. The high levels of depression and anxiety of the patients were detected. The emotional condition is influenced in a greater degree by prescription of disease and duration of attacks, and the more the illness duration — the more we observe enforcing of social dysadaptation aside neurotisation.

Key words: migraine, depression, anxiety.

Поступила 07.10.10

УДК 612.015

В.И. Коростий*Харьковский национальный медицинский университет***ПРИНЦИПЫ ПСИХОТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
ПРИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Исследовали распространенность, синдромальную структуру и характер течения непсихотических психических расстройств у больных с психосоматическими расстройствами. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе у этих больных невротических реакций, тревожных и депрессивных синдромов. Патогенетично обосновано дифференцированное применение разных методов психотерапии.

Ключевые слова: *непсихотические психические расстройства, психосоматические расстройства, тревожные и депрессивные синдромы, психотерапия.*

Проблема непсихотических психических расстройств у больных с психосоматическими заболеваниями приобретает все большую актуальность, так как значительная часть этих пациентов требует коррекции эмоционального состояния, для чего наиболее эффективным способом является психотерапия [1–4].

Для решения актуальной задачи здравоохранения: сближения психиатрии с общемедицинской сетью и эффективного лечения психических расстройств у больных, не находящихся под наблюдением психиатрических учреждений, — особое значение имеют своевременная диагностика и лечение непсихотических психических расстройств у молодых больных с психосоматическими заболеваниями в связи с возможной существенной патогенетической ролью психических расстройств в возникновении и дальнейшем течении этих заболеваний [5–9].

Целью исследования была разработка принципов дифференцированной, патогенетически обоснованной психотерапии непсихотических психических расстройств при психосоматических заболеваниях у молодых лиц.

Материал и методы. В период с 2004 по 2009 год обследовано 956 молодых лиц с психосоматическими заболеваниями (528 больных с бронхиальной астмой, 299 — с язвенной болезнью, 129 — с артериальной гипертензией). Обследованные каждой нозологической группы были разделены на две клинические подгруппы: больные с непсихотическими психическими расстройствами

и без них. Пациенты без непсихотических психических расстройств составили группу сравнения. В контрольную группу вошли 100 здоровых лиц, сравнимых по полу и возрасту с клиническими группами.

Для решения поставленных задач использовали следующие методы:

- клиничко-анамнестический — специально разработанный «Анамнестический опросник больного с психосоматическим расстройством»;
- клиничко-психопатологический с использованием специально разработанной «Карты оценки психического состояния больного с психосоматическим расстройством», шкал для стандартизированной оценки выраженности депрессии Гамильтона и тревоги Гамильтона, больничной шкалы тревоги и депрессии (для первичного скрининга), шкалы самооценки тревоги и депрессии Цунга, шкалы Дерогатиса (SCL-90-R);
- экспериментально-психологический — тест ММПІ, цветовой тест Люшера, Торонтская шкала алекситимии, тест агрессивности Басса–Дарки, тест антиципационной состоятельности (прогностической компетентности) В.Д. Менделевича, методика оценки типов отношения к болезни, тест Плутчика–Келлермана–Конте (методика оценки преобладающих механизмов защиты);
- катанестический — катанестическое наблюдение в течение не менее 1 года.

Результаты и их обсуждение. При клиническом и психологическом обследовании у 87 % больных всех нозологических групп установлено сочетание в клинической кар-

© В.И. Коростий, 2010

тине заболевания соматических симптомов с психическими нарушениями — невротическими, невротическими и личностными расстройствами. Удельный вес невротических, связанных со стрессом расстройств составил 43,5 % (продолжительная депрессивная реакция, расстройство адаптации с преобладанием нарушения других эмоций, соматизированное, ипохондрическое, паническое и генерализованное тревожное расстройство), аффективных — 24,1 % (депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство), личностных — 19,7 % (зависимое, истерическое расстройство личности), органических — 12,7 % (органическое астеническое) расстройств.

Структура непсихотических психических расстройств у больных с психосоматическими заболеваниями в зависимости от ведущего психопатологического синдрома следующая: больные с осевым астеническим синдромом — 51,7 %, с преобладанием депрессивного синдрома — 32,5 %, с выраженным ипохондрическим синдромом — 15,8 % от числа больных с непсихотическими психическими расстройствами.

В клинической динамике заболевания были рассмотрены психосоматические реакции и «психосоматические циклы». Исследовали взаимосвязь состояний компенсации, декомпенсации, адаптации с наличием непсихотических психических расстройств. При наличии психических расстройств выявляется склонность к длительному течению, «срастанию» с личностью, нарушение социальной адаптации, что определяет отрицательное влияние на динамику и прогноз психосоматических расстройств у достоверно большего числа больных с непсихотическими психическими расстройствами, чем в группе сравнения. Таким образом, непсихотические психические расстройства, возникающие у больных с психосоматическими расстройствами, находятся в тесных патогенетических взаимосвязях с соматическими проявлениями болезни и оказывают влияние на течение и прогноз.

При сопоставлении динамики развития соматического заболевания и психических нарушений в различные периоды его течения установлено следующее. Возрастание тревоги и эмоциональной напряженности, усиление отрицательных эмоций, ипохондрические тенденции, развивающиеся в рамках тревожно-депрессивных нозогенных реакций, влияют на повышение психической

уязвимости. Кроме того, увеличивается число потенциально фрустрирующих ситуаций (ранее нейтральных).

Основной задачей психотерапии у больных с непсихотическими психическими расстройствами являлось разрешение актуальных психотравмирующих ситуаций, в группе сравнения — биопсихосоциальная коррекция, направленная на устранение факторов риска психосоматического заболевания.

Выделены клинические подгруппы по преобладанию ведущего патогенетического механизма развития психических нарушений: у больных с осевым астеническим синдромом преобладали соматически обусловленные психопатологические расстройства, у больных с преобладанием депрессивного синдрома — соматоформные расстройства с выраженными функционально обусловленными соматическими жалобами, у больных с выраженным ипохондрическим синдромом наблюдались клинические проявления невротического (психосоматического) развития личности. Психотерапевтические подходы дифференцировались по следующим принципам: выделены мишени психотерапии, такие как «личность: преморбид — психосоматическое развитие», «соматическая дисфункция: степень нарушения — ограничение возможностей», «невротические симптомы: актуальная психическая травма — внутриличностный конфликт».

Трудности в проведении психотерапии на начальном этапе были связаны с низкой мотивацией больных, устойчивой ориентацией на соматическое происхождение симптомов болезни. В дальнейшем на первый план выступает «разочаровывающая» степень эффективности психотерапии, коррелирующая с выраженностью алекситимических черт у пациента. В большинстве случаев даже при наличии у больного установки на коррекцию психического состояния развитие эффекта личностно-ориентированной психотерапии «запаздывает» по отношению к снижению со временем мотивации больного.

Уровень алекситимии у больных с психосоматическими заболеваниями составил в среднем 72,9 балла (в контрольной группе здоровых лиц — 59,3 балла), а у больных с отдельными психосоматическими заболеваниями составил: 73,1 балла — при бронхиальной астме, 72,6 балла — при артериальной гипертензии и 71,4 балла — при язвенной болезни.

Таким образом, необходимым условием достижения результата является длительное сохранение терапевтического контакта. Повышение эффективности психотерапии у пациентов с психосоматическими расстройствами предлагается осуществлять путем использования поэтапного вовлечения пациента в психотерапевтический процесс. Нами сформулированы принципы вовлечения больных с психосоматическими заболеваниями в психотерапевтический процесс: комплексность лечения, индивидуальность, скомбинированность, стадийность, этапность.

Комплексность лечения заключается в применении психотерапии в сочетании с базовым соматическим лечением и психофармакотерапией по показаниям.

Индивидуальность лечения предполагает разработку индивидуальной психотерапевтической программы с учетом нозологии заболевания, тяжести соматического состояния, наличия невротических расстройств, возраста и мотивации больных.

Комбинированность представляет собой использование различных видов и техник психотерапии, комбинируемых на различных этапах лечения.

Стадийность психотерапии. Психотерапевтические подходы дифференцированы в соответствии со стадией психосоматического заболевания.

Эффективность применения принципа этапности в психотерапии, %

Объем психотерапевтической помощи	Группа исследования с применением принципа этапности	В целом направленные на психотерапию
Только консультирование	26	43
Краткосрочная терапия	59	52
Долгосрочная терапия	15	5

Первая стадия психосоматического заболевания характеризуется психогенными факторами, личностными нарушениями, наличием сознательного психологического конфликта. В лечении ведущая роль принадлежит патогенетической психотерапии.

Вторая стадия сопровождается «порочными кругами» патологического психосоматического функционирования. Психотерапевтические усилия менее эффективны, чаще требуется медикаментозная коррекция.

Третья стадия — «органическая», когда преобладающими становятся соматические нарушения. Основным лечением является симптоматическая психотерапия, вклю-

чающая в себя коррекцию внутренней картины болезни, преимущественно медикаментозные средства.

Этапность психотерапии. Выделены три этапа психотерапевтического процесса, способствующие постепенному вовлечению психосоматического пациента в психотерапевтическую работу с сохранением контакта: первый — врачебные беседы, рациональная терапия осознаваемых конфликтов, формирование представлений о других психотерапевтических подходах; второй — кратковременная проблемно-ориентированная психотерапия, проведение которой позволяет в короткие сроки добиться осознанного пациентом эффекта лечения; третий — долговременная поддерживающая (суппортивная) психотерапия, личностно-ориентированная психотерапия.

Объективная оценка эффективности психотерапии представляет собой трудную задачу, особенно в случае комплексного лечения, что подтверждается малым числом доказательных исследований в этой области. Мы оценили влияние принципа этапности в психотерапии у больных с психосоматическими заболеваниями путем сравнения количества пациентов, которые получили различный объем психотерапевтической помощи, в группе исследования с применением принципа этапности и в целом у направленных на психотерапию (таблица).

Увеличение числа больных, которые не ограничились однократным посещением психотерапевта при применении принципа этапности, привело к еще более существенному возрастанию количества пациентов, включившихся в долгосрочную терапию.

Выводы

При проведении психотерапии у больных с психосоматическими заболеваниями целесообразно использовать принципы комплексности, индивидуальности, комбинированности, стадийности.

Применение принципа этапности вовлечения больных с психосоматическими заболеваниями в психотерапевтический про-

цесс способствует усилению «приверженности к психотерапии» пациентов, позво-

ляет повысить эффективность психотерапевтического лечения.

Список литературы

1. Марута Н. А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия) / Н. А. Марута // Український вісник психоневрології. — 2001. — Т. 9, вип. 4 (29). — С. 79–82.
2. Dysfunctional breathing and asthma / S. Davies, P. Jackson, L. Ramsay [et al.] // BMJ. — 2001. — V. 323. — P. 631.
3. Семке В. Я. Здоровье личности и психотерапия : руководство для врачей, психологов и педагогов / В. Я. Семке, А. В. Семке, М. М. Аксенов. — Томск–Кемерово : Изд-во КемГУ, 2002. — 404 с.
4. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care / M. Thomas, R. K. McKinley, E. Freeman, C. Foy // BMJ. — 2001. — V. 322. — P. 1098–1111.
5. Органне невроты: клинический подход к анализу проблемы / А. Б. Смулевич, С. И. Рапорт, А. Л. Сыркин [и др.] // Журн. невропатологии и психиатрии. — 2002. — № 1. — С. 15–21.
6. Бронхиальная астма с гипервентиляционными расстройствами и психогенной провокацией приступов / С. И. Овчаренко, Э. Н. Ищенко, М. Ю. Дробижев, О. В. Вишневецкая // Врач. — 2002. — № 11. — С. 6–8.
7. Михайлов Б. В. Проблема депрессий в общесоматической практике / Б. В. Михайлов // Междунар. мед. журнал. — 2003. — Т. 9, № 3. — С. 22–27.
8. Gorman J. M. Heart rate variability in depression and anxiety disorders / J. M. Gorman, R. P. Sloan // Am. Heart J. — 2000. — V. 140. — P. 77–83.
9. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. — М., 2003. — 432 с.

В.І. Коростій

ПРИНЦИПИ ПСИХОТЕРАПІЇ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ ІЗ ПСИХОСОМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Досліджували поширеність, синдромальну структуру і характер перебігу непсихотичних психічних розладів у хворих із психосоматичними розладами. Отримані результати свідчать про перевагу у цих хворих невротичних реакцій, тривожних і депресивних синдромів. Патогенетично обґрунтовано диференційоване застосування різних методів психотерапії.

Ключові слова: непсихотичні психічні розлади, психосоматичні розлади, тривожні і депресивні синдроми, психотерапія.

V.I. Korostiy

PRINCIPLES OF PSYCHOTHERAPY OF PSYCHIC DISORDERS IN PATIENTS WITH PSYCHOSOMATIC DISEASES

The explanation of prevalence, syndromological structure and type of current of depressive disorders were investigated at patients with psychosomatic diseases. The results indicate that among nonpsychotic psychic disorders at patients with psychosomatic diseases neurotic reactions, anxiety and depressive syndromes are prevailed. Founded different indications to application of psychotherapy in complexes treatment.

Key words: nonpsychotic psychic disorders, psychosomatic diseases, anxiety and depressive syndromes.

Поступила 10.09.10

ХІРУРГІЯ

УДК 616.14-007.64+616.14.002.1]-07-089

**В.В. Бойко, И.А. Тарабан, В.А. Прасол*, Е.В. Мишенина*,
И.С. Пуляева*, Е.А. Руденко***

Харьковский национальный медицинский университет

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

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И РАЦИОНАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТОМ

Представлены результаты диагностики и оперативного лечения 65 больных острым варикотромбофлебитом в возрасте от 28 до 75 лет, клинический класс С2–С6 (по Международной классификации СЕАР). Оптимальным методом инструментальной диагностики острого варикотромбофлебита мы считаем ультразвуковое ангиосканирование с цветовым картированием кровотока. Оно, по нашему мнению, должно быть «золотым стандартом» диагностики при подозрении на данное заболевание при выборе оптимальной тактики хирургического лечения. Операцией выбора у больных острым варикотромбофлебитом является комбинированное вмешательство на венах, которое обеспечит надежную профилактику венозного тромбоэмболизма, радикальное излечение от варикозной болезни при хорошем косметическом результате.

Ключевые слова: *хроническая венозная недостаточность, острый варикотромбофлебит, цветное дуплексное ангиосканирование, комбинированные операции на венах, венозный тромбоэмболизм.*

Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей — одно из наиболее распространенных заболеваний, с которым сталкиваются врачи различных специальностей. По данным разных авторов, 35–60 % трудоспособного населения развитых стран страдает хроническим заболеванием вен [1–5]. По данным шведских исследователей, 1,87–3,13 % от общего количества проживающих госпитализируется с явлениями острого тромбофлебита [1, 2]. Причинами хронической венозной недостаточности чаще всего является варикозная болезнь нижних конечностей. Последняя в большинстве случаев передается по наследству или возникает при наличии у пациентов факторов риска (соединительнотканная дисплазия, беременность, гормональные нарушения и прием гормональных препаратов, избыточная масса тела, тяжелые физические и длительные статические нагрузки). Одним

из грозных осложнений варикозной болезни является варикотромбофлебит [3].

Термином варикотромбофлебит обозначают патологический процесс возникновения тромботических масс в варикозно расширенных подкожных венах нижних конечностей. От того, насколько своевременно и правильно поставлен диагноз и выбрана адекватная тактика хирургического лечения, во многом зависит качество жизни пациента. Варикотромбофлебит обычно считают неопасным заболеванием, протекающим доброкачественно и редко приводящим к осложнениям. Однако тромботический процесс в подкожных венах может сопровождаться его распространением на глубокую венозную систему. Распространение тромбоза может происходить как в вертикальном направлении — через сафено-подплитеальное или сафено-фemorальное соустье, так и в горизонтальном — через пер-

© В.В. Бойко, И.А. Тарабан, В.А. Прасол и др., 2010

форантные вены с клапанной недостаточностью или возникает одновременно в любом венозном сегменте [4, 5]. Тромбоз глубоких вен отмечается примерно в 10 % всех случаев варикотромбофлебита. Учитывая тот факт, что в большинстве случаев тромбоз сосуда имеет неокклюзивный, флотирующий характер, реальная эмбологенная опасность встречается в 31,55 % наблюдений. Недаром F. Felsenreich определил острый тромбофлебит подкожных вен, частота которого составляет до 16 % случаев, как «инкубатор» смертельной тромбоэмболии легочной артерии [6, 7].

Большинство авторов в патогенезе варикотромбофлебита ведущую роль отводят замедлению кровотока в варикозных венах, гиперкоагуляции и изменению сосудистой стенки вены вследствие флебосклероза, которая теряет свой z-потенциал. При этом остается не вполне ясной роль вертикального рефлюкса крови по подкожным венам в генезе варикотромбофлебита. Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо получить количественную характеристику гемодинамических расстройств при этой патологии, что возможно лишь при дуплексном флебосканировании тромбированных и нетромбированных вен [1, 8].

При варикотромбофлебите наблюдается выраженная клиническая картина, проявляющаяся локальной гиперемией, отеком, болевым синдромом в области тромбированного сегмента, где пальпируется твердый, болезненный шнуристый тяж, не спадающий при пальпации в горизонтальном или приподнятом положении пораженной нижней конечности [5].

В настоящее время хирургическое лечение острого варикотромбофлебита зачастую направлено на предотвращение развития тромбоэмболии легочных артерий. У значительного числа больных даже после традиционных профилактических операций, заключающихся в приустьевой резекции и перевязке большой или малой подкожных

вен, отмечаются рецидивы заболевания и длительное местное воспаление оставшихся тромбированных вен с выраженным болевым синдромом [1, 4]. Это увеличивает сроки стационарного лечения, снижает двигательную активность, увеличивает период нетрудоспособности и ухудшает качество жизни пациентов. В дальнейшем больные нуждаются в повторной госпитализации для планового оперативного лечения, что увеличивает социально-экономические потери общества, снижает привычный уровень качества жизни пациента и задерживает процесс реабилитации. Последствия варикотромбофлебита нередко приводят к длительной и стойкой утрате трудоспособности вплоть до инвалидности пациентов [2].

Таким образом, цель работы — оценить возможности современной, точной и своевременной диагностики острого варикотромбофлебита нижних конечностей, а также определить стратегию и тактику хирургического лечения данного заболевания.

Материал и методы. Нами были проанализированы результаты комплексного обследования и лечения 65 больных с острым варикотромбофлебитом нижних конечностей на фоне венозной дисфункции классов С2–С6 (по Международной классификации СЕАР). Возраст больных — от 28 до 75 лет. Группу больных хронической венозной недостаточностью степени С2 составило 19 человек (29,2 %), степени С3 — 29 человек (44,6 %), группу больных хронической венозной недостаточностью степени С4 — 11 человек (16,8 %), степеней С5 и С6 — 4 (6,3 %) и 2 (3,1 %) человека соответственно (табл. 1).

В целях выявления истинных границ тромба и определения направления тромбообразования всем больным с острым варикотромбофлебитом помимо комплексного общеклинического обследования выполняли ультразвуковую доплерографию и цветное дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей. Методика цвето-

Таблица 1. Распределение больных по степени хронической венозной недостаточности

Степень ХВН	Клинические проявления	Кол-во больных	
		абс.	%
С2	Варикозно расширенные вены	19	29,2
С3	Отек	29	44,6
С4	Пигментация и/или венозная экзема; липодерматосклероз	11	16,8
С5	Кожные изменения, указанные выше, и зажившая язва	4	6,3
С6	Кожные изменения, указанные выше, и активная язва	2	3,1

вого дуплексного ангиосканирования заключалась в том, что в горизонтальном и вертикальном положении больного при разных функциональных состояниях мышечно-венозной помпы исследовали поверхностные, перфорантные и глубокие вены нижних конечностей, используя пробу Вальсальвы и мануальные компрессионные тесты. При этом определяли локализацию, структуру, протяженность тромбов, оценивали состояние клапанного аппарата вен и степень выраженности патологических вено-венозных рефлюксов [8]. При этом особое внимание обращали на сафено-фemorальные и сафено-поплитеальные соединения, а также на перфорантные вены как места перехода тромбов с поверхностных на глубокие вены. В завершении цветового дуплексного ангиосканирования выполняли картографию, дающую схематическое представление о топоанатомии поверхностной венозной сети в покое и расстройств кровотока в нижней конечности при работе мышечно-венозной помпы.

По нашим данным, при цветовом дуплексном ангиосканировании граница тромбоза находилась в проксимальном направлении в среднем на 12,5 см выше, в дистальном — на 7,8 см ниже уровня, определяемого клинически. Поскольку не представляется возможным установить скорость тромбообразования, которая может достигать 30 см в сутки, а в связи с этим и проводить динамическое наблюдение, именно цветовое дуплексное ангиосканирование в первую очередь позволяло определить срочность и объем хирургического вмешательства и адекватно решить вопросы хирургической тактики и стратегии.

Результаты и их обсуждение. На основании результатов цветового дуплексного ангиосканирования у больных с острым варикотромбофлебитом установлены показания для проведения экстренного или срочного (ургентного) оперативного вмешательства, что предусматривало прекращение последующего распространения тромботического процесса в венах для предупреждения тромбоэмболии легочной артерии, удаление пораженных сегментов поверхностных и перфорантных вен, с использованием технологий, обеспечивающих необходимую радикальность и достаточно высокий эстетический результат. При выборе тактики хирургического ведения учитывали локализацию тромба, его близость к сафено-фemorальному или сафено-поплитеа-

льному соустью, распространение его через перфоранты на вены голени или бедра, оценивали данные топографической и функциональной картографии, а также выраженность перифокального воспаления и общее состояние больного.

Главные стратегические задачи оперативного лечения решались в первые сутки путем:

- кроссэктомии и тромбэктомии;
- открытой субфасциальной резекции или экстирпации несостоятельных и тромбированных перфорантов на бедре и голени;
- SEPS;
- перевязки большой или малой подкожной вены.

Мы придерживаемся мнения, что давность заболевания не играет определяющей роли в решении главной задачи, так как миграция тромботических масс возможна через любые сроки от начала тромбофлебита. Показания к операции определяли с учетом главным образом близости и распространения тромботических масс в сторону несостоятельных перфорантных вен, а также к сафено-фemorальному и сафено-поплитеальному соустьям. При этом наблюдался не только восходящий характер процесса, но и нисходящий. После выполнения главных задач по профилактике венозного тромбоэмболизма решали тактические задачи: с одной стороны, действия в отношении тромбированных вен, с другой — обеспечение радикальности операции при варикозной болезни и исключение рецидива заболевания. При этом основополагающими моментами являлись наличие выраженного паравазального инфильтрата на голени и сроки от момента возникновения тромбоза.

Для лечения больных с острым варикотромбофлебитом нами применялись в основном комбинированные операции на венах. Чаще всего это была кроссэктомия в сочетании со стволовой флебэктомией и вмешательством на перфорантных венах нижней конечности (у 59 %). В 10 % случаев комбинированную операцию завершали диссекцией перфорантных вен. При восходящем характере процесса операция включала кроссэктомию в сочетании с сафенэктомией на бедренном сегменте, что было выполнено у 23 % больных. У 3 соматически тяжелых больных было принято решение перевязать большую подкожную вену, чтобы исключить риск развития тромбоза бедренной вены и последующих тромбоэмболических осложнений (табл. 2).

Таблиця 2. Вид и количество операций у больных острым варикотромбофлебитом

Вид операции	Кол-во больных	
	абс.	%
Кроссэктомия + флебэктомия	15	23
Кроссэктомия + флебэктомия + открытая резекция перфоранта на бедре	5	7
Кроссэктомия + флебэктомия + открытая резекция перфоранта на голени	34	52
Флебэктомия + SEPS	6	10
Кроссэктомия	2	3
Перевязка большой подкожной вены	3	5

Послеоперационный период вели активно. После завершения оперативного вмешательства по поводу острого варикотромбофлебита мы обеспечивали раннюю (не позднее чем через 8–10 часов) активизацию всех больных для профилактики тромбоза глубоких вен. Больным с высокой степенью риска развития послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений и при simultанном тромбозе глубоких вен после хирургического вмешательства считали целесообразным проведение антикоагулянтной терапии до полного восстановления физической активности пациента. Осложнений, влияющих на течение послеоперационного периода, не наблюдали. Продолжительность пребывания в стационаре после операции составила 8,7 койкодня. При наблюдении в течение 2 лет результаты комбинированных оперативных вмешательств оценили как положительные, рецидивы ва-

рикотромбофлебита и острого варикотромбофлебита не зарегистрированы.

Выводы

1. Острый варикотромбофлебит является распространенным острым сосудистым заболеванием, одним из главных, наиболее частых и опасных осложнений варикотромбофлебита вен нижних конечностей. Встречаясь у 30–60 % больных с варикотромбофлебитом, он довольно часто распространяется на глубокие вены, представляя реальную эмбологенную опасность.

2. Цветовое дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей является обязательным методом исследования у пациентов с острым варикотромбофлебитом при выборе хирургической тактики.

3. Методом выбора хирургического лечения острого варикотромбофлебита у больных варикотромбофлебитом являются радикальные комбинированные операции.

Список литературы

1. Кириенко А. И. Острый варикотромбофлебит: диагностика, основные принципы лечения и профилактики / А. И. Кириенко, И. А. Золотухин // МРЖ. — 2007. — № 7. — С. 600–604.
2. Основные принципы лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей, осложненной трофическими язвами голени // Н. Г. Аскеров, А. М. Светухин, Ю. А. Амирасланов [и др.] // Раны и раневая инфекция: VI Всерос. конф. с междунар. участием: материалы конф. — М., 2003. — С. 152–160.
3. Marusiak J. Chronic venous insufficiency and options for modern surgical treatment within the superficial system / J. Marusiak // Rozhl. Chir. — 2010. — № 89 (1). — P. 73–92.
4. Bergan J. J. Chronic venous disease / J. J. Bergan, G. W. Schmid-Schonbein, P. D. Corelidge Smith // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 355. — P. 488–498.
5. Diagnostic imaging of venous disease / K. Krüger, J. Wildberger, P. Haage, P. Landwehr // Radiologe Review. German. — 2008. — № 48 (10). — P. 90–92.
6. Котельников Л. С. Непосредственные результаты хирургического лечения острого тромбоза подкожных вен нижних конечностей / Л. С. Котельников, А. И. Кечеруков, В. Н. Горбачев // IX Всероссийский съезд хирургов, 20–22 сент. 2006 г., Волгоград. — Волгоград, 2006. — С. 288.
7. Лечение острого варикотромбофлебита нижних конечностей / А. М. Шулуток, Н. В. Антропова, Ю. А. Крылов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2006. — № 2. — С. 322–324.
8. Sobreira M. L. Correlation between the intensity of venous reflux in the saphenofemoral junction and morphological changes of the great saphenous vein by duplex scanning in patients with primary varicosis / M. L. Sobreira // Int. Angiol. — 2010. — № 29 (4). — P. 323–330.

В.В. Бойко, І.А. Тарабан, В.О. Прасол, К.В. Мішеніна, І.С. Пуляєва, К.О. Руденко
ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ І РАЦІОНАЛЬНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
З ГОСТРИМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБІТОМ

Представлено результати діагностики та оперативного лікування 65 хворих на гострий варикотромбофлебіт у віці від 28 до 75 років, клінічний клас С2–С6 (за Міжнародною класифікацією CEAP). Оптимальним методом інструментальної діагностики гострого варикотромбофлебіту ми вважаємо ультразвукове ангіосканування з колірним картуванням кровотоку. Воно, на нашу думку, має бути обов'язково проведено всім хворим з підозрою на дане захворювання для вибору оптимальної тактики хірургічного лікування. Операцією вибору у хворих на гострий варикотромбофлебіт є комбіноване втручання на венах, яке забезпечить надійну профілактику венозного тромбоемболізму, радикальне лікування від варикозної хвороби при гарному косметичному результаті.

Ключові слова: *хронічна венозна недостатність, гострий варикотромбофлебіт, колірне дуплексне ангіосканування, комбіновані операції на венах, венозний тромбоемболізм.*

V.V. Boyko, I.A. Taraban, V.A. Prasol, E.V. Mishenina, I.S. Pulyaeva, E.A. Rudenko
PRINCIPLES OF DIAGNOSTIC AND RATIONAL SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS
WITH ACUTE VARICOSE THROMBOPHLEBITIS

The results of diagnosis and surgical treatment of 65 patients aged from 28 to 75 years with acute varicose thrombophlebitis, clinical class C2–C6 (CEAP International Classification) are presented. We consider ultrasound angioscanning with color flow mapping being the optimum method of acute varicose thrombophlebitis instrumental diagnosis. In our opinion it must be performed in all patients suspected of having this disease to select the optimum surgical treatment. Operation of choice in acute varicose thrombophlebitis patients is a combined vein intervention that provides reliable prevention of venous thromboembolism, definitive therapy of varicose disease with a good cosmetic result.

Key words: *chronic venous insufficiency, acute varicose thrombophlebitis, color duplex angioscanning, combined operations on veins, venous thromboembolism.*

Поступила 08.09.10

УДК 617.58-002.44-08-089

И.В. Гусак, Аль Ганем Ибрагим, А.Н. Шевченко**

*ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков
Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Проанализированы результаты лечения 84 больных с обширными трофическими язвами голени с проявлениями микробной экземы. Показано, что подключение антимикотических препаратов к комплексному лечению трофических язв нижних конечностей является целесообразным.

Ключевые слова: трофические язвы, хроническая венозная недостаточность, микозы, грибы.

Трофические язвы нижних конечностей ухудшают качество жизни пациентов. Они характеризуются малой тенденцией к заживлению и длительным рецидивирующим течением, приводящим к стойкой инвалидизации больных [1, 2].

Трофические язвы нижних конечностей являются следствием различных заболеваний, нарушающих локальную микрососудистую систему [3], и чаще всего встречаются у пациентов, страдающих хронической венозной недостаточностью [4, 5].

Из года в год в мире растет количество пациентов с венозной патологией, причем отмечается омоложение контингента больных [6, 7]. По данным медицинской статистики, венозными трофическими язвами страдают от 2 до 5 % взрослого населения высокоразвитых стран мира. В настоящее время 35 % трудоспособного населения, более 50 % пенсионеров Европы имеют венозную патологию. Болезни вен обнаруживаются у 1 % мужчин и 4,5 % женщин.

Венозная трофическая язва проявляется формированием на коже участка гиперпигментации, возникновение которой связано с депозицией в дерме пигмента гемосидерина. Спустя некоторое время в центре пигментированного участка возникает уплотненный участок кожи, который приобретает белесоватый, лаковый вид, напоминающий натек парафина. Развивается так называемая белая атрофия кожи, что рассматривается как предъязвенное состояние с последующим возникновением язвенного

дефекта [8]. Образованию трофических язв способствуют не только трофические изменения тканей, но и присоединяющаяся бактериальная инфекция.

Под воздействием раневого отделяемого кожа вокруг венозной трофической язвы мацерируется, поэтому частым спутником хронических венозных язв становится микробная экзема, которая располагается как вблизи трофической язвы, так и на участках гиперпигментированной и склерозированной кожи. Микробная экзема развивается вследствие сенсibilизации к продуктам токсического метаболизма в пораженных тканях и продуктам обмена патогенной флоры [9].

Сложность антибактериальной терапии трофических язв заключается в том, что наряду с бактериальной инфекцией содружественной флорой язв являются грибы, роль которых в течении раневого процесса зачастую недооценивается. Отмечено, что в раневом отделяемом трофических язв нередко определяются грибы рода *Candida*, а на дистальных участках стоп имеются микотические поражения кожи, что может являться одной из причин хронического течения трофических язв [10].

Микозы — достаточно распространенная группа инфекций, вызванных разнообразием видов как патогенных, так и условно-патогенных грибов. К развитию грибковых заболеваний кожи предрасполагают заболевания сосудов и периферической нервной системы, что встречается у больных с веноз-

© И.В. Гусак, Аль Ганем Ибрагим, А.Н. Шевченко, 2010

ными трофическими язвами, сопровождающиеся нарушениями кровообращения и обменных процессов в коже, результатом которых является нарушение ее структуры и снижение резистентности по отношению к грибковой инфекции [9, 10].

Высокая микробная и микотическая обсемененность трофической язвы и окружающих ее тканей создает опасность как сенсбилизации кожи с развитием экзематозного процесса, так и гнойных осложнений, делающих невозможным хирургическое вмешательство и приводящих к нагноению послеоперационной раны.

Однако подбор адекватного лечения трофических язв остается актуальной проблемой современной хирургии. Медицинские технологии развиваются высокими темпами. На фоне неудовлетворительных результатов лечения, социально значимой патологии нерешенными остаются вопросы определения объема консервативного лечения у данной категории больных.

Несмотря на то что не всегда удается высеять грибковой агент, на наш взгляд, подключение антигрибковой терапии к комплексному лечению трофических язв является целесообразным.

В связи со сказанным целью настоящего исследования явилось изучение особенностей комплексного подхода к лечению трофических язв нижних конечностей.

Материал и методы. За 2007–2009 год в отделении хирургических инфекций ИОНХ АМНУ под наблюдением находились 84 больных с обширными трофическими язвами голени с проявлениями микробной экземы: 53 (63 %) женщины и 31 (37 %) мужчина — в возрасте от 48 до 77 лет. Трофические язвы локализовались преимущественно на внутренней поверхности нижней трети голени. Длительность хронической венозной недостаточности составляла от 6 мес до 20 лет, длительность существования трофических язв — от 1 до 10 лет.

В зависимости от этиопатогенеза нарушений венозной гемодинамики и механизмов развития стойкой хронической венозной недостаточности у 62 больных была диагностирована варикозная болезнь, а у 22 — посттромбофлебитическая болезнь. У 54 (64,5 %) больных площадь язвенно-некротического поражения кожи голеней составила 60–100 см², у 30 (35,5 %) — 100–300 см².

У большинства больных язвенный дефект был окружен плотными каллезными краями. Явления склероза и индурации рас-

пространялись от стопы до верхней трети голени у 47 (56 %) больных. В результате длительно существующих отеков объем конечности был увеличен у 20 (23,8 %) больных. Клинические проявления экземы колебались от слабо выраженных локализованных до распространенных. Площадь экзематозного поражения кожи варьировала от 2 см по периметру язв до циркулярных поражений голени.

Больные были разделены на две группы. Пациенты 1-й (основной) группы получали комплексную базисную терапию с применением современных антимикотических препаратов перорально и местно, а также с включением локального сверхвысокочастотного (СВЧ) облучения частотой 0,915 ГГц, пациенты 2-й (контрольной) группы — традиционную базисную терапию. Всем больным выполнено бактериологическое исследование раневого отделяемого в целях выявления чувствительности к антибактериальным препаратам. Для диагностики онихомикоза использовали микроскопию, посев.

В качестве базисной, патогенетической терапии трофических язв с явлениями экземы, дерматита использовали антигистаминные препараты (супрастин, тавегил, кларитин), дезагреганты (трентал, латрен), поливитамины (витрум, нейровитан, супрадин), нестероидные противовоспалительные препараты (мовалис, династат), низкомолекулярные гепарины (клексан, фрагмин), венотоники (детралекс, вазокет), проводили местное лечение, которое заключалось в наложении повязок с баноцином, куриозином, Nu-Gel, кроме того, применяли стандартные повязки фирмы Джонсон (инадин, актисорб-плюс, тиелле). В качестве стимуляторов репаративных процессов применяли биогенные стимуляторы (солкосерил, актовегин), антибактериальную терапию проводили с учетом чувствительности выделенной микрофлоры. Больные основной группы наряду с базисной терапией получали флуконазол по 200 мг в сутки, а при выявлении *Candida* — 400 мг в сутки, при клинических проявлениях микоза назначали ламизил и тербинокс по 250 мг 1 раз в сутки с местным использованием ламизила 1 % в виде спрея вплоть до оперативного лечения. Итогом проводимого комплексного лечения явились кожная пластика и радикальные хирургические вмешательства на венах с последующей противорецидивной антимикотической терапией в течение 7–10 дней.

Эффективность проводимой консервативной предоперационной подготовки оценивали на основании общего самочувствия больного, уровня бактериального загрязнения, очищения раневой поверхности от некротических тканей, появления грануляций, планиметрического контроля размеров язвы.

Результаты и их обсуждение. Посев из ран выявил: *Staphylococcus aureus* — у 25 (30 %) больных, *Staphylococcus epidermidis* — у 15 (17 %), *Pseudomonas aeruginosa* — у 12 (15 %). У 32 (38 %) пациентов посев роста не дал. У 31 (36,9 %) из 84 больных при микроскопии из язвенных дефектов обнаружены грибы при отрицательном культуральном исследовании, у 10 (12 %) наличие грибов подтверждено при микроскопии и культурально, а у 8 (9,5 %) — только культурально. Клинические признаки микоза ногтевых пластинок и/или гладкой кожи стоп имелись у 53 больных. У 35 (41,6 %) пациентов несмотря на наличие клинических проявлений микоза ни микроскопическое, ни культуральное исследование не дало положительного результата. Грибы *Trichophyton rubrum* выявлены у 25 (29,7 %) больных, грибы рода *Candida* — у 20 (23,8 %), у 4 (4,7 %) была смешанная грибково-дрожжевая инфекция. У 9 (10,7 %) больных и в соскобах кожи вокруг трофических язв были выделены грибы рода *Candida*.

Подключение противогрибковой терапии и локального облучения СВЧ-волнами к комплексному лечению трофических язв приводило к улучшению общего самочувствия, активизировало регресс патологических проявлений экземы и трофических изменений. Была отмечена положительная динамика язвенного дефекта, выраженная в уменьшении воспаления в очаге поражения и активации процессов регенерации, что опосредованно сказывалось на оздоров-

лении кожных покровов как вокруг язв, так и самой язвы.

К окончанию лечения в контрольной группе больных уменьшилась общая площадь язвенных дефектов с клиническим уменьшением выраженности кожных симптомов (гиперемия, отечность, мокнутие и др.). В отдельных случаях наблюдалось сохранение незначительной инфильтрации, сухости, шелушения, пестроты кожных покровов с сохранением у части больных зуда.

Результаты микробиологического исследования раневого отделяемого у больных основной группы показали, что к концу исследования в большинстве случаев (88,3 %) удалось достичь полной эрадикации микрофлоры. Кроме того, отмечено повышение чувствительности ее к антибиотикам на фоне снижения патогенности микрофлоры, тогда как в контрольной группе в процессе лечения особых изменений чувствительности микрофлоры не выявлено.

Таким образом, грибковая инфекция в ассоциации с бактериальными патогенами встречается в среднем у 49 (58,3 %) больных с осложненным течением трофических язв венозного генеза, что требует дополнительного применения противогрибковых препаратов.

Включение в комплекс лечения трофических венозных язв локального облучения СВЧ-волнами приводит к купированию воспалительной реакции и активизации репаративных процессов в язвенном дефекте за счет локального улучшения микроциркуляции, улучшения потребления тканями кислорода, стабилизации лимфатического оттока и действия на микробный пейзаж трофических язв (снижение патогенности и резистентности микрофлоры), что позволяет в кратчайшие сроки подготовить больных к кожной пластике или операциям на венах нижних конечностей и улучшить результаты лечения.

Список литературы

1. *Arseculeratne M.* Sensory testing in patients with chronic venous leg ulcers / M. Arseculeratne, G. Cherry // *Nurs. Times*. — 2003. — Aug. 5–11. — V. 99 (31). — P. 55–56.
2. *Bianchi J.* Pulse oximetry vascular assessment in patients with leg ulcers / J. Bianchi, S. Douglas // *Br. J. Community Nursing*. — 2002. — № 7 (9 Suppl.). — P. 22–28.
3. *Douglas V.* Living with a chronic leg ulcer: an insight into patients' experiences and feelings / V. Douglas // *J. of Wound Care*. — 2001. — V. 10 (9). — P. 355–360.
4. *Флебология : руководство для врачей* / [Савельев В. С., Гологорский В. А., Кириенко А. И., и др.]; под ред. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — 664 с.
5. *Moffatt C. J.* Epidemiology and health services research. Implementation of a leg ulcer strategy / C. J. Moffatt, P. J. Franks // *J. of Dermatology*. — 2004. — V. 151 (4). — P. 857–867.
6. *Фитцпатрик Д. Е.* Секреты дерматологии / Д. Е. Фитцпатрик, Д. Л. Эллинг. — М., СПб., 1999. — 512 с.

7. Бауэрзакс Ж. Патофизиология хронической венозной недостаточности / Ж. Бауэрзакс, И. Флеминг, Р. Буссе // Флебологическая. — 1998. — № 7. — С. 1–7.

8. Гришин И. Н. Варикоз и варикозная болезнь нижних конечностей / И. Н. Гришин, И. С. Подгайский, И. С. Старосветская. — Минск : Вышэйшая школа, 2005. — 253 с.

9. Степанова Ж. В. Грибковые заболевания / Ж. В. Степанова // Consilium Medicum. — 1999. — № 4. — Р. 168–171.

10. Кубанова А. А. Руководство по практической микологии / А. А. Кубанова, Н. С. Потекаев, Н. Н. Потекаев. — М., 2001. — 144 с.

I.V. Gusak, Аль Ганем Ібрагім, О.М. Шевченко

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

Проаналізовано результати лікування 84 хворих з великими трофічними виразками гомілки з проявами мікробної екземи. Показано, що підключення антимікотичних препаратів до комплексного лікування трофічних виразок нижніх кінцівок є доцільним.

Ключові слова: трофічні виразки, хронічна венозна недостатність, мікози, гриби.

I.V. Gusak, Ibrahim Al Ghanem, A.N. Shevchenko

FEATURES AN INTEGRATED APPROACH TO THE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS OF THE LOWER EXTREMITIES

The results of treating of 84 patients with extensive trophic ulcers of the lower leg with the manifestations of microbial eczema were analyzed. It is shown, that connecting of the antifungal drugs in treatment of trophic ulcers of the lower extremities is appropriate.

Key words: trophic ulcers, chronic venous insufficiency, mycosis, fungi.

Поступила 31.05.10

УДК 616.366–003.7+616.381]-007.272–089

В.В. Бойко, А.О. Кулик, А.Д. Вовк, В.І. Шевченко

Харківський національний медичний університет

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИРАЖЕНОСТІ СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ З ЛАПАРОТОМІЯМИ В АНАМНЕЗІ ПРИ ВИБОРІ ВАРІАНТУ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Вивчені результати холецистектомій у 50 хворих групи порівняння зі спайковою хворобою очеревини, встановлені провідні ознаки ймовірного спайкового процесу та проаналізована їх інформативність у 36 хворих основної групи, що дало можливість визначити хірургічну тактику та прогнозувати найбільш сприятливий варіант холецистектомії у хворих з жовчнокам'яною хворобою в поєднанні зі спайковою хворобою очеревини.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, спайкова хвороба очеревини, варіант холецистектомії.

За даними Всесвітнього конгресу гастроентерологів, близько 10 % населення страждає на жовчнокам'яну хворобу, а кількість хворих зростає за кожне десятиліття приблизно у 2 рази. Поряд зі збільшенням частоти холелетіазу в цілому відмічається і збільшення його ускладнених форм, що виводить жовчнокам'яну хворобу у ранг найважливішої медичної та соціальної проблеми [1–4].

Класичним методом оперативного лікування є традиційна холецистектомія з широкого лапаротомного доступу, довжина розрізу передньої черевної стінки при якій, як правило, складає 15–20 см. Переваги — широкий огляд оперативного поля, вільні дії хірургів під час виконання будь-яких маніпуляцій. Недоліками доступу вважаються: значне пошкодження тканин, виражений больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді, великий термін госпіталізації, довготривала соціально-медична реабілітація. При наявності вісцеропарієтальних спайок холецистектомія з широкого лапаротомного доступу небезпечна пошкодженням стінки підпаяних порожнистих органів, що спостерігається у 30–35 % хворих і в подальшому призводить до нових, більш щільних та інтимних зрощень [2, 5–9].

Новою віхою в хірургії жовчнокам'яної хвороби стала розробка і впровадження в практику лапароскопічної холецистектомії. В даний час 75–85 % холецистектомій

виконуються цим способом. Зі збільшенням кількості лапароскопічних холецистектомій збільшилась і кількість ускладнень. За даними [1, 10–14], вони складають від 1,5 до 25,6 % і значно перевищують кількість ускладнень при відкритому методі операції. Лапаротомії в анамнезі вважаються серйозною перепоною для виконання ендохірургічних операцій на органах черевної порожнини. Основна проблема лапароскопічної холецистектомії за умов спайкової хвороби виникає вже на початковому етапі операції: введення голки Вереша і першого троакара. При сліпому введенні в черевну порожнину будь-якого інструмента є ймовірність пошкодження внутрішніх органів, яка різко збільшується у хворих з поширеним спайковим процесом у черевній порожнині [4, 6, 7, 15, 16].

Поряд з лапароскопічною холецистектомією успішно використовується відкрите втручання — мінілапаротомна холецистектомія. Доступ є малоінвазивним, який дозволяє досягти належного косметичного ефекту і значно зменшує термін післяопераційної реабілітації. Частота ускладнень при холецистектомії з мінідоступу не перевищує 2,7–5,6 %, летальність не більше 0,14–0,70 %, а потреба в конверсії коливається в межах 0,3–2,9 % операцій [3, 13, 17–20]. Вважається перспективним виконання мінілапаротомної холецистектомії у хворих з вираженим спайковим процесом [2, 3, 5, 9, 11, 17].

© В.В. Бойко, А.О. Кулик, А.Д. Вовк, В.І. Шевченко, 2011

Основною проблемою у раніше прооперованих хворих при необхідності виконання холецистектомії є правильне прогнозування поширеності спайкового процесу в черевній порожнині та використання адекватного її варіанту [9, 10, 13, 14, 19].

Мета дослідження — оптимізація хірургічної тактики та лікування хворих з жовчнокам'яною хворобою у поєднанні зі спайковою хворобою очеревини.

Матеріал і методи. Проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 86 хворих з жовчнокам'яною хворобою в поєднанні зі спайковою хворобою очеревини в спеціалізованому відділенні ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України», спеціалізованому відділенні малоінвазивної хірургії Харківської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.О. Мещанінова та хірургічному відділенні Обласного спеціалізованого диспансеру радіаційного захисту населення.

П'ятдесят хворих з жовчнокам'яною хворобою в поєднанні зі спайковою хворобою очеревини групи порівняння обстежували для визначення гостроти та стадійності жовчнокам'яної хвороби без урахування вираженості спайкового процесу. Підхід до вибору варіанту холецистектомії базувався на суб'єктивній оцінці оперуючого хірурга по визначенню поширеності спайкового процесу без застосування додаткових методів обстеження.

У 36 хворих основної групи був застосований розроблений нами підхід до діагностики та лікування. Запропоновані діагностичні заходи передбачали визначення на доопераційному етапі критеріїв оцінки вираженості спайкового процесу, в тому числі з використанням розробленого способу прогнозування поширеності спайкового процесу за визначенням спадково детермінованої схильності до спайкоутворення [21].

Хірургічна тактика ґрунтувалась на розробленому алгоритмі вибору варіанту холецистектомії в залежності від прогнозованої вираженості спайкового процесу, що відмічалось у зміні пріоритету оперативного лікування хворих з жовчнокам'яною хворобою в поєднанні зі спайковою хворобою очеревини в бік мініінвазивних операцій.

Результати та їх обговорення. Нами отримані такі результати хірургічного лікування хворих з жовчнокам'яною хворобою в поєднанні зі спайковою хворобою очеревини у групі порівняння. Традиційний ши-

рокий оперативний доступ характеризувався довготривалими оперативними втручаннями, що склало в середньому $(56,4 \pm 5,2)$ хв, і великою кількістю інтра- та післяопераційних ускладнень — 56 %. Середній ліжкодень становив 9,4 дня. Використання лапароскопічної технології холецистектомії носило спорадичний характер і супроводжувалось пошкодженням судин черевної стінки, сальника, брижі, порожнистих органів, що вимагало у 8 випадках переходу на лапаротомію. Можливості мінілапаротомної холецистектомії у даної групи пацієнтів були недооцінені.

У 36 хворих основної групи для визначення ступеня вираженості спайкового процесу використовувалися прогностичні критерії: кількість перенесених операцій, наявність та вираженість абдомінального болювого, диспептичного, астеничного синдромів, локалізація, довжина, кількість післяопераційних рубців черевної стінки, рентгенконтрастні, ультрасонографічні дані обстеження шлунково-кишкового тракту, колоноскопія, визначення активності N-ацетилтрансферази.

Був проведений порівняльний аналіз інформативності обраних критеріїв та співставлення їх з субопераційною оцінкою наявного спайкового процесу в черевній порожнині.

Отримані результати у визначенні поширеності спайкового процесу доопераційно свідчать про найбільшу прогностичну цінність двох критеріїв — визначення активності N-ацетилтрансферази та непрямих ознак спайкового процесу за даними ультрасонографії з точністю 84 та 88 % відповідно. Хворі, у яких активність N-ацетилтрансферази була в межах до 37,0 %, вираженість спайкового процесу була низькою, в межах від 37,0 до 62,0 % — середньою, а показники більш ніж 62,0 % свідчили про виражений спайковий процес.

В результаті впровадження алгоритмів діагностичного пошуку та хірургічної тактики і лікування у хворих з жовчнокам'яною хворобою у поєднанні зі спайковою хворобою очеревини розроблено табличний алгоритм вибору варіанту холецистектомії з урахуванням ступеня вираженості спайкового процесу, гостроти та стадійності жовчнокам'яної хвороби.

Завдяки правильній доопераційній оцінці поширеності спайкового процесу відбулася переорієнтація варіантів холецистектомії з широкого доступу на мінілапаро-

томію, навіть у хворих з діагнозом жовчнокам'яна хвороба II–III ступеня та вираженим спайковим процесом (у 60,7 %). З удосконаленням вибору точки введення першого троакара в атипичних місцях за даними УЗД вдалося розширити показання до використання лапароскопічних методик холецистектомії (у 37,5 %). Операцією вибору при необхідності виконання конверсії визнано мінілапаротомії (у 1,8 %).

Таким чином, упроваджений індивідуалізований підхід до прогнозування вираженості спайкового процесу при виборі варіанту холецистектомії у хворих зі спайковою хворобою очеревини в основній групі дозволив зменшити кількість інтра- та післяопераційних ускладнень до 10,8 %, середній ліжкодень — до 7,2 дня.

Проаналізувавши віддалені результати, ми встановили, що очевидна ефективність запропонованих методик оперативного лікування полягає у відсутності випадків повторних операцій з приводу ускладнень спайкової хвороби.

Проаналізувавши віддалені результати, ми встановили, що очевидна ефективність запропонованих методик оперативного лікування полягає у відсутності випадків повторних операцій з приводу ускладнень спайкової хвороби.

Список літератури

1. Гальперин Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшев. — М. : Видар, 2006. — 559 с.
2. Гострий холецистит / [Русин В. І., Переста Ю. Ю., Русин А. В., Шніцер Р. І.]. — Ужгород : Вета-Закарпаття, 2001. — 248 с.
3. Желчнокаменная болезнь / [Дадавани С. А., Ветшев П. С., Шулуток А. М., Прудков М. И.]. — М. : Видар, 2000. — 144 с.
4. Functional impairment of the abdominal wall following laparoscopic and open cholecystectomy / V. Balogh, A. Zauner-Dung, P. Nicolakis [et al.] // Surg. Endosc. — 2002. — V. 16, № 3. — P. 481–486.
5. Шпаченко Ф. А. Влияние различных методов холецистэктомии на качество жизни оперированных больных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф. А. Шпаченко. — М., 2002. — 117 с.
6. Ермолов А. С. Хирургия желчнокаменной болезни: от пройденного к настоящему / А. С. Ермолов, А. В. Упырев, П. А. Иванов // Хирургия. — 2004. — № 5. — С. 4–9.
7. Качество жизни больных после различных способов холецистэктомии / П. С. Ветшев, К. Е. Чилингариди, Л. И. Ипполитов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 72–79.
8. Преимущества и недостатки различных способов холецистэктомии / С. Р. Добровольский, И. В. Богопольский, И. В. Нагай [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 7. — С. 34–39.
9. Тимошин А. Д. Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии / А. Д. Тимошин, А. Л. Шестаков, А. В. Юрасов. — М. : Триада, 2003. — 216 с.
10. Мишин В. Ю. Ближайшие и отдаленные результаты лапароскопической холецистэктомии / В. Ю. Мишин, Д. Р. Бабаев // Современные технологии в абдоминальной хирургии. — М. : РНЦХ РАМН, 2001. — С. 44–46.
11. Прудков М. И. Минилапаротомия с элементами открытой лапароскопии в хирургическом лечении калькулезного холецистита / М. И. Прудков, А. Г. Бебуришвили, А. М. Шулуток // Эндоскопическая хирургия. — 1996. — № 2. — С. 12–16.
12. Характер изменения осложнений хирургического лечения калькулезного холецистита в результате внедрения в практику малоинвазивных методик / А. М. Шулуток, А. М. Данилов, М. Т. Лазик [и др.] // Актуальные проблемы современной хирургии : сб. науч. трудов. — Волгоград, 2001. — С. 22–27.
13. Calvert N. W. Laparoscopic cholecystectomy: a good by? A cost comparison with small-incision (mini) cholecystectomy / N. W. Calvert, G. P. Troy, A. G. Johnson // Eur. J. Surg. — 2000. — V. 166, № 10. — P. 782–786.
14. How, when, and why bile duct injury occurs. A comparison between open and laparoscopic cholecystectomy / E. M. Targarona, C. Marco, C. Balague [et al.] // Surg. Endoscopy. — 1998. — № 4. — P. 322–326.
15. Бебуришвили А. Г. Малоинвазивные операции при деструктивном холецистите / А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбини, Р. В. Земцов // Эндоскопическая хирургия. — 1998. — № 4. — С. 14–17.
16. Лапароскопические технологии и их интеграция в билиарную хирургию / [Малоштан А. В., Бойко В. В., Тищенко А. М., Криворучко И. А.]. — Харьков : СИМ, 2005. — 367 с.
17. Возможности минилапаротомии с элементами «открытой» лапароскопии в хирургическом лечении холецистохоледохолитиаза / А. М. Шулуток, А. И. Данилов, М. О. Чантурия [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2000. — № 1. — С. 19–24.
18. Ермаков Е. А. Миниинвазивные методы лечения желчнокаменной болезни, осложненной нарушением проходимости желчных протоков / Е. А. Ермаков, А. Н. Лищенко // Хирургия. — 2003. — № 6. — С. 68–74.
19. Холецистэктомия из минилапаротомного доступа. Проспективный анализ 10-летней работы / А. А. Шалимов, В. М. Копчак, А. И. Дронов [и др.] // Клиническая хирургия. — 2001. — № 5. — С. 12–15.

20. Отдаленные результаты хирургического лечения холецистохоледохолитиаза / А. М. Шулутко, М. И. Прудков, А. Г. Бебуришвили [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2005. — Т. 10, № 3. — С. 44–49.

21. Пат. 50700 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб вибору варіанту холецистектомії у хворих зі спайковою хворобою черевної порожнини / Бойко В. В., Кулик А. О., Грома В. Г. ; заявник і власник патенту Харківський національний медичний університет. — № u2009 12077 ; заявл. 24.11.09 ; опубл. 25.06.10, Бюл. № 12.

В.В. Бойко, А.А. Кулик, А.Д. Вовк, В.И. Шевченко

ПРОГНОСТИКАЦИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С ЛАПАРОТОМИЯМИ В АНАМНЕЗЕ ПРИ ВЫБОРЕ ВАРИАНТА ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Изучены результаты холецистэктомий у 50 больных группы сравнения со спаечной болезнью брюшины, установлены ведущие признаки вероятного спаечного процесса и проанализирована их информативность у 36 больных основной группы, что дало возможность определить хирургическую тактику и прогнозировать наиболее благоприятный вариант холецистэктомии у больных с желчнокаменной болезнью в сочетании со спаечной болезнью брюшины.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, спаечная болезнь брюшины, вариант холецистэктомии.

V.V. Boyko, A.A. Kulyk, A.D. Vovk, V.I. Shevchenko

PROGNOSTICATION OF ADGESION PROCESS EXPRESSED AT PATIENTS WITH LAPAROTOMIES IN ANAMNESIS AT THE CHOICE OF VARIANT OF CHOLECYSTECTOMY

The results of cholecystectomy are studied at 50 patients of group of comparing to adgesion process of peritoneum, the leading signs of credible adgesion process are certain and their informing is analysed at 36 patients of basic group, that enabled to define surgical tactic and forecast the most favorable variant of cholecystectomy at patients with calculous cholecystitis in combination with adgesion process of peritoneum.

Key words: calculous cholecystitis, adgesion process of peritoneum, variant of cholecystectomy.

Поступила 05.10.10

УДК 616.381-089-072.1+616-089.5

О.В. Жаров

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України», м. Харків

ДИНАМІКА СПЛАНХНІЧНОГО КРОВОТОКУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ ПРИ ОПЕРАТИВНОМУ ВТРУЧАННІ З ВИКОРИСТАННЯМ КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМУ

Представлена динаміка показників мікроциркуляторного кровотоку гепатобіліарної зони у пацієнтів при проведенні операцій з використанням карбоксиперитонеуму. Відмічено, що створення карбоксиперитонеуму, а також власне оперативне втручання збільшують негативний вплив на початкову та кінцеву ланки мікроциркуляції досліджуваної ділянки, підвищують загальний периферичний опір судин, які змінені з самого початку через запальний процес у гепатобіліарній зоні. Виявлено, що досліджені показники відповідають нормі лише на 7-му добу після операції.

Ключові слова: лапароскопічна операція, карбоксиперитонеум, мікроциркуляція, реогепатографія.

За останні 10 років кількість пацієнтів, які хворіють на патологію гепатобіліарної зони, зросла на 8,3 %. Основною патологією, яка зумовлює зростання захворюваності, є жовчнокам'яна хвороба [1, 2]. Порушення локального кровотоку в гепатобіліарній зоні, викликані обтурацією жовчних шляхів, супроводжуються запальним процесом. Ці причини зумовлюють порушення моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту. Розвиток парезу кишечника призводить до підвищення рівня внутрішньочеревного тиску [2, 3]. В результаті зниження рівня локального кровотоку в гепатобіліарній зоні та підвищеного внутрішньочеревного тиску відбувається ішемізація органів черевної порожнини. Найбільш поширеним методом лікування хворих з патологією гепатобіліарної зони є лапароскопічна техніка. Особливості операції, зокрема застосування карбоксиперитонеуму, додатково негативним чином впливають на рівень кровотоку черевної порожнини [1–5].

Для дослідження особливостей мікроциркуляторного кровотоку гепатобіліарної зони застосовується реогепатографія. За даними Д.Н. Проценко, при зростанні внутрішньочеревного тиску відбувається пригнічення венозної ланки кровотоку [6]. Застосування карбоксиперитонеуму також призводить до активації шунтування крові.

Це підтверджується даними В.В. Бойка, який відмітив пригнічення капілярного кровотоку брижі експериментальних тварин на 21,8 % відносно контролю [7]. В роботах С.Ю. Єрмолова показана тенденція до зміни рівня оксигенації тканин органів черевної порожнини при моделюванні внутрішньочеревної гіпертензії, що може бути опосередкованим доказом зниження рівня мікроциркуляції. Зростання внутрішньочеревного тиску призводить до перерозподілу кровотоку і венозного стазу. Відповідно, зміни інтенсивності мікроциркуляторного кровотоку, зумовлені внутрішньочеревною гіпертензією та впливом карбоксиперитонеуму, відбуваються в бік його пригнічення й активації шунтування крові [8]. Водночас достеменних даних, які характеризують динаміку кровотоку в гепатобіліарній зоні, дотепер не існує. Актуальним залишається питання визначення локальних змін мікроциркуляції, зумовлених підвищеним рівнем внутрішньочеревного тиску, оперативним втручанням і впливом карбоксиперитонеуму.

Мета дослідження — визначення динаміки спланхнічного кровотоку гепатобіліарної зони при оперативному втручанні з використанням карбоксиперитонеуму.

Матеріал і методи. В дослідженні брали участь 54 пацієнти ДУ «ІЗНХ АМНУ». Середній вік становив (46,6±4,7) року. Всі па-

© О.В. Жаров, 2010

цієнти були рандомізовані за віком, статтю та тривалістю оперативного втручання. Обсяг оперативного втручання такий: лапароскопічна холецистектомія з дрениванням черевної порожнини. На етапах оперативного лікування в усіх пацієнтів було застосовано карбоксиперитонеум, тиск карбоксиперитонеуму складав $(13,1 \pm 0,8)$ мм рт. ст. Тривалість оперативного лікування становила $(28,2 \pm 6,7)$ хв, тривалість загального знеболювання — $(37,4 \pm 5,8)$ хв. Дослідження було проспективним та порівняльним, тобто всі групи пацієнтів рандомізовані з використанням комп'ютерної програми генератора випадкових чисел за допомогою програми SCILAB. Динаміку спланхнічного кровотоку гепатобіліарної зони вивчали методом реогепатографії на діагностичному комплексі «REOGRAF» за допомогою адаптованої програми «Регіна 2002». Дослідженню підлягали діастолічний індекс (ДІ), у нормі — $(42,57 \pm 2,12)$ %, та дикротичний індекс (ДкІ), у нормі — $(46,28 \pm 2,31)$ %. Водночас з основною реогепатографією проводили реєстрацію ЕКГ у II стандартному відведенні. Дослідження проводили в горизонтальному положенні пацієнта. Активний електрод розташовували попереду над ребровою дугою праворуч по середньоключичній лінії, пасивний — накладали позаду на зону печінкової тупості під нижньою границею правої легені між навколохребетною і задньою пахвовою лініями, визначеними перкуторно. Також накладали електроди на верхні кінцівки для реєстрації ЕКГ. Дослід-

ження проводили у дванадцять етапів: за 48 годин до оперативного втручання, за 12 годин до оперативного втручання, початок оперативного втручання, накладення карбоксиперитонеуму, 10 і 20 хвилин карбоксиперитонеуму, по закінченні карбоксиперитонеуму, кінець оперативного втручання, 1-ша, 3-тя, 7-ма та 28-ма доба після операції.

Результати та їх обговорення. В ході дослідження визначено, що ДІ за 48 годин до операції знаходився у межах $(48,49 \pm 2,42)$ %, що перевищувало нормальне значення на 13,9 % (таблиця). За 12 годин до оперативного лікування констатовано його підвищення на 2,2 % відносно вихідних даних ($p > 0,05$). Слід зазначити, що на початку оперативного втручання зазначений показник знижувався на 5,2 % від вихідних даних ($p > 0,05$). Така динаміка зберігалась упродовж операції. Так, при накладенні карбоксиперитонеуму зафіксовано зниження на 20,8 %, через 10 хвилин карбоксиперитонеуму — на 78,58 % відносно вихідних даних ($p > 0,05$). По закінченні операції відмічається позитивна динаміка до зростання ДІ на 79,4 % відносно показника на попередньому етапі ($p > 0,05$). Впродовж наступних трьох етапів ДІ зберігає зазначену динаміку до зростання: на 32,42 % — на 1-шу добу, на 22,73 % — на 3-тю добу та на 17,3 % — на 7-му добу відносно вихідних даних ($p > 0,05$). Наприкінці дослідження показник, що підлягав аналізу, повертався до межі норми.

Показники спланхнічного кровотоку гепатобіліарної зони

Етап дослідження	ДІ, %	ДкІ, %
Норма	$42,57 \pm 2,12$	$46,28 \pm 2,31$
За 48 годин до оперативного втручання	$48,49 \pm 2,42$	$35,66 \pm 1,78$
За 12 годин до оперативного втручання	$49,60 \pm 2,48$	$36,79 \pm 1,83$
Початок оперативного втручання	$45,98 \pm 2,29$	$40,43 \pm 2,02$
Накладення карбоксиперитонеуму	$38,45 \pm 1,92$	$30,66 \pm 1,53$
10 хвилин карбоксиперитонеуму	$14,05 \pm 0,78^*$	$14,69 \pm 0,73^*$
20 хвилин карбоксиперитонеуму	$10,84 \pm 0,54^*$	$12,50 \pm 0,63^*$
По закінченні карбоксиперитонеуму	$10,39 \pm 0,52^*$	$11,77 \pm 0,59^*$
Кінець оперативного втручання	$18,64 \pm 0,93^*$	$17,49 \pm 0,87^*$
1-ша доба після операції	$32,77 \pm 1,63^*$	$38,13 \pm 1,91^*$
3-тя доба після операції	$37,47 \pm 1,87^*$	$39,69 \pm 1,98$
7-ма доба після операції	$40,09 \pm 2,01$	$45,35 \pm 2,26$
28-ма доба після операції	$44,32 \pm 2,21$	$51,66 \pm 2,58$

* $p < 0,05$, достовірно відносно нормального значення.

Таким чином, ДІ має хвилеподібну динаміку з мінімумом у період накладення карбоксиперитонеуму. Зауважується, що вихідні дані свідчили про початкову активацію периферичного тонуусу судин мікроциркуляції гепатобіліарної зони. Цей факт може бути поясненим тенденцією до парезу кишечника, зумовленого гострою абдомінальною патологією. Результатом підвищення судинного тонуусу посткапілярного русла є пригнічення мікроциркуляторного кровотоку на рівні термінальних судин мікроциркуляції.

Так, ДкІ за 48 годин до оперативного втручання знижувався на 22,8 % від нормальних значень. В подальшому, за 12 годин до оперативного лікування та в початковий його період, відмічено зростання ДкІ відносно вихідних даних на 3,16 та 13,37 % відповідно ($p > 0,05$). Пригнічення мікроциркуляції відбувається при накладенні карбоксиперитонеуму: при накладенні карбоксиперитонеуму зниження ДкІ на 14,03 %, через 10 хвилин після накладення карбоксиперитонеуму — на 58,81 %, через 20 хвилин — на 64,95 %, а по закінченні карбоксиперитонеуму — на 66 % відносно вихідних даних ($p < 0,05$). Наприкінці операції відмічається позитивна динаміка до зростання показника на 48,59 % відносно ДкІ на попередньому етапі ($p > 0,05$). У подальшому така тенденція зберігається: зростання показника у 1-шу добу після операції на 6,92 %, на 3-тю добу — на 11,3 %, на 7-му добу — на 27,17 % і на 28-му добу — на 11,62 % відносно нормальних даних ($p > 0,05$).

Відповідно, представлена динаміка ДкІ аналогічна динаміці ДІ, тобто є хвилеподіб-

ною. Мінімальні значення ДкІ відповідають значенням ДІ в аналогічний термін накладення карбоксиперитонеуму. Початково знижений рівень мікроциркуляторного кровотоку підтверджують дані щодо негативного впливу підвищеного внутрішньочеревного тиску, зумовленого парезом кишечника, на стан локального кровотоку в гепатобіліарній зоні.

Таким чином, представлені дані свідчать про те, що у пацієнтів з патологією гепатобіліарної зони порушення початкової та кінцевої ланок мікроциркуляторного кровотоку відбуваються за рахунок зростання тонуусу судин. Підвищений рівень черевного тиску, спричинений парезом кишечника та карбоксиперитонеумом, обумовлює хвилеподібну динаміку мікроциркуляторного кровотоку. Відновлення судинного тонуусу відбувається на сьому добу дослідження.

Уточнення особливостей кровотоку в гепатобіліарній зоні та взаємозв'язку з іншими показниками гомеостазу потребує подальшого вивчення.

Висновки

1. Динаміка показників судинного тонуусу визначається хвилеподібною характеристикою.

2. Мінімальні значення показників дослідження відмічаються на початковому періоді дослідження та етапах лапароскопічного втручання з використанням карбоксиперитонеуму.

3. Відновлення кровотоку гепатобіліарної зони відбувається на сьому добу після оперативного лікування.

Список літератури

1. Березенко В. С. Функціональний стан ендотелію та системи L-аргінін—NO у дітей з хронічними гепатитами / В. С. Березенко // Перинатология и педиатрия. — 2006. — № 3 (27). — С. 102–105.
2. Козлов В. И. Система микроциркуляции крови: клиничко-морфологические аспекты изучения / В. И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2005. — № 2. — С. 84–102.
3. Импедансная реоплетизмография / М. И. Гуревич, А. И. Соловьев, Л. П. Литовченко, Л. Б. Доломан. — К. : Наукова думка, 2002. — 176 с.
4. Павлов О. О. Вплив експериментального стрес-ураження на динаміку мікроциркуляторної ланки / О. О. Павлов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2008. — № 3. — С. 59–62.
5. Takata M. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions / M. Takata, R. A. Wise, J. L. Robotham // Apply Physiology. — 2000. — V. 89. — P. 1961–1972.
6. Синдром интраабдоминальной гипертензии в послеоперационный период у больных с закрытой травмой живота / Д. Н. Проценко, В. В. Багдасаров, О. В. Игнатенко, А. Я. Ярошецкий // Вестник интенсивной терапии. — 2009. — № 4. — С. 33–37.
7. Острый панкреатит: патофизиология и лечение / [Бойко В. В., Криворучко И. А., Шевченко Р. С., Смачило Р. М.]. — Харьков : Торнадо, 2002. — 288 с.
8. Ермолов С. Ю. Полигепатография, гемодинамика, гепатит / С. Ю. Ермолова, А. В. Шаброва, А. Л. Добкеса. — СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2006. — 324 с.

А.В. Жаров

ДИНАМИКА СПЛАНХНИЧЕСКОГО КРОВОТОКА ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМА

Представлена динамика показателей микроциркуляторного кровотока гепатобилиарной зоны у пациентов при проведении операций с использованием карбоксиперитонеума. Отмечено, что создание карбоксиперитонеума, а также само оперативное вмешательство увеличивают отрицательное влияние на начальное и конечное звенья микроциркуляции исследуемой зоны, повышают общее периферическое сопротивление сосудов, которые изменены изначально из-за воспалительного процесса в гепатобилиарной зоне. Выявлено, что исследуемые показатели соответствуют норме лишь на 7-е сутки после операции.

Ключевые слова: лапароскопическая операция, карбоксиперитонеум, микроциркуляция, реогепаатография.

O.V. Zharov

DYNAMICS OF THE SPLANCHNICAL BLOOD FLOW OF THE HEPATOBILIARY ZONE AT OPERATIVE INTERVENTION WITH CARBOXYPERITONEUM USE

The dynamics of indicators microcirculatory blood flow of the hepatobiliary zone at patients is presented at carrying out of operations with carboxyperitoneum use. It is noticed, that creation carboxyperitoneum, and also operative intervention increase negative influence on initial and final links of microcirculation of an investigated zone, raises the general peripheral resistance of vessels which is changed initially at the expense of inflammatory process in hepatobiliary zone. It is revealed, that investigated indicators correspond to norm only for 7th day after operation.

Key words: laparoscopic operation, carboxyperitoneum, microcirculation, rheohepatography.

Поступила 29.09.10

УДК 617.53–001.4–07–089

*М.Ю. Сизый**ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков*

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ РАНЕНИЯХ ШЕИ

Проведен анализ результатов хирургического лечения 174 пациентов с травмами шеи в течение 10 лет. Колотые и резаные раны были выявлены в 93,1 % случаев, из них огнестрельные — в 6,9 %. 101 пациент (58 %) имел повреждение жизненно важных структур шеи и прилегающих анатомических областей. Для исследования больные были разделены на две группы: имеющие тяжелые ранения и с небольшими и средними ранениями. Систематизированы диагностические и тактические мероприятия при ранениях шеи.

Ключевые слова: ранения шеи, хирургическое лечение, лечебно-диагностический алгоритм.

Проникающие ранения шеи вследствие ее сложных топографоанатомических особенностей относятся к наиболее коварным. Они характеризуются нередко тяжелым состоянием пострадавших, вариабельностью клинического течения, непредсказуемостью хода раневого канала и поврежденных органов, а также необходимостью срочного оперативного вмешательства. За внешне безобидной раной могут таиться серьезные повреждения пищевода, трахеи, органов груди и средостения. От 10 до 33 % всех ранений шеи сопровождаются повреждением магистральных сосудов, летальность при таких повреждениях колеблется от 3 до 30 % [1–4]. Кажущаяся легкость травмы при ранениях шеи является одной из причин диагностических и тактических ошибок, которые могут быть допущены даже при хирургической обработке подобных ран [5, 6].

Хирургия огнестрельных и ножевых ранений жизненно важных анатомических областей на сегодняшний день сформировалась как самостоятельная область неотложной хирургии, отличающаяся от травматологии. Специалистам, работающим в этой сфере, необходимы обширные знания и владение многопрофильными профессиональными навыками (сосудистая, торакальная, абдоминальная, общая и военно-полевая хирургия). Основопологающими принципами оказания помощи пострадавшим с ранениями шеи являются положения военно-полевой хирургии с учетом особенностей кон-

© М.Ю. Сизый, 2010

кретной обстановки и условий организации хирургической помощи в регионе и лечебном учреждении.

Первым условием, вселяющим надежду на благоприятный исход при тяжелых ранениях шеи, является своевременная доставка пострадавшего в многопрофильные лечебные учреждения и реанимационное обеспечение в ходе транспортировки.

При определении хирургической тактики у пострадавших с ранениями шеи необходимо руководствоваться тем, что внешне безобидная рана на коже может таить в себе серьезные повреждения глубоких структур не только шеи, но и смежных анатомических областей. Мы совершенно не согласны с мнением ряда исследователей, которые считают, что при ранениях шеи в большинстве случаев не следует проводить традиционную ревизию раны до появления выраженных клинических симптомов повреждения сосудов и органов [7, 8]. Опыт клиники убеждает в том, что такое мнение ошибочно, таит в себе угрозу грубых диагностических ошибок и тяжелых непоправимых осложнений. О неудовлетворительных результатах лечения раненых в шею при выжидательной тактике и несовершенной ревизии раны при первичной хирургической обработке ран упоминали и другие исследователи [1, 9, 10].

В условиях мирного времени при ранениях шеи должны незыблемо соблюдаться принципы военно-полевой хирургии: все

раны подлежат первичной хирургической обработке с тщательной ревизией раневого канала. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий и последовательность использования разных методов обследования зависят от характера и тяжести повреждения, клинических симптомов и сопутствующих повреждений, представляющих опасность для жизни.

Целью нашего исследования явились анализ результатов хирургического лечения пострадавших с ранениями шеи и разработка рациональной хирургической тактики при такого рода повреждениях.

Материал и методы. С 1995 по 2005 г. в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМНУ» (г. Харьков) находились на лечении 174 больных с ранениями шеи (151 мужчина и 23 женщины) в возрасте от 15 до 64 лет. Колото-резаные ранения наблюдались у 162 больных (93,1 %), огнестрельные — у 12 (6,9 %). Подавляющее большинство пациентов были в состоянии алкогольного опьянения. Множественные ранения отмечены у 13 травмированных (7,9 %), сочетанные ножевые ранения других анатомических областей — у 27 (15,5 %). У 3 больных ранения шеи сочетались с тяжелой черепно-мозговой травмой (табл. 1).

Таблица 1. Органы-мишени при ранениях шеи

Поврежденный орган	Кол-во пострадавших	
	абс.	%
Глотка	14	8,0
Трахея	10	5,7
Пищевод	6	3,4
Околоушная железа	3	1,7
Щитовидная железа	7	4,0
Средостение	4	2,4
Грудной лимфатический проток	1	0,6
Легкое	1	0,6
Магистральные сосуды шеи	55	31,6
Без повреждения	73	42,0

В практических целях при постановке диагноза и оценке состояния пострадавшие с ранениями шеи для определения хирургической тактики были разделены на две группы: 1-я — лица с тяжелыми ранениями, признаками продолжающегося интенсивного кровотечения из раны, выражен-

ными расстройствами гемодинамики и респираторными нарушениями; 2-я — лица с легкими или средней степени тяжести ранениями, у которых была стабильная гемодинамика, отсутствовали дыхательные расстройства и признаки кровотечения.

В первую группу вошли 55 человек (31,5 %) с колото-резаными и огнестрельными ранениями магистральных сосудов шеи, повреждением трахеи, ранами, проникающими в средостение и грудную полость. Показаниями для доставки их непосредственно в операционную явились массивное кровотечение из раны (26), угрожающая гематома вокруг раны (8), эпизод массивного кровотечения из раны на месте происшествия со слов медицинских работников или сопровождающих лиц (2), дыхательные расстройства (18), гемопневмоторакс (1). В связи с необходимостью срочного оперативного вмешательства в этой группе больных время на лечебно-диагностические мероприятия было сведено к минимуму. В ходе подготовки к операции и введению в наркоз оценивали состояние больного, характер ранения, локализацию входного и выходного отверстий, наличие подкожной эмфиземы, применяли физикальные методы диагностики. У 6 пациентов произведена ультразвуковая диагностика сердца, брюшной полости и плевральных полостей, у 6 — плевральная пункция, у 1 пострадавшего выполнены дренирование плевральной полости по Бюлау и реинфузия 800 мл крови. При интубации трахеи всем больным выполняли ларингоскопию. У 6 раненых предприняты трахеобронхоскопия и санация бронхиального дерева. При дренировании желудка зондом обращалось внимание на наличие крови в пищеводе. В ходе оперативного вмешательства 6 пациентам 1-й группы понадобилось выполнить эзофагоскопию. Повреждение пищевода эндоскопически установлено у 2 больных, ранения глотки — у 2.

Вторая группа пациентов была представлена 119 пострадавшими (68,5 %). Состояние этих травмированных позволило провести более углубленное обследование в условиях приемного покоя или диагностического отделения. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в этой группе больных был расширен. По показаниям 12 раненым выполнена краниография, 36 — рентгенография легких, 3 — рентгенография позвоночника, 17 — эзофагоскопия, 12 — эхоэнцефалография, 37 — ультразву-

ковое исследование органов брюшной полости, 1 — ангиография.

Результаты и их обсуждение. Все больные оперированы. При первичной хирургической обработке раны в 5 случаях ранение оказалось непроникающим. Для осуществления быстрого гемостаза и ревизии жизненно важных глубоких структур шеи применяли стандартный доступ Разумовского путем продольной колотомии по переднему краю кивательной мышцы на стороне ранения.

Из 169 раненых с проникающими ранениями у 55 (32,5 %) диагностированы повреждения магистральных сосудов. У 6 пострадавших были множественные повреждения: общая сонная артерия и внутренняя яремная вена (2), лицевая и щитовидная артерии (1), обе наружные яремные вены (1), наружная и внутренняя яремные вены (2). Сквозное огнестрельное ранение внутренней яремной вены диагностировано в 1 наблюдении (табл. 2).

Таблица 2. Повреждения магистральных сосудов при ранениях шеи

Поврежденный сосуд	Кол-во наблюдений	
	абс.	%
Общая сонная артерия	6	9,8
Наружная сонная артерия	4	6,6
Внутренняя сонная артерия	1	1,6
Позвоночная артерия	4	6,6
Лицевая артерия	9	14,8
Щитовидная артерия	2	3,3
Внутренняя яремная вена	20	32,8
Наружная яремная вена	12	19,7
Лицевая вена	1	1,6
Безымянная артерия	1	1,6
Подключичная артерия	1	1,6

При ранениях магистральных сосудов шеи предпочтение отдавалось восстановительным операциям.

Перевязка крупных артерий и общей яремной вены при их повреждениях допустима в критических ситуациях как «операции отчаяния». Временный гемостаз при продолжающемся кровотечении выполняли пальцевым прижатием. Проводили мобилизацию концов поврежденного сосуда, их брали на турникеты, что позволяло адекватно контролировать кровопотерю. При ранениях общей и внутренней сонной

артерий защиту мозга от ишемии проводили управляемой гипертензией, системной гепаринизацией. В послеоперационном периоде назначали перфторан. Сроки временной окклюзии сонных артерий сокращали за счет быстроты наложения сосудистого шва, а при небольших повреждениях — ушиванием раны сосуда при сохраненном кровотоке с пальцевым прижатием зоны повреждения.

При ранении общей сонной артерии восстановление кровотока было достигнуто в 2 случаях из 5 путем наложения циркулярного сосудистого шва, в 1 — за счет использования аутовенозной вставки, в 1 — протезированием, еще в 1 — наложением сосудистого шва. В 1 наблюдении с повреждением общей сонной артерии и внутренней яремной вены при кровопотере свыше 3 л несмотря на перевязку сосудов смерть наступила на операционном столе от геморрагического шока.

Наиболее сложно остановить кровотечение при ранениях позвоночной артерии. Из 4 пострадавших с полным пересечением этого сосуда в первом сегменте лишь у одного удалось произвести ее перевязку с использованием иглы Дешана. В 3 наблюдениях для выделения позвоночной артерии и остановки кровотечения произведено скусывание 2–3 поперечных отростков шейных позвонков с последующей диатермокоагуляцией, тампонадой мышцей и прошиванием источника кровотечения.

При ранениях внутренней яремной вены 14 больным был наложен сосудистый шов, а 1 пациенту выполнена аутовенозная пластика. В остальных случаях кровеносные сосуды перевязаны.

К наиболее сложным в плане лечения относятся ранения с повреждением трахеи и пищевода [1, 11]. Повреждения трахеи обнаружены у 10 человек, у 3 из них они были сквозными и сочетались с ранениями шейного отдела пищевода. Поскольку операции проходили под интубационным наркозом, осмотр задней стенки пищевода был затруднен. В диагностике у 2 пациентов существенную помощь оказало эндоскопическое исследование до операции, у 4 — на операционном столе. В ходе вмешательства после интубации пищевода толстым желудочным зондом всем больным с подозрением на его ранение в области параэзофагальной гематомы предпринимали щадящую мобилизацию и тщательную ревизию этого органа. При наличии раны целостность стенки

восстанавливали узловыми капроновыми швами, накладываемыми отдельно на слизистую оболочку и мышцы. Осуществляли дополнительную пластику линии швов кровоснабженным мышечным лоскутом. Околопищеводное пространство дренировали силиконовым дренажем и подведением к линии швов сигарного тампона-дренажа. Пяти раненым сразу была наложена гастростома, а в 1 случае 2 недели осуществлялось зондовое кормление. У 1 пациента с повреждением 3/4 окружности пищевода после ушивания раны на 3-и сутки развились несостоятельность швов и шейный медиастенит. Широким дренированием раны и антибактериальной терапией удалось приостановить гнойно-деструктивный процесс. Сформировался пищеводно-кожный свищ. Причиной развития несостоятельности швов явились технические погрешности при ушивании раны и нарушение пациентом режима (обильное питье с первых часов после операции).

В 10 случаях с повреждением трахеи ушивание ее произведено в 9 случаях, наложение трахеостомы — в 1 случае. Повреждения глотки встретились в 14 наблюдениях. Было выполнено ушивание ран и в последующем — двухнедельное зондовое кормление. Ранение щитовидной железы обнаружено в 7 наблюдениях, околоушной железы — в 3. Всем пациентам произведено ушивание паренхимы желез. У 1 раненого с повреждением околоушной железы сформировался слюнной свищ, что послужило основанием для перевода больного в стоматологическое отделение.

Из 169 пациентов с проникающими ранениями шеи у 3 в ходе хирургической обработки раны диагностировано ранение средостения. По поводу обильного кровотечения из средостения 1 больному произведена стернотомия. При ревизии выявлено повреждение безымянной артерии, отходящей от дуги аорты. Артерия перевязана. У 2 пациентов с ранением переднего средостения и медиастинальными гематомами средостение дренировано силиконовыми дренажами через нижнюю апертуру. Ранение подключичной артерии слева было ушито из шейного доступа после пересечения ключицы. Еще у 1 больного при огнестрельной ране шеи был диагностирован левосторонний гемоторакс. В этом случае перед ревизией были произведены дренирование плевральной полости по Бюлау и реинфузия 800 мл крови. В связи с продолжающимся внутри-

плевральным кровотечением выполнены торакотомия, реинфузия 1200 мл крови, верхняя лобэктомия.

Повреждение грудного лимфатического протока при ранении шеи у 1 больного было распознано на 3-и сутки после операции. При плевральной пункции с последующим дренированием левой плевральной полости по Бюлау одномоментно эвакуировано 1500 мл хилезной жидкости. Интенсивной комплексной консервативной терапией в течение месяца хилоторакс ликвидирован.

Умерли 5 пациентов, среди непосредственных причин смерти — геморрагический шок (3), острое нарушение мозгового кровообращения (1) и полиорганная недостаточность (1).

Выводы

1. У значительной группы пострадавших (около 36 %) с проникающими ранениями шеи выявляются ранения крупных сосудов, в ряде случаев они сочетаются с повреждением глотки, трахеи, пищевода, органов средостения и груди. В этих случаях важнейшим фактором, повышающим выживаемость пострадавших, являются своевременное оказание медицинской помощи на догоспитальном этапе, реанимационные мероприятия в ходе транспортировки раненых, а также незамедлительная квалифицированная хирургическая и реанимационная помощь в стационаре.

2. Нашим принципом ведения таких больных является активная хирургическая тактика с тщательной ревизией раневого канала. Оперативное вмешательство у всех пострадавших начинается сразу после доставки в клинику. Лабораторное и инструментальное дообследование выполняются параллельно с реанимационно-хирургической помощью, что позволяет снизить жизненно важные потери времени и в то же время выявить сложные сочетанные повреждения. Такая тактика позволяет своевременно диагностировать повреждения жизненно важных глубоких структур шеи и смежных анатомических областей, произвести рациональное оперативное вмешательство, предотвратить фатальные осложнения и улучшить результаты лечения.

Перспективы дальнейших исследований. Одним из важнейших вопросов, который необходимо рассмотреть в дальнейшем, является анализ догоспитальной летальности у пострадавших с ранениями шеи. Выяснение вопроса о том, пострадавшие с какими травмами являются наиболее тяжелыми

и погибают на месте ранения и на этапе транспортировки, позволит скорректировать догоспитальный этап у этой группы раненых в целом.

Кроме того, развитие технического оснащения больниц позволяет проводить все более современные методы лечения и обследования и у данной группы пострадав-

ших, что не может не сказаться на лечебно-диагностической тактике.

Разработка новых хирургических доступов с учетом специфики ранений шеи позволит как унифицировать хирургическую тактику, так и индивидуализировать ее в зависимости от пораженной зоны шеи, общего состояния пострадавшего.

Список литературы

1. Абакумов М. М. Диагностика и лечение ранений шеи / М. М. Абакумов, К. Р. Джаграев // Хирургия. — 1998. — № 8. — С. 10–13.
2. Ранения магистральных сосудов шеи / В. Л. Леманев, М. М. Абакумов, И. П. Михайлов [и др.] // Хирургия. — 2002. — № 12. — С. 9–12.
3. Neck injuries / D. P. Flanigan, N. M. Baraniewski, J. S. Sehuler, J. P. Weeyr // Civilian vascular trauma. — Philadelphia : Lea Febiger, 1992. — P. 145–157.
4. Lim L. T. Subclavian and innominate trauma / L. T. Lim, S. D. Saletta, D. P. Flanigan // Surgery. — 1979. — V. 86. — P. 890–903.
5. Диагностика и хирургическая тактика при проникающих ранениях шеи / Б. А. Сотниченко, В. И. Макаров, А. П. Степура, Е. П. Рыбаковский // Вестник хирургии. — 1997. — № 5. — С. 38–40.
6. Диагностическая и лечебная тактика при травме шеи с повреждением экстракраниального сегмента сонной артерии / И. П. Дуданов, О. И. Юрьян, Г. Л. Лашков [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1997. — № 3. — С. 138.
7. Август В. К. Особенности хирургической тактики при повреждениях магистральных сосудов шеи / В. К. Август, В. В. Замятин // Вестник хирургии. — 1984. — № 1. — С. 81–85.
8. Carebasares N. U. Case of rupture of the carotid artery and wound of several of its branches successfully treated by tying off the common trunk of the carotid itself / N. U. Carebasares // Amer. Surg. — 1982. — V. 48, № 7. — P. 355–358.
9. Алиев А. С. Лечение больных с гнойным медиастинитом / А. С. Алиев // Клиническая хирургия. — 1988. — № 10. — С. 38–40.
10. Сажин В. П. Хирургическая тактика при ранениях шеи / В. П. Сажин, А. П. Авдовенко, М. И. Варварин // Вестник хирургии. — 1996. — № 5. — С. 50.
11. Васюков В. Я. Хирургическое лечение неогнестрельных ранений шеи / В. Я. Васюков, В. А. Кигемь // Вестник хирургии. — 1995. — № 4. — С. 76–80.

М.Ю. Сізуй

ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ПОРАНЕННЯХ ШІЇ

Проведено аналіз результатів хірургічного лікування 174 пацієнтів з травмами шії протягом 10 років. Колоті та різані рани були виявлені в 93,1 % випадків, з них вогнепальні — в 6,9 %. 101 пацієнт (58 %) мав пошкодження життєво важливих структур шії та прилеглих анатомічних ділянок. Для дослідження хворі були розподілені на дві групи: такі, що мають тяжкі поранення, і з невеликими та середніми пораненнями. Систематизовані діагностичні та тактичні заходи при пораненнях шії.

Ключові слова: поранення шії, хірургічне лікування, лікувально-діагностичний алгоритм.

M.Yu. Sizuj

DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM OF NECK INJURIES

The results of surgical treatment of 174 patients with neck injuries over the last 10 years were analyzed. The stab and slash wounds had been detected at 93,1 % of cases, the gunshot ones — at 6,9 %. 101 patients (58 %) had vital structures of neck and adjacent anatomical regions damaged. For the practical purpose these patients were recommended to divide into two groups: those ones with severe wounds and those with slight and medium-scale wounds. The diagnostic and tactical actions under this kind of injuries were systematized.

Key words: neck injuries, surgical treatment, diagnostic and treatment algorithm.

Поступила 30.08.10

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.441-006.6

О.В. Мужичук, Н.І. Афанасьєва*, В.В. Мужичук***Харківський національний медичний університет***ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України», м. Харків****Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна***МІКРОКАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ.
ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Досліджено перебіг тиреоїдної мікрокарциноми з урахуванням біологічних властивостей пухлини, що дозволяє дати їй адекватну характеристику та на тлі отриманих знань з урахуванням світового досвіду створити науково обґрунтовані рекомендації щодо її лікування. Обґрунтування, розробка та застосування рекомендацій щодо лікування тиреоїдної мікрокарциноми дозволять запобігти розповсюдженню пухлини та створять сприятливі умови для довгострокового моніторингу хворих.

Ключові слова: рак щитовидної залози, мікрокарцинома.

Відповідно до класифікації ВООЗ, мікрокарциномою щитовидної залози вважають рак, класифікований як папілярний, з найбільшим діаметром 10 мм або менше [1]. Але деякі дослідники вважають таким граничним найбільшим розміром тиреоїдного вузла 15 мм [2].

Вузли в щитовидній залозі знаходять майже у 50 % дорослих, але лише у 7 % вони бувають злоякісними [3]. Частота діагностики прихованого раку при аутопсії коливається, за різними даними, від 5–10 до 36 % випадків [1, 2] і навіть до 48 % серед оперованих хворих на тиреоїдний рак [4, 5]. Відмічають, що тиреоїдна мікрокарцинома при аутопсіях зустрічається в 100–1000 разів частіше, ніж клінічний рак, переважно у віці 40–59 років та не залежить від статі та йодної забезпеченості [6].

Погляди науковців на характер перебігу мікрораку щитовидної залози не є однозначними. Існують відомості як про сприятливий характер перебігу мікропухлинного процесу, так і про його певну агресивність. Разом з тим деякі аутопсійні дослідження свідчать про низьку агресивність даного

виду раку. Вказують також на низьку смертність хворих на тиреоїдну мікрокарциному і малу кількість локальних рецидивів [7, 8].

Але поряд з фактами, що свідчать про неагресивний перебіг захворювання, наводяться дані про те, що мікрокарцинома часто характеризується мультифокальним ростом, білатеральністю ураження, втягненням у неопластичний процес лімфовузлів шиї і навіть віддаленим метастазуванням та супроводжується рецидивами при неадекватному хірургічному лікуванні [4, 9–13].

Якщо раніше мікрокарциному виявляли лише при аутопсійному дослідженні або випадково при хірургічних втручаннях з приводу доброякісних утворень щитовидної залози, то зараз методом діагностики вважають цитологічне дослідження невеликих вузлів, що візуалізуються при ехоскопії щитовидної залози [5, 14, 15]. Але ультразвуковий метод також має обмежені можливості. Так, за даними [14], за допомогою аспіраційної біопсії під ультразвуковим контролем діагноз мікрокарциноми було встановлено лише в 43,2 % випадків і навіть

© О.В. Мужичук, Н.І. Афанасьєва, В.В. Мужичук, 2010

експрес-дослідження криозрізів дає можливість встановити діагноз лише в 56,8 % випадків.

Разом з тим загальноприйнято, що необхідно проводити тонкогोलкову аспіраційну біопсію лише утворень щитовидної залози завбільшки 1,0 см або гіпоехогенних вузлів меншого діаметра з нечіткою капсулою та наявністю кальцинатів [16, 17], тоді як менші вузли доцільно лише спостерігати.

Американська тиреоїдна асоціація (АТА) надає такі рекомендації: якщо сонологічно виявляють 2 вузли або більше розміром більше 1,5 см з сонологічною підозрою на рак, такі вузли повинні бути пропунктованими та дослідженими цитологічно. Якщо ж жоден з вузлів не є сонологічно підозрілим на рак та відсутні ознаки малігнізації, повинна проводитись аспірація матеріалу лише з найбільшого вузла [18]. На наш погляд, саме така тактика не дозволяє взагалі діагностувати мікрорак щитовидної залози і створює умови для його прогресування та метастазування.

При цьому, за даними [19], інформативність цитологічної діагностики вузлів менше 1,0 см становить до 89,3 %. Так, повідомляють, що серед 39 хворих з тиреоїдними вузлами розміром від 0,2 до 1 см цитологічно було верифіковано папілярний рак у 22 пацієнтів, підозру на рак — у 13 і медулярний рак — у 4. Гістологічне дослідження підтвердило наявність папілярного раку в 35 випадках, а медулярного — в 4, тобто інформативність пункційної біопсії в діагностиці мікрокарциноми є досить високою за відповідної кваліфікації лікаря-сонографіста та цитолога [12, 20].

Клінічні критерії агресивного перебігу диференційованого тиреоїдного мікрораку.

Диференційовані мікрокарциноми, за даними ретроспективного аналізу, можуть мати клінічні особливості, найбільш загальними з яких вважають шийну лімфаденопатію як з наявністю, так і без тиреоїдного вузла, що пальпується [2].

Разом з тим детекція метастатично змінених лімфовузлів ший часто буває утрудненою через неможливість їх пальпувати [21], а сцинтиграфічні дослідження таких лімфовузлів також не можуть бути в нагоді через їхній незначний розмір [22]. В таких випадках найкращим методом діагностики метастатичних змін у лімфовузлах є визначення в них тиреоглобуліну імуноцит- або імуногістохімічним методом, які є високоспецифічними [23].

Частота ураження шийних лімфовузлів, за даними різних авторів, коливається від 0,3 до 70 %, а віддаленого метастазування — від 6,2 до 7,2 % випадків [5, 12, 14, 15, 19, 23–26], причому кількість метастатично уражених лімфатичних вузлів збільшувалася паралельно збільшенню розмірів первинної пухлини [19]. Відмічають, що пухлини розміром 8–10 мм мають більш агресивний перебіг, ніж мікрокарциноми розміром до 7 мм [5].

Агресивний перебіг тиреоїдної мікрокарциноми відмічено у хворих з високим ступенем ризику — при більш похилому віці, в осіб, що зазнали радіаційного впливу, при мультицентричному, білатеральному ураженні, проростанні пухлиною капсули та при втягненні в процес лімфатичних вузлів ший. Порівнюючи характер перебігу тиреоїдних пухлин різних розмірів, відмічають, що біологічна агресивність та локальні властивості пухлини притаманні як великим, так і малим пухлинам. Так, при порівнянні частоти метастатичного ураження шийних лімфатичних вузлів при малому та великому тиреоїдному раку встановлено, що таке ураження було виявлено у 16,8 і 25,7 % хворих відповідно. Аналогічна картина спостерігалась і щодо частоти віддаленого метастазування — від 0,9 до 3,5 і 6,2 % [27, 28]. На перший погляд — явне переважання сприятливого перебігу захворювання при мікрокарциномі. Але при аналізі віддалених результатів спостереження за хворими з малим та великим тиреоїдним раком (протягом 55,8 місяця) було встановлено, що частота метастазів і рецидивів при цих формах раку не тільки зрівнювалася, а й була дещо вищою у хворих з мікрокарциномою [27].

Морфологічні характеристики перебігу диференційованого тиреоїдного мікрораку.

Серед гістологічних варіантів мікрокарциноми виділяють інкапсульзовану та частково інкапсульзовану папілярну карциному, обмежену мікрокарциному та окультну склерозуючу карциному [2]. І хоча взагалі за гістологічною будовою переважають папілярні мікрокарциноми (88 %), зустрічаються мікрокарциноми й фолікулярної будови (12 %) [29].

Крім повідомлень про мікрокарциноми диференційованої будови, існують дані й щодо можливості існування медулярної [30] та анапластичної мікрокарциноми [31]. Передопераційна діагностика медулярної мікрокарциноми базується на вивченні сімей-

ного анамнезу, підвищеному вмісті кальцитоніну та визначенні мутації RET-протоонкогену. Переважну кількість таких хворих становили діти (середній вік пацієнтів складав 15,4 року), у 80 % яких пухлина була білатеральною діаметром менше 1 см, у решти неопластичний процес мав мультицентричний характер. Принциповими мікроскопічними відмінностями цих генетично зумовлених мікрокарцином від більших за розміром спорадичних були незначна стромальна десмоплазія й невиражене включення амілоїду, велика кількість С-клітинної гіперплазії і мінімальна кількість метастатичного ураження лімфатичних вузлів [30]. Особливу увагу при морфологічній діагностиці медулярної мікрокарциноми треба звертати на ступінь С-клітинної гіперплазії: I ступінь гіперплазії встановлюється за наявності 11–20 гіперплазованих С-клітин, II — за наявності 20–40, а III — понад 50 гіперплазованих С-клітин. Найбільшу небезпеку становлять випадки із субкапсулярним розташуванням атипичних гіперплазованих С-клітин, що ініціюють добре диференційовану медулярну мікрокарциному [31].

Перебіг будь-якого ракового захворювання зумовлюється морфологічними характеристиками відповідної пухлини — ступенем мультицентричного росту, проростанням у капсулу пухлини та поширенням поза її межі, наявністю внутрішньо-органичних метастазів, інвазією в судини [29]. Всі ці характеристики досить детально вивчені за наявності як тиреоїдного раку розміром більше 2,0 см, так і мікрокарциноми. Разом з тим результати досліджень стосовно агресивної здатності останньої суперечливі.

Порівнявши ступінь агресивності раку різних розмірів, дослідники встановили, що мультицентричний ріст пухлини спостерігався у 31,9 % хворих на малий тиреоїдний рак і у 35,9 % хворих — на великий [5, 14, 27]. Звертають увагу на те, що поширення росту мікропухлин щитовидної залози поза капсулу та мультифокальність росту останніми роками стали спостерігати частіше [32]. Вказується і на більш високий відсоток мультифокального ураження паренхіми щитовидної залози, яку спостерігали у 40 % хворих із мікрокарциномою [5].

Ще одним негативним фактором, що зумовлює агресивний перебіг тиреоїдного мікрораку, є білатеральність пухлинного росту, яку спостерігали в 16–55 % випадків [30, 33, 34].

Інвазія пухлини в капсулу та екстракапсулярний ріст відмічали у 17 [25] та 35,5 % [33] із 120 та 31 прооперованого хворого відповідно, причому екстракапсулярна інвазія та метастатичне ураження лімфовузлів тісно корелювали з розміром пухлинного вогнища [33]. Разом з тим, за думкою інших дослідників, інвазивні властивості мікрокарциноми не залежать від її розміру [36], а останній тісно пов'язаний зі здатністю до метастазування. Так, метастази у паратрахеальні лімфовузли були виявлені у 20,0 %, а в шийні — у 22,5 % хворих, причому збільшення пухлинного вузла з 1–3 до 4–6 та 7–10 мм поєднувалось із наявністю метастазів у лімфовузли у 6,7; 13,3 і 16,7 % хворих відповідно [35] та навіть у 30,8 % при пухлинах більше 7 мм [36].

Частина дослідників вважають, що розмір пухлини та наявність метастазів у лімфовузли є прогностичними факторами для визначення безрецидивного періоду та виживаності хворих [37], інші це заперечують [38]. За даними [29], серед рецидивних випадків мікрораку у 88 % випадків пухлина була мультицентричною, а в 27 % — білатеральною, метастатичне ураження лімфовузлів у таких пацієнтів визначали в 54,5 % випадків.

Найбільш агресивні характеристики були притаманні так званим сімейним мікропухлинам, що виникли в осіб з обтяженою спадковістю [24], яку спостерігали у 5,3–5,9 % хворих [34, 39]. Пухлини в таких осіб мали переважно мультифокальний ріст, були білатеральними, з інвазією в капсулу та метастазами у лімфовузли ший, що вимагало застосування радикального протипухлинного лікування та подальшого спостереження [34, 39].

Своєчасна діагностика тиреоїдного раку, тим більше мікрокарцином, безумовно, ускладнюється через існування доброякісної патології щитовидної залози, яка її маскує та заважає виявленню тиреоїдних злоякісних пухлин [40].

Дослідники повідомляють про поєднання тиреоїдної мікрокарциноми з доброякісною патологією щитовидної залози. Так, з 311 хворих, що були оперовані з приводу доброякісної тиреоїдної патології, мікрокарцинома була діагностована у 20 % випадків [41]. Поєднання мікрораку з АІТ спостерігали у 7,9–26,8 %, із зобом — у 15–20 %, з хворобою Гревса — у 3,2–7,7 %, при еутиреоїдному багатовузловому зобі — у 28 %, при багатовузловому зобі з гіпотирео-

зом — у 20 %, при багатовузловому зобі з гіпертиреозом — в 7,3 % випадків [5, 32, 35, 42]. Разом з тим здебільшого мікрорак знаходили в солітарних вузлових утвореннях (40 %) [32]. Саме тому рекомендують спостерігати пацієнтів із доброякісною тиреоїдною патологією для своєчасного виявлення у них раку щитовидної залози [35]. Більше того, аналіз 100 виконаних тиреоїдектомій з приводу доброякісної патології щитовидної залози показав, що у 21,6–27,4 % випадків гістологічно було ідентифіковано мікрокарциному. З урахуванням цього дослідники вважають тиреоїдектомію при доброякісних тиреоїдних захворюваннях методом вибору для діагностики і своєчасного лікування випадкової папілярної мікрокарциноми [43]. При виконанні операцій на щитовидній залозі з приводу доброякісної патології рекомендують проводити ревізію органа та регіонарних лімфатичних вузлів, що дає змогу запідозрити тиреоїдний мікрорак та провести радикальне хірургічне лікування [45]. Оскільки можливість малігнізації токсичного багатовузлового зоба є такою ж, як і нетоксичного багатовузлового зоба, метою хірургічного лікування є не тільки досягнення еутиреозу, а й профілактика ризику розвитку раку в токсичному багатовузловому зобі [46].

Така характеристика клінічного перебігу мікрокарциноми щитовидної залози свідчить про те, що тиреоїдний мікрорак, очевидно, має розглядатися як «повноцінна» форма раку з усіма наслідками, що виходять з цього [14]. Разом з тим необхідні більш детальні дослідження, на яких могли б ґрунтуватися такі рекомендації.

Молекулярно-біологічні маркери метастазування та прогресування диференційованих пухлин щитовидної залози.

У зв'язку з розмаїттям поглядів на характер перебігу тиреоїдної мікрокарциноми, а звідси — неоднозначними рекомендаціями щодо обсягів протипухлинного лікування, АТА рекомендує досліджувати експресію генетичних маркерів для обрання методу лікування [47].

Молекулярно-біологічною основою агресивного перебігу диференційованого тиреоїдного раку є ступінь експресії генів, що відповідають за метастазування та прогресування пухлини. І якщо такі дослідження досить широко представлені при раку розміром більше 1 см, то при тиреоїдних мікрокарциномах є поодинокими.

Вивчення маркерів проліферації та метастазування — Ki-67, p21, Bcl-2 — при папілярному раку показало, що експресія Ki-67 була вищою в осіб більш похилого віку, а гіперекспресія p21 — при значних розмірах пухлини та її розповсюдженні поза капсулу щитовидної залози [48]. Роблять висновок, що гіперекспресія p21, а також експресія цикліну E може пояснювати тенденцію папілярної карциноми до раннього метастазування [49]. Разом з тим не виявлено кореляції між експресією Bcl-2 та клінічними ознаками захворювання [48].

Вивчення експресії ret, p53, MIB-1, p27 у хворих з метастазами мікрокарциноми у лімфовузлах та без метастазів показало, що p53 був відсутній в обох групах, а експресія ret та MIB-1 не розрізнялась у досліджуваних груп пацієнтів. У всіх пухлинах спостерігали нижчу, ніж у нормальній тиреоїдній тканині, експресію p27, а в пухлинах з метастазами рівень p27 був ще нижче ($p < 0,001$), ніж у неметастатичній мікрокарциномі [50]. Враховуючи високу специфічність рівня експресії p27 у клітинах тиреоїдного раку, даний тест пропонують використовувати навіть при диференційній діагностиці між раком щитовидної залози й хворобою Гревса, за якої експресія p27 є високою [51].

Відмічають, що папілярні карциноми, що мають BRAF-мутації, є більш агресивними, тому ці мутації можуть слугувати ознакою негативного прогнозу [52].

Рецептори тиреоїдних гормонів (THR) є фактором транскрипції, що регулює ріст та диференціювання клітин. Функція THR описана при різних злоякісних пухлинах людини, що підтверджує її причетність до канцерогенезу. THR-beta-1-залежна транскрипційна активність є важливим фактором у високодиференційованих тиреоїдних карциномах людини, що впливає на ріст пухлинних клітин і зумовлює малігнізуючий потенціал ракових клітин [53].

Циклін D1 є таргетним молекулярним фактором, що активується аберантним β -катеніном. Вивчивши кореляційний зв'язок між експресією Ki-67 (маркером проліферативної активності), цитоплазматичним β -катеніном та індексом міченого цикліну D1 при тиреоїдних мікрокарциномах, автори встановили, що гіперекспресія цикліну D1 та кореляція з експресією аберантного β -катеніну спостерігались у тканині папілярної мікрокарциноми. При розмірі пухлини понад 5 мм та наявності метастазів у лімфовузлах гіперекспресія цих молекулярних фак-

торів не відрізнялась від такої при папілярному раку. Роблять висновок, що циклін D1 може бути регулятором тиреоїдного канцерогенезу на ранніх етапах розвитку пухлини та фактором пухлинного росту й метастатичного потенціалу при мікрокарциномі через активацію β -катеніну [54].

Разом з тим відсутність експресії цикліну D1 асоційована з доброякісним перебігом папілярної мікрокарциноми [55].

Експресія індуктора клітинної проліферації Ki-67 та трансформуючого фактора росту β -3 (TGF- β -3) в клітинах тиреоїдного мікрораку в осіб з місцевими та віддаленими метастазами свідчила про те, що зазначені показники є потенціальним індикатором агресивності тиреоїдної мікрокарциноми [56].

При вивченні експресії рецепторів до епідермального фактора росту (EGFR) та циклооксигенази-2 (COX-2) показано, що відсутність експресії EGFR поєднувалась з екстратиреоїдним розповсюдженням пухлини, а відсутність експресії COX-2 асоційована з мультицентричним та білатеральним ростом пухлини [57]. Тому автори роблять висновок, що експресія молекулярних факторів EGFR та COX-2 може відігравати роль у прогнозі перебігу захворювання.

Разом з тим роль експресії різних молекулярних факторів також не є однозначною. Якщо одна група дослідників не знаходить кореляції між експресією Vcl-2 та клінічними ознаками захворювання [48], то інші свідчать, що експресія Vcl-2 виявлена в 75 % папілярних тиреоїдних мікрокарцином [58]. При цьому експресія Vcl-2 була нижчою при несклерозуючій та неінкапсульованій мікрокарциномі (25 %), ніж при несклерозуючій інкапсульованій (57 %). На основі цих досліджень автори роблять висновок, що несклерозуюча та неінкапсульована папілярна мікрокарцинома є ознакою початкової стадії пухлинної прогресії папілярного мікрораку, а вивчений маркер може бути фактором прогнозу «злоякісного потенціалу» мікрораку та бути внеском у розуміння ростових характеристик при папілярній мікрокарциномі щитовидної залози [58].

Лікування тиреоїдної мікрокарциноми.

Погляди на лікування мікрокарциноми у світі відмічаються великим розмаїттям — від застосування тактики спостереження за хворим [23, 59, 60] до агресивних підходів, що відповідають загальним стандартам лікування тиреоїдного раку [61, 62].

Довготривале (8 років) спостереження за 732 хворими з папілярною тиреоїдною мікрокарциномою показало, що зі 162 неоперованих пацієнтів групи спостереження в 70 % випадків пухлина або не змінювалась в розмірах, або навіть зменшувалась. Збільшення пухлини відмічали лише в 10,2 % випадків, а метастатичне ураження лімфовузлів контралатеральної ділянки — в 1,25 % [63]. Враховуючи те що більшість мікрокарцином, за даними [60], не ростуть або зростають надто повільно, автори рекомендують використовувати так звану терапевтичну стратегію, тобто спостереження 2 рази на рік. Таку тактику радять застосовувати, якщо пухлина не прилягає до трахеї або зворотних нервів та відсутні метастази у лімфовузлі. Якщо ж починається зростання пухлини або метастазування у лімфовузлі, доцільно одразу ж використовувати хірургічне лікування. Аналогічної стратегії дотримуються й інші [64], підкреслюючи, що лише 6,7 % мікрораків у пацієнтів з низьким ризиком збільшилися протягом 5 років спостереження. Тому вважають, що тактика спостереження є привабливою альтернативою хірургічному лікуванню папілярної тиреоїдної мікрокарциноми.

Обґрунтовуючи тактику лікування тиреоїдної мікрокарциноми, дослідники спираються на визначення кількості рецидивних випадків. Отже, аналізуючи результати лікування 120 хворих на мікрокарциному, автори відмічають, що незалежно від застосованих хірургічних підходів (тиреоїдектомія, геміструмектомія) та використання післяопераційної радіоїодотерапії рецидиви спостерігали лише в 1,7 % випадків, та роблять висновок, що папілярна тиреоїдна мікрокарцинома має сприятливий перебіг навіть за наявності метастатичного ураження лімфовузлів шиї, яке в даному дослідженні спостерігали у 22 % випадків та локальної інвазії (17 %) [25].

Поряд з такими твердженнями дослідники, зважаючи на досить часту можливість існування місцевого розповсюдження мікрораку та тенденцію до локального і віддаленого метастазування, пропонують використовувати протипухлинне лікування у повному обсязі [65], причому період долікувального спостереження за пацієнтом з мікрораком повинен бути якомога меншим, а саме лікування — повноцінним [66].

Рекомендації щодо обсягів хірургічного лікування також є різними та до кінця не визначеними. З урахуванням описаного дослід-

никами спектра особливостей перебігу тиреоїдної мікрокарциноми — її прогресування та метастазування — рекомендують як проводити втручання в органозберігаючому обсязі, так і використовувати повну протипухлинну програму з хірургічним лікуванням у радикальному обсязі (з тиреоїдектомією).

При визначенні обсягів хірургічного лікування дослідники спираються на строки діагностики мікрокарциноми — до чи після хірургічного лікування. Стверджують, що після доопераційної ідентифікації мікрокарциноми та можливих локальних метастазів треба проводити тиреоїдектомію (якнайменше — субтотальну тиреоїдектомію) з можливою центральною або однобічною лімфаденектомією [4].

Коли мікрокарцинома виявляється до хірургічного лікування або при терміновому інтраопераційному гістологічному дослідженні в процесі хірургічної операції, тотальна тиреоїдектомія може бути здійснена за умови проведення цієї операції досвідченим хірургом. Її принципово перевагою є легкість подальшого спостереження. До того ж така активна хірургічна тактика з використанням післяопераційної радіоїодтерапії ґрунтується на агресивному перебігу мікрокарциноми у 30 % хворих [67]. Однак, якщо мікрокарцинома є випадковою та виявляється при плановому гістологічному дослідженні, повторне хірургічне втручання та подальше протипухлинне лікування вважають недоцільним [42]. Нарешті, якщо мікрокарцинома мультифокальна, з інвазією в капсулу чи з метастазами, безумовно, показана тотальна тиреоїдектомія або остаточна тиреоїдектомія, яку проводять перед наступним лікуванням радіоїодом [26]. Доводять, що така тактика знижує кількість рецидивів захворювання, які спостерігаються за різних програм лікування від 7 до 11 % [1, 68].

Підкреслюють, що лобектомія є методом вибору при наявності одного фокуса раку, що підтверджений гістологічно, а наявність множинних пухлинних фокусів — показання до виконання тотальної тиреоїдектомії [69]. Більше того, з урахуванням негативних чинників прогнозу тиреоїдної мікрокарциноми, можливості її виникнення у доброякісних вузлових утвореннях автори рекомендують проведення рутинної тотальної або субтотальної тиреоїдектомії у пацієнтів з багатовузловим зобом [70].

Обговорюються також питання доцільності проведення лімфодисекції шиї. Ґрун-

туючись на частоті рецидивів мікрораку у лімфовузлах шиї, стверджують, що вони частіше спостерігаються у пацієнтів з лімфовузлами, що пальпуються, — 16,7 %, ніж у хворих з відсутністю таких лімфовузлів — 0,43 %. Тому вважають недоцільним проводити профілактичну лімфодисекцію шиї за відсутності лімфовузлів, що пальпуються [71].

Доцільність проведення другого етапу протипухлинного лікування тиреоїдного мікрораку радіоїодом знаходиться у прямій залежності від поглядів дослідників на визначений ними ступінь агресивності мікрораку щитовидної залози. Існують рекомендації як за, так і проти проведення радіонуклідної терапії, спрямованої на досягнення абляції тиреоїдних залишків. Якщо наявність регіонарних і тим більше віддалених метастазів є беззаперечним показанням до проведення радіоїодтерапії [72], то її призначення при обмеженому щитовидною залозою розташуванні пухлини є суперечливим.

Частина дослідників вважає, що радіоїодабляція доцільна і проводиться при поглинанні ^{131}I на рівні 10–20 % [68]. Поєднання тиреоїдектомії з подальшою радіоїодабляцією є доцільним як для адекватного лікування, так і для коректного подальшого моніторингу [73].

Інші не тільки не наполягають на проведенні радіонуклідної терапії, а навіть вважають її недоречною, обґрунтовуючи таку тактику як можливим її негативним впливом, так і бажанням зберегти еутиреоїдний стан хворого без призначення гормонотерапії (з попереднім проведенням органозберігаючих хірургічних втручань). Метааналіз великої кількості публікацій свідчить, що загалом з 9379 хворих, оперованих з приводу тиреоїдної мікрокарциноми, радіоїодтерапію отримували лише 1594 (17 %) [74]. Однак така неповна тактика протипухлинного лікування може бути причиною виникнення рецидивів пухлини та її метастазів, а також робить практично неможливим постлікувальний моніторинг, від якості якого безпосередньо залежить можливість своєчасного виявлення рецидивів і метастазів тиреоїдного раку та їхнього відповідного лікування.

Аналіз результатів протипухлинного лікування залежно від розміру мікропухлини показав, що пухлини діаметром понад 5 мм повинні лікуватися за стандартною протипухлинною програмою із застосуванням

усіх лікувальних етапів через більш агресивний характер перебігу таких утворень [32]. Аналогічні висновки роблять й інші дослідники, спираючись на розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфовузлів ший [37].

Таким чином, погляди на агресивність мікрокарциноми щитовидної залози є різними, пріоритетність тієї чи іншої програми лікування також жваво дискутується, а обсяги лікування до кінця не визначені. Продовжується обговорення не тільки підходів до хірургічного лікування, а й доцільності проведення післяопераційної радіоїодтерапії. Тому цілком зрозуміло, що всебічне дослідження перебігу тиреоїдної мікрокарциноми з урахуванням стадії пухлинного процесу, особливостей проведеного лікування, біологічних властивостей пухлини

(особливості пухлинного росту, метастазування, молекулярно-біологічні характеристики щодо здатності до рецидивування та метастазування) дозволить дати адекватну характеристику мікрокарциномі щитовидної залози та на тлі отриманих знань з урахуванням світового досвіду створити науково обґрунтовані рекомендації її лікування.

Обґрунтування, розробка і застосування рекомендацій щодо лікування тиреоїдної мікрокарциноми (з визначенням ролі та місця в ньому радіоїодтерапії) дозволять не тільки запобігти місцевому розповсюдженню пухлини та віддаленому метастазуванню, а й створять сприятливі умови для проведення довгострокового моніторингу пацієнтів, що вилікувані, для своєчасної діагностики можливих рецидивів і метастазів пухлини.

Список літератури

1. *Arem F. R.* Thyroid microcarcinoma: prevalence, prognosis, and management / F. R. Arem, S. J. Padayatty, S. I. Saliby Sherman // *Endocr. Pract.* — 1999. — V. 5, № 3. — P. 148–156.
2. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review / A. Nasir, A. Z. Chaudhry, J. Gillespie, H. E. Kaiser // *In Vivo.* — 2000. — V. 14, № 2. — P. 367–376.
3. Us features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls / J. K. Hoand, W. K. Lee, M. Lee [et al.] // *RadioGraphics.* — 2007. — V. 145. — P. 5840–5846.
4. Surgical treatment of differentiated microcarcinomas of the thyroid / M. Ruggieri, M. Genderini, P. Gargiulo [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2001. — V. 5, № 3. — P. 85–89.
5. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients / E. Roti, R. Rossi, G. Trasforini [et al.] // *J. of Clin. Endocrine Society.* — 2006. — V. 91, № 6. — P. 2171–2178.
6. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake / G. L. Kovacs, G. Gonda, G. Vasdasz [et al.] // *Thyroid.* — 2005. — V. 15, № 2. — P. 152–157.
7. Treatment for microcarcinoma of the thyroid. Clinical experience / G. Conzo, M. G. Esposito, M. DiMarzo [et al.] // *Tumori.* — 2003. — V. 89 (suppl. 4). — P. 210–211.
8. II microcarcinoma tiroideo nelle tiroideo nelle tireopatie benigne. Comentario = Thyroid microcarcinoma in benign thyroid diseases. Comentario / M. Costanzo, L. A. M. Caruso, D. C. Messina [et al.] // *Annali Italiani di Chirurgia.* — 2005. — V. 76, № 2. — P. 119–122.
9. Extracapsular invasion of lymph nodes metastases: a good indicator of disease recurrence and poor prognostic on patients with thyroid microcarcinoma / H. Yamashita, S. Noguchi, N. Murakami [et al.] // *Cancer.* — 1999. — V. 86. — P. 842–849.
10. *Yang G. C.* Thyroid microcarcinoma: fine-needle aspiration diagnosis and histologic follow-up / G. C. Yang, V. A. LiVolsi, Z. W. Baloch // *Int. J. Surg. Pathol.* — 2002. — V. 10, № 2. — P. 133–139.
11. *Dietlein M.* Overtherapy or undertherapy for papillary thyroid microcarcinoma? Therapeutic considerations for radioiodine ablation / M. Dietlein, O. Schober, H. Schicha // *Nuklearmedizin.* — 2004. — V. 43, № 4. — P. 107–114.
12. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma / M. Appetecchia, G. Scarcello, E. Pucci, A. Procaccini // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* — 2002. — V. 21. — P. 159–164.
13. *Rodier J. F.* Cervical lymphadenopathy revealing differentiated thyroid cancer. Review of the literature and therapeutic approach / J. F. Rodier, J. C. Janser // *Ann. Chir.* — 1998. — V. 52, № 9. — P. 922–926.
14. Papillary microcarcinomas of the thyroid gland and immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in papillary microcarcinomas / D. Corapcloglu, S. D. Sark, T. Delibasi [et al.] // *J. of Translational Medicine.* — 2006. — V. 4, № 28. — P. 1186–1194.
15. Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis / K. D. Lin, J. D. Lin, M. J. Huang [et al.] // *Int. Surg.* — 1997. — V. 82, № 4. — P. 378–381.
16. Выявляемость злокачественных новообразований щитовидной железы в поликлинических условиях / Ю. Г. Надь, Г. В. Коновалова, С. В. Чеканина, Л. С. Семенова // *Рак щитовидной же-*

лезы. Современные принципы диагностики и лечения : междунар. науч. форум, 12–13 июня 2009 г., С.-Петербург : материалы форума. — СПб., 2009. — С. 90–91.

17. Thyroid papillary cancers: microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and non-incident cancers — are they different diseases? / D. Barbaro, U. Simi, G. Meucci [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2005. — V. 63, № 5. — P. 577–581.

18. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen [et al.] // Thyroid. — 2006. — V. 16. — P. 109–141.

19. Papillary microcarcinoma of the thyroid / K. Sugino, K. Ito, O. Ozaki [et al.] // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — V. 21, № 7. — P. 445–448.

20. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease / E. Marqusee, C. B. Benson, M. C. Frates [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2000. — V. 133. — P. 696–700.

21. Papillary thyroid microcarcinoma presenting as cervical lymph node metastasis. Interest of technetium-99m scintigraphy and lymph node thyroglobulin measurement / S. Ajmi, H. Hassine, R. Sfar [et al.] // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. — 2006. — V. 127, № 3. — P. 179–182.

22. ^{99m}Tc -MIBI — SPECT in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated serum thyroglobulin levels but negative ^{131}I whole body scan / C. H. Fish, F. Y. Lin, R. F. Yen [et al.] // Endocr. Res. — 2003. — V. 29, № 1. — P. 9–15.

23. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence, and optimal strategy for neck dissection / N. Wada, Q. Y. Duh, K. Sugino [et al.] // Ann. Surg. — 2003. — V. 237. — P. 399–407.

24. Papillary thyroid microcarcinoma: a low risk neoplasm? / G. A. Lupoti, S. Colarusso, A. Panico [et al.] // Endocrine Abstracts. — 2006. — V. 11. — P. 531.

25. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma / M. Appetecchia, G. Scarcello, E. Pucci, A. Procaccini // J. Exp. Clin. Cancer Res. — 2002. — V. 21, № 2. — P. 159–164.

26. Афанасьева Н. І. Чи необхідна радіоїодтерапія при тиреоїдній мікрокарциномі? / Н. І. Афанасьєва, О. В. Мужичук, Л. Я. Васильєв // Актуальні питання ядерної медицини : наук.-практ. конф., 2–4 листопада 2005 р., м. Чернівці : матеріали конф. // Укр. радіол. журнал. — 2005. — Т. XII, вип. 3 — С. 450–453.

27. Treatment of differentiated thyroid cancers of nodular type / J. Tourniaire, M. H. Bernard, M. Bertholon-Gregoire [et al.] // Ann. Endocrinol. (Paris). — 1997. — V. 58, № 3. — P. 211–215.

28. Ito Y. Papillary microcarcinoma of the thyroid / Y. Ito, A. Miyauchi, N. Amino // Recent Advances in Thyroid Cancer Research. — 2006. — V. 81. — P. 1–16.

29. Microcarcinoma of the thyroid gland the Gustave-Roussy institute experience / E. Baudin, J. P. Travagly, J. Ropers [et al.] // Cancer. — 1997. — V. 83, № 3. — P. 553–559.

30. Krueger J. E. Inherited medullary microcarcinoma of the thyroid: a study of 11 cases / J. E. Krueger, A. Maitra, J. Albores-Saavedra // Am. J. Surg. Pathol. — 2000. — V. 24, № 6. — P. 853–858.

31. Derizhanova I. S. C-cells in malignant epithelial tumors of the thyroid gland / I. S. Derizhanova, S. I. Sidorenko // Vopr. Onkol. — 1998. — V. 44, № 6. — P. 686–690.

32. Papillary thyroid microcarcinoma. Long-term outcome in 587 cases compared with published data / M. R. Pelizzo, B. I. Merante, A. Toniato [et al.] // Minevra Chir. — 2007. — V. 62, № 5. — P. 315–325.

33. Radiologic and pathologic findings of nonpalpable thyroid carcinomas detected by ultrasonography in a medical screening center / J. Y. Kim, C. H. Lee, S. Y. Kim [et al.] // J. Ultrasound Med. — 2008. — V. 27, № 2. — P. 215–223.

34. Papillary thyroid microcarcinoma in 188 consecutive thyroidectomies / J. A. B. Hernandez, M. Belinckton, P. Monsalve, M. G. Viera // Endocr. Abstracts. — 2008. — № 16. — P. 811.

35. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality / S. M. Chow, S. C. Law, J. K. Chan [et al.] // Cancer. — 2003. — V. 98. — P. 31–40.

36. Xu Y. Analysis of lymph node metastasis factors in papillary thyroid microcarcinoma / Y. Xu, J. Wang // Lin Chung Er Yan Tou Jing Wai Ke Za Zhi. — 2007. — V. 21, № 15. — P. 679–682.

37. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment / N. Besic, G. Pilko, R. Petric [et al.] // J. Surg. Oncol. — 2007. — V. 97, № 3. — P. 221–225.

38. Czarniecka A. Clinical picture of differentiated thyroid carcinoma in the T1 stage / A. Czarniecka, J. Wloch, D. Lange // Wiad Lek. — 2001. — V. 54. — P. 225–233.

39. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity / G. Lupoli, G. Vitale, M. Caraglia [et al.] // Lancet. — 1999. — V. 353, № 153. — P. 637–639.

40. Розвиток та перебіг раку щитоподібної залози на тлі доброякісної тиреоїдної патології / Н. І. Афанасьєва, О. В. Мужичук, Л. Я. Васильєв [та ін.] // Онкологія. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 29–31.

41. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1/5 cm in diameter: study of 299 cases / G. Pelegriti, C. Scollo, G. Lumera [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — V. 89. — P. 3713–3720.

42. Thyroid microcarcinoma during thyroidectomy / D. Siassakos, S. Gourgiotis, P. Moustafellos [et al.] // Singapore Med. J. — 2008. — V. 49, № 1. — P. 23–25.

43. High risk for microcarcinoma in thyroid benign diseases. Incidence in a one year period of total thyroidectomies / M. Carlini, C. Giovannini, F. Castadi [et al.] // *Exp. Clin. Cancer. Res.* — 2005. — V. 24. — P. 231–236.
44. Incidental thyroid microcarcinoma in benign thyroid disease. Incidence in a total of 100 consecutive thyroidectomy / M. Carlini, C. Giovannini, E. Mercadante [et al.] // *Chir. Ital.* — 2005. — V. 58, № 4. — P. 441–447.
45. Рачинский С. В. Анализ выявления малого рака щитовидной железы / С. В. Рачинский, Е. В. Цветкова // Зоб и рак щитовидной железы : материалы конф., 4–7 апреля 2007 г., г. Екатеринбург. — Екатеринбург, 2007. — С. 163.
46. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter / C. Cerci, S. S. Cerci, E. Erooglu [et al.] // *J. Postgraduate Med.* — 2007. — V. 53, № 3. — P. 157–160.
47. *Burman K. D.* Micropapillary thyroid cancer: should we aspirate all nodules regardless of size? / K. D. Burman // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2006. — V. 91, № 6. — P. 2043–2046.
48. Immunohistochemical expression of Bcl-2, Ki-67, and p21 in patients with papillary thyroid cancer / P. Siironen, S. Nordling, J. Louhimo [et al.] // *Allergy and Immunology.* — 2005. — V. 26, № 1. — P. 50–56.
49. Patterns of cyclin E, retinoblastoma protein, and p21^{Cip1/WAF1} immunostaining in the oncogenesis of papillary thyroid carcinoma / J. Brzezinski, A. Migodzinski, A. Toczek [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — V. 279. — P. 5387–5396.
50. Underexpression of p27/Kip1 in thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease / M. L. C. Khoo, J. L. Freeman, I. J. Witterick [et al.] // *Arch. Otolaryng. Head Neck Surg.* — 2002. — V. 128. — P. 253–257.
51. p27^{Kip1} expression distinguishes papillary hyperplasia in craves' disease from papillary thyroid carcinoma / L. A. Erickson, O. M. Yousef, L. Jin [et al.] // *Mod. Pathol.* — 2000. — V. 13, № 9. — P. 1014–1019.
52. *Nakayama H.* Clinical significance of BRAF (V600E) mutation and Ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinomas / H. Nakayama // *Anticancer Res.* — 2007. — V. 27, № 5. — P. 3645–3649.
53. Overexpression of wild-type THRBeta1 suppresses the growth and invasiveness of human papillary thyroid cancer cells / I. Sedliarou, M. Matsuse, V. Saenko [et al.] // *Anticancer Res.* — 2008. — V. 27, № 6B. — P. 3999–4009.
54. Cyclin D1 overexpression in thyroid papillary microcarcinoma: its association with tumour size and aberrant β -catenin expression / D. Lantsov, S. Meirmanov, M. Nakashima [et al.] // *Histopathology.* — 2005. — V. 47, № 3. — P. 248–256.
55. Low level of cyclin D1 protein expression in thyroid microcarcinomas from an autopsy / G. L. Kovacs, E. Stelkovic, L. Krenacs [et al.] // *Endocrine.* — 2005. — V. 26, № 1. — P. 41–44.
56. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy / I. Sugitani, A. Yanagisawa, A. Shimizu [et al.] // *World J. Surg.* — 1998. — V. 22, № 7. — P. 731–737.
57. Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma / D. J. Lim, K. H. Baek, Y. S. Lee [et al.] // *Thyroid.* — 2007. — V. 17, № 9. — P. 883–888.
58. Immunohistochemical analysis of expression of bcl-2 protein in papillary carcinomas and papillary microcarcinomas of the thyroid gland / A. Mitselou, D. Peschos, P. Dallass [et al.] // *Experim. Oncol.* — 2004. — V. 26, № 4. — P. 282–286.
59. *Mazzaferri E. L.* Management of low-risk differentiated thyroid cancer / E. L. Mazzaferri // *Endocr. Pract.* — 2007. — V. 13. — P. 498–512.
60. *Ito Y.* Therapeutic strategies for papillary microcarcinoma of the thyroid / Y. Ito, A. Miyauchi // *Current Cancer Therapy Reviews.* — 2005. — V. 1. — P. 19–25.
61. *Elizabeth N.* Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment / N. Elizabeth, L. E. Braverman // *J. Clin. Endocrinology Metabolism.* — 2004. — V. 89, № 8. — P. 3710–3712.
62. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma / C. Page, A. Biet, P. Boute [et al.] // *Eur. Arch. of Oto-Rhino-Laryng.* — 2009. — V. 266, № 12. — P. 1959–1963.
63. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid / Y. Ito, T. Urino, K. Nakano [et al.] // *Thyroid.* — 2003. — V. 13, № 4. — P. 381–387.
64. *Ito Y.* Appropriate treatment for asymptomatic papillary microcarcinoma of the thyroid // Y. Ito, A. Miyauchi // *Exp. Opinion on Pharmacotherapy.* — 2007. — V. 8, № 18. — P. 3205–3215.
65. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma / J. D. Lin, S. T. Chen, T. C. Chao [et al.] // *Arch. Surg.* — 2005. — V. 140. — P. 940–945.
66. Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in Korean patients / L. Junho, R. Yumie, L. Sihoon [et al.] // *Endocrinology.* — 2006. — V. 53, № 5. — P. 627–632.
67. *Lin J. D.* Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer / J. D. Lin // *Medical Oncology.* — 2009. — № 5. — P. 37.
68. *Mishra A.* Total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. Primary compared with completion thyroidectomy / A. Mishra, S. K. Mishra // *Eur. J. Surg.* — 2002. — V. 168. — P. 283–287.

69. Wesley S. R. Treatment of papillary microcarcinoma of the thyroid / S. R. Wesley, T. A. Fagundes, S. Purisch // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 48, № 6. — P. 681–687.
70. Pearce E. N. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment / E. N. Pearce, L. E. Braverman // *J. Clin. Endocr. Metabolism.* — 2004. — V. 89, № 8. — P. 3710–3712.
71. Lin J. D. Clinical experience in the diagnosis of 127 papillary thyroid microcarcinomas / J. D. Lin, B. Y. Huang, H. Y. Chang // *Endocr. Related Cancer.* — 1998. — V. 5, № 3. — P. 239–245.
72. Rasmussen U. F. What is the optimal follow-up strategy for patients with papillary thyroid microcarcinoma? / U. F. Rasmussen // *Nature Reviews Endocrinology.* — 2006. — V. 2. — P. 426–427.
73. Surgical treatment of differentiated microcarcinomas of the thyroid / M. Ruggieri, M. Genderini, P. Gargiulo [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2001. — V. 5, № 3. — P. 85–89.
74. Bal C. S. Radioiodine lobar ablation as an alternative to completion thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer / C. S. Bal, A. Kumar, G. S. Pant // *Nucl. Med. Commun.* — 2003. — V. 24. — P. 203–208.

А.В. Мужичук, Н.И. Афанасьева, В.В. Мужичук

**МИКРОКАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Изучено клиническое течение тиреоидной микрокарциномы с учетом биологических свойств опухоли, что позволяет дать ей адекватную характеристику и на фоне полученных знаний с учетом мирового опыта создать научно обоснованные рекомендации по ее лечению. Обоснование, разработка и применение рекомендаций по лечению тиреоидной микрокарциномы позволят предотвратить распространение опухоли и создадут благоприятные условия для долгосрочного мониторинга больных.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, микрокарцинома.

A.V. Muzhichuk, N.I. Afanasyeva, V.V. Muzhichuk

THYROID MICROCARCINOMA. PROSPECTS OF RESEARCHES (LITERATURE REVIEW)

The thyroid microcarcinoma clinical course taking into account the biological properties of tumors was studied. It would give it adequate characterization and background knowledge acquired in the light of international experience to create a science-based recommendation for its treatment. Rationale, design and implementation of the recommendations for the treatment of thyroid microcarcinoma will prevent the tumor progression and create favorable conditions for patients long-term monitoring.

Key words: struma maligna, microcarcinoma.

Поступила 31.03.10

ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.177-089.888.11:618.11-008.64-037

В.А. Пітько, О.І. Ткачов, О.О. Логінова, О.Д. Демиденко, І.А. Гузь*Харківський національний медичний університет
Український науково-практичний медичний центр акушерства, гінекології
та репродуктології Харківського національного медичного університету***ОДИН З ПРОГНОСТИЧНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ
ВИСОКОЇ ЙМОВІРНОСТІ РОЗВИТКУ
СИНДРОМУ СЛАБКОЇ ВІДПОВІДІ ЯЄЧНИКІВ
У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Вивчали прогностичну цінність колірною доплерівського картування як можливого методу ранньої діагностики синдрому слабкої відповіді яєчників на проведення контрольованої стимуляції яєчників. Встановлено, що індекс резистентності та пульсаційний індекс кровообігу яєчників дозволяють у всіх випадках дослідження вже на етапі підготовки пацієнтки до програми лікування безпліддя з використанням контрольованої стимуляції яєчників «сигналізувати» лікарю-репродуктологу про те, що в даної пацієнтки буде спостерігатися «бідна» відповідь яєчників на лікування.

Ключові слова: колірне доплерівське картування, контрольована стимуляція яєчників, синдром слабкої відповіді яєчників.

Синдром слабкої відповіді яєчників (ССВЯ) є складним патологічним станом жіночого організму, що проявляється зниженою реакцією (відповіддю) яєчників на контрольовану стимуляцію яєчників (КСЯ) у програмах допоміжних репродуктивних технологій з лікування безпліддя, коли необхідно отримати мультифолікулярну відповідь яєчників для селекції ооцитів, а в подальшому і ембріонів з метою відібрати та провести ембріотрансфер найкращих.

Досягнуті значні успіхи новітніх технологій і насамперед фармакологічної промисловості, що випускає фолікулостимулюючі препарати, однак і досі від 9 до 24 % пацієнток клінік репродуктивної медицини мають знижену реакцію яєчників на КСЯ за допомогою фолікулостимулюючих гормонів [1, 2]. Дані обставини і визначають актуальність дослідження ССВЯ.

Діагностичні критерії, що виявляють знижену реакцію яєчників у протоколах КСЯ, не мають чіткого визначення. Кількість, яка пропонується як гранична, коли-

вається, за даними різних авторів, від 3 до 5 фолікулів на день призначення тригерної дози хоріонічного гонадотропіну [3–5] і від 3 до 5 отриманих у результаті пункції яйцеклітин [6, 7]. При «бідній» відповіді яєчників у стандартних протоколах запліднення *in vitro* незалежно від причин є інколи навіть неможливим етапом перенесення ембріонів.

На сьогоднішній день перспективи визначення можливості розвитку ССВЯ полягають у вимірюванні розмірів, а відповідно, і об'єму яєчників та визначенні кількості антральних фолікулів, вмісту антимюлерова гормону, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів і естрадіолу. Але відомо, що розміри яєчників не завжди відповідають реакції фолікулярного апарату. Не всі антральні фолікули досягають розмірів преовуляторних, деякі з них відповідно до розташування в яєчнику так і залишаються малими і не можуть бути використані в процесі запліднення *in vitro*. Антимюлерів гормон та інші гормони вказують на можливість слабкої відповіді яєчників, але лише

© В.А. Пітько, О.І. Ткачов, О.О. Логінова та ін., 2010

приблизно, і не вказують, наскільки «бідною» буде ця відповідь, тобто скільки буде отримано преовуляторних фолікулів.

Нами було поставлено мету — дослідити особливості кровообігу в судинах, що живлять яєчники, у жінок зі слабкою відповіддю на КСЯ та визначитися, які саме критерії доплерометрії є найбільш показовими для раннього встановлення діагнозу ССВЯ та прогностичними для передбачення його розвитку.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням знаходились 32 жінки з ССВЯ, у яких цей діагноз було встановлено в попередніх спробах лікування безпліддя за допомогою програм допоміжних репродуктивних технологій, насамперед програми запліднення *in vitro* (ЗІВ). Вік жінок коливався від 24 до 40 років, середній вік — $(34,40 \pm 3,25)$ року.

В контрольну групу порівняння увійшли 35 жінок з нормальною відповіддю яєчників на КСЯ, що була доказана при проведенні у них попередніх програм ЗІВ (зареєстрована адекватна проведеним стимуляції відповідь яєчників), але не було отримано вагітність. Дослідження проводилося на ультразвуковому апараті експертного класу Philips HD-11 XE, транспіхвовий датчик 7,5 МГц. При кольоровому доплерівському картуванні візуалізували кольорові локуси, які співпадали з місцезнаходженням судин, та оцінювали їхню васкуляризацію. Для отримання доплерівської кривої вибирали ті локуси, розмір та вікно кольорового доплерівського картування в яких співпадали з зоною обстеження. Для кількісної інтерпретації спектральних кривих швидкостей кровообігу вивчали такі параметри, як індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ) та пікову систолічну швидкість кровообігу (ПСШ).

При дослідженні доплерівської кривої звертали увагу на особливості її форми: тип А — діастолічний кровообіг мав місце протягом всього серцевого циклу; тип В — відсутній пізній діастолічний кровообіг; тип С — відсутній ранній діастолічний кровообіг; тип D — діастолічний кровообіг відсутній у ранню діастолу, але спостерігався в середню та відсутній в пізню діастолу; тип 0 — діастолічний кровообіг повністю відсутній [8].

Результати та їх обговорення. В 36 % випадків дослідження до початку лікування мала місце повна відсутність діастолічного кровообігу (тип кривої 0), у 42 % ви-

падків відсутній ранній діастолічний кровообіг (тип кривої А), що свідчить на користь ішемічних процесів у тканині яєчника. У 13 % випадків відсутній пізній діастолічний кровообіг (тип В) і в 9 % випадків діастолічний кровообіг візуалізувався протягом всього циклу (тип кривої С). При кольоровому доплерівському картуванні було визначено достовірне підвищення індексів судинного опору (ПІ та ІР) в яєчничовій артерії та в її стромальних гілках у групі дослідження до початку лікування відносно показників контрольної групи.

Кровообіг в яєчничовій артерії (воротах яєчника) до початку лікування вдалося візуалізувати лише у 15 (46,8 %) жінок з ССВЯ з обох боків, у 6 (18,7 %) кровообіг візуалізувався лише справа та у 7 (21,8 %) пацієнток з ССВЯ — зліва. Таким чином, у 28 (87,5 %) кровообіг мав місце за даними доплерометричного дослідження. У 7 (21,8 %) пацієнток кровообіг у стромальних гілках яєчничової артерії не візуалізувався з обох боків, у 6 (18,7 %) — справа та у 4 (12,5 %) — зліва. Таким чином, взагалі візуалізувати кровообіг у стромі яєчників вдалося у 25 (78,1 %) пацієнток, з них у 10 (31,2 %) кровообіг візуалізувався лише частково на одному з боків.

При загальному дослідженні яєчників було також встановлено, що при ССВЯ в анамнезі ехографічна структура яєчників буває двох видів: фолікулярного та афолікулярного типу. Під час кольорового доплерівського картування було виявлено, що у групі з афолікулярним типом ССВЯ спостерігається більш значне зниження кровообігу в яєчничовій артерії, ніж у жінок з фолікулярним типом ССВЯ (таблиця). У подальшому при проведенні лікування за «модифікованим» протоколом нами було встановлено, що жінки з фолікулярним типом ССВЯ є більш перспективними пацієнтками, ніж пацієнтки, у яких спостерігався афолікулярний тип будови яєчника. У жінок з фолікулярним типом ССВЯ нами вдалося отримати повноцінну відповідь яєчника в усіх без виключення випадках лікування, тоді як при афолікулярному типі будови яєчника ми за допомогою «модифікованого» протоколу отримали повноцінну відповідь лише у 4 (28,6 %) випадках, а в 10 (71,4 %) випадках спостерігався ССВЯ і ці пацієнтки були вимушені стати учасниками програми з донації ооцитів, урахувавши той факт, що власних ооцитів було небагато, а якість ембріонів доволі низька.

Індекси опору судинного русла в яєчниковій артерії та її стромальних гілках у жінок з ССВЯ до лікування та нормальною відповіддю на КСЯ

Показник	Контроль	Тип ССВЯ	
		фолікулярний (n=18)	афолікулярний (n=14)
ІІІ яєчникової артерії			
правого яєчника	1,20±0,08	2,19±0,08	2,61±0,10
лівого яєчника	1,10±0,07	2,22±0,05	3,24±0,20
ІР яєчникової артерії			
правого яєчника	0,74±0,15	1,20±0,05	1,75±0,06
лівого яєчника	0,71±0,10	1,74±0,06	0,02±0,10
ІІІ строми			
правого яєчника	0,90±0,10	3,35±0,09	3,55±0,15
лівого яєчника	1,10±0,17	2,75±0,07	3,13±0,06
ІР строми			
правого яєчника	0,64±0,15	1,31±0,03	1,56±0,04
лівого яєчника	0,54±0,10	0,90±0,03	0,99±0,06

Таким чином, разом з підвищенням індексів опору судинного русла (ІР та ІІІ) у пацієток із ССВЯ недостовірно знижена ПСШ кровообігу в порівнянні з такою у жінок з регулярним менструальним циклом.

Висновки

1. При синдромі слабкої відповіді яєчників на контрольовану стимуляцію яєчників у жінок спостерігається підвищення індексів опору судинного русла (пульсаційного індексу та індексу резистентності) в яєчникової артерії та її стромальних гілках.

2. При афолікулярному типі синдрому слабкої відповіді яєчників пульсаційний індекс та індекс резистентності підвищені більше, ніж при фолікулярному типі. Таке підвищення пульсаційного індексу та індек-

су резистентності призводить до погіршення кровообігу яєчників, що у свою чергу можна розглядати як ознаку погіршення живлення фолікулів, їхнє зростання у відповідь на стимуляцію при цьому затримується або повністю зупиняється.

3. Проведення колірною доплерівською картування у жінок — кандидаток на програму запліднення *in vitro* та визначення таких параметрів доплерометрії, як індекс резистентності та пульсаційний індекс, є достовірними критеріями в порівнянні з нормальною відповіддю яєчників на контрольовану стимуляцію яєчників для передбачення та прогнозування розвитку синдрому слабкої відповіді яєчників у програмах запліднення *in vitro*, що планується у таких жінок.

Список літератури

1. Маслій Ю. Б. Етіопатогенетичні чинники синдрому слабкої відповіді яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій / Ю. Б. Маслій, Г. Б. Лівшиць, І. О. Судома // Здоров'я жінчини. — 2006. — № 4 (28). — С. 152–157.
2. Судома І. О. Синдром слабкої відповіді яєчників у циклах екстракорпорального запліднення у пацієток із аденоміозом / І. О. Судома // Український медичний часопис. — 2005. — № 2. — С. 98–100.
3. Serum levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones in normal and poor-responding patients undergoing with urofollitropin after pituitary down regulation / M. Fridstrom, E. Akerlof, P. Sjoblom, T. Hillensjo // Gynecol. Endocrinol. — 1997. — V. 11. — P. 25–28.
4. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome / J. Land, M. Yarmolinskaya, J. Dumoulin, J. Evers // Fertil. Steril. — 1996. — V. 65. — P. 961–965.
5. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome / F. Raga, E. Bonilla-Musoles, E. M. Casan, F. Bonilla // Hum. Reprod. — 1999. — V. 14. — P. 1431–1434.
6. Chong A. Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin / A. Chong, R. Rafael, C. Forte // Fertil. Steril. — 1986. — V. 46. — P. 599–603.

7. Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle / L. Rombauts, A. Suikkari, V. MacLachlan [et al.] // Fertil. Steril. — 1998. — V. 69. — P. 665–669.

8. Трансвагінальна доплерографія при ендокринній безплідності / [Р. Я. Абдуллаєв, В. В. Грабар, О. В. Грищенко, В. Д. Деджо]. — Харків : Нове слово, 2008. — 64 с.

В.А. Питько, А.И. Ткачѳв, О.А. Логинова, А.Д. Демиденко, И.А. Гузь

ОДИН ИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СЛАБОГО ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Изучали прогностическую ценность цветового доплеровского картирования как возможного метода ранней диагностики синдрома слабого ответа яичников на проведение контролируемой стимуляции яичников. Установлено, что индекс резистентности и пульсационный индекс кровотока яичников позволяют во всех случаях исследования уже на этапе подготовки пациентки к программе лечения бесплодия с применением контролируемой стимуляции яичников «сигнализировать» врачу-репродуктологу о том, что у данной пациентки будет наблюдаться «бедный» ответ яичников на проводимое лечение.

Ключевые слова: цветное доплеровское картирование, контролируемая стимуляция яичников, синдром слабого ответа яичников.

V.A. Pitko, A.I. Tkachev, O.A. Loginova, A.D. Demidenko, I.A. Guz

ONE OF THE PROGNOSTIC METHODS FOR HIGH PROBABILITY ESTIMATION OF LOW OVARIAN RESPONSE SYNDROME IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES PROGRAMMES

The predictive validity of colour Doppler mapping as a potential early detection method of low ovarian response syndrome for the employment of controlled ovarian stimulation was investigated. It has been established, that resistance index and pulse index of ovarian blood flow are able to produce a «signal» for the physician-reproductologist that his patient will demonstrate low ovarian response to the conducted treatment, as it has been demonstrated in all cases of the present research, as early as on the stage when the patient is prepared for the programme of infertility treatment using controlled ovarian stimulation.

Key words: colour Doppler mapping, controlled ovarian stimulation, low ovarian response syndrome.

Поступила 11.10.10

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

УДК 616.21:08:612.017

Л.С. Негипа, И.П. Высеканцев, С.А. Негипа**Харьковский национальный медицинский университет***Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КВЧ-ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

У больных хроническим тонзиллитом выявлены вторичные иммунодефицитные состояния с различными комбинациями инфекционного, аллергического и аутоиммунного клинических синдромов, совпадающие по характеру и степени выраженности с клиническими формами хронического тонзиллита. Установлено, что крайне высокочастотная терапия обеспечивает полное или частичное восстановление показателей клеточного, гуморального и местного иммунитета в зависимости от формы заболевания. Обсуждаются механизмы терапевтического действия волн крайне высокочастотного диапазона.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, крайне высокочастотная терапия, аутоиммунные состояния, инфекционный аллергический и аутоиммунный клинические синдромы.

Оториноларингологические заболевания постоянно составляют высокий удельный вес среди всех случаев заболеваемости населения. В ряде регионов в связи с ухудшением экологической ситуации наблюдается рост данной патологии. Следует отметить, что истинная распространенность хронического тонзиллита исследована недостаточно. По данным [1], частота его встречаемости среди различных контингентов населения весьма вариабельна: от 0,8 до 45 % и более. Хронический тонзиллит — одно из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов [1, 2]. Ведущими звеньями патогенеза хронического тонзиллита являются нарушения местных и общих механизмов реализации естественной резистентности и приобретенного иммунитета, а также изменения состава микробиоценоза носоглотки с инфицированием тканей небных миндалин патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [3].

Существует достаточно большое количество методик консервативного лечения хронического тонзиллита, в которых, как правило, доминирующей является антибак-

териальная терапия, однако терапевтический эффект от их применения в ряде случаев недостаточно высокий [4, 5]. В связи с этим разработка новых методических подходов к консервативному лечению хронического тонзиллита не потеряла своей актуальности. На кафедре оториноларингологии ХНМУ разработан метод лечения пациентов с хроническим тонзиллитом с помощью электромагнитных волн КВЧ-диапазона (КВЧ-терапия) [6]. Метод показал высокую клиническую эффективность при разных формах хронического тонзиллита [7]. В настоящее время проводятся исследования по изучению механизмов действия КВЧ-терапии.

Целью настоящего исследования являлось изучение показателей клеточного, гуморального и местного иммунитета у больных с разными формами хронического тонзиллита после КВЧ-терапии.

Материал и методы. Исследования проводили на 256 больных компенсированной (127 человек) и декомпенсированной (129 человек) формами хронического тонзиллита: 133 женщины, 123 мужчины. Возраст

больных — от 14 до 52 лет. Курс лечения состоял из 10 сеансов, проводимых ежедневно. На подчелюстные области в проекции небных миндалин воздействовали в течение 5 минут КВЧ-волнами, длина волны равнялась 7,2 мм, частота — 40–45 ГГц, мощность потока — 5 мВт/см². Клинический материал (кровь, слюну, биоптаты тканей небных миндалин) забирали до начала, на второй день и через 1 месяц после окончания КВЧ-терапии. Для определения α -интерферонов биоптаты дополнительно забирали через 2 месяца.

Контрольную группу составили 47 клинически здоровых волонтеров (26 мужчин, 21 женщина) в возрасте от 18 до 42 лет. Все они не имели хронических заболеваний и не болели респираторными инфекциями в течение 3 месяцев до забора материала. У лиц контрольной группы изучали показатели иммунной системы. У женщин кровь забирали на 8–12-й день овуляционного цикла.

Забор крови для иммунологических исследований производили из локтевых вен натошак. Кровь для определения CD⁺-клеток забирали в акутайзеры с гепарином. Мононуклеарные клетки выделяли в градиенте фиколл-верографина с плотностью 1,077 г/см³ [8]. Количественное содержание в крови CD⁺-клеток определяли стандартным методом с использованием проточного цитофлуориметра FACS Calibur и моноклональных антител и реактивов фирмы BD (США) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Результаты измерений, выполняемых в этих исследованиях, оценивали с помощью программного обеспечения фирмы BD Quest Pro. Функциональную активность лимфоцитов оценивали с помощью реакции бластной трансформации (РБТЛ) — спонтанной и стимулированной митогеном фитогемагглютинином (ФГА). Реакцию ставили по методике [9]. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по модифицированному методу [10]. При постановке реакции использовали 3,5 % ПЭГ с молекулярной массой 6000, вызывающий преципитацию наиболее распространенных иммунных комплексов средних размеров. Фагоцитарную активность клеток крови определяли по общепринятым методикам [11]. Кислородзависимую метаболическую активность фагоцитов изучали в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте [12]. Микробной тест-культурой для фагоцитов служила суточная культура *S. aureus* 209P. Наличие и кон-

центрацию иммуноглобулинов классов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии [13] с использованием моноспецифических сывороток к иммуноглобулинам (Институт биологических препаратов им. И.И. Мечникова, Москва). Концентрацию иммуноглобулинов рассчитывали с помощью электронных таблиц Excel по формуле, описанной в [14, 15]. Концентрацию лизоцима в слюне исследовали турбидиметрическим методом [16] с использованием ацетонового порошка *M. lisodeikticus*. Содержание α -интерферонов в биоптатах тканей миндалин определяли с помощью иммуноферментного анализа [17]. Для определения использовали набор реагентов Pro Con IF 2plus (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Учет реакции производили на фотометре АИФ-Ц-d-c («Витязь», Витебск). Образцы перед проведением иммуноферментного анализа взвешивали, гомогенизировали и суспендировали в физиологическом растворе из расчета 1:5.

Статистическую обработку полученных данных проводили принятыми в медицине и биологии методами [18]. Достоверность расчетов равнялась 95 %.

Результаты. По данным исследований иммунного статуса больных хроническим тонзиллитом до начала КВЧ-терапии мы разделили их на три условных группы. Критерием для такого деления служили количество и степень отклонения показателей клеточного, гуморального и местного иммунитета от их значений в контрольной группе.

У больных первой группы количество лейкоцитов и лимфоцитов сохранялось на уровне показателей контрольной группы (табл. 1). Количество CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺-клеток было пониженным на 15–20 %, а количество CD19⁺-клеток — повышенным. При этом иммунорегуляторный индекс (ИРИ) не изменялся. Проллиферативная активность лимфоцитов снижалась на 15 %. Показатели фагоцитарной активности были снижены на 20,0–34,4 %. Концентрация IgA, IgM в крови снижалась соответственно на 20 и 59 %. Содержание IgG не отличалось от показателя контрольной группы. Концентрация ЦИК повышалась на 70,8 %. Показатели местного иммунитета у больных первой группы были следующими. Концентрация IgM, IgG, sIgA в слюне не изменялась (табл. 2). Концентрация лизоцима в слюне снизилась на 14 % (рис. 1), а концентрация α -интерферонов в тканях миндалин — на 18 % (рис. 2).

Таблица 1. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных

Показатель	Норма	1-я группа		
		до лечения	после окончания лечения	через 1 мес после лечения
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,8 \pm 0,3	7,3 \pm 0,4*	7,1 \pm 0,5*	6,9 \pm 0,4*
Лимфоциты	38,6 \pm 1,4	39,6 \pm 1,6*	39,2 \pm 0,9*	38,9 \pm 1,1*
CD3 ⁺ -клетки, %	53,7 \pm 1,0	43,9 \pm 2,4	42,1 \pm 2,1	53,9 \pm 1,8*
CD4 ⁺ -клетки, %	39,2 \pm 1,5	33,4 \pm 1,8	31,9 \pm 2,0	38,9 \pm 2,5*
CD8 ⁺ -клетки, %	19,8 \pm 0,7	16,1 \pm 0,7	15,5 \pm 0,6	19,6 \pm 0,5*
ИРИ (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	1,97 \pm 0,03	2,07 \pm 0,04	2,05 \pm 0,01	1,98 \pm 0,02*
Пролиферативная активность лимфоцитов, индуцированных ФГА	32416 \pm 2310	27582 \pm 1900	27114 \pm 1785	32844 \pm 2110*
Индекс стимуляции в РБТЛ с ФГА	28,7 \pm 2,6	21,2 \pm 1,9	22,4 \pm 1,5	28,1 \pm 1,9*
CD16 ⁺ -клетки, %	13,1 \pm 3,7	10,7 \pm 1,1	10,9 \pm 0,8	13,4 \pm 2,1*
CD19 ⁺ -клетки, %	18,5 \pm 1,2	22,0 \pm 0,9	22,0 \pm 0,7	18,9 \pm 1,5*
CD25 ⁺ -клетки, %	22,4 \pm 3,2	18,5 \pm 1,2	18,7 \pm 0,8	22,8 \pm 2,1*
IgA, г/л	1,20 \pm 0,02	1,44 \pm 0,01	1,43 \pm 0,02	1,20 \pm 0,04*
IgM, г/л	1,05 \pm 0,20	1,67 \pm 0,10	1,65 \pm 0,10	1,1 \pm 0,1*
IgG, г/л	13,50 \pm 0,08	14,80 \pm 0,08	14,7 \pm 0,1	13,6 \pm 0,1*
ЦИК общие, г/л	2,4 \pm 0,7	4,1 \pm 0,3	4,1 \pm 0,4	2,7 \pm 0,3*
Фагоцитарный показатель, %	65,8 \pm 1,7	50,7 \pm 0,6	51,2 \pm 0,5	65,1 \pm 0,8*
Фагоцитарный индекс	6,4 \pm 0,3	4,2 \pm 0,3	4,2 \pm 0,4	6,5 \pm 0,4*
НСТ-тест, %				
спонтанный	0,35 \pm 0,02	0,28 \pm 0,01	0,28 \pm 0,01	0,34 \pm 0,01*
стимулированный	0,96 \pm 0,02	0,68 \pm 0,02	0,69 \pm 0,02	0,95 \pm 0,04*
ИС (НСТстимул./ НСТспонтан.)	2,70 \pm 0,02	2,40 \pm 0,01	2,46 \pm 0,03	2,79 \pm 0,02*

* Статистические различия не достоверны. Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Концентрация иммуноглобулинов в слюне больных хроническим тонзиллитом после КВЧ-терапии, мкг/мл

Группа	IgG	IgM	sIgA
Контроль	6,4 \pm 1,3	4,8 \pm 0,5	18,2 \pm 1,5
1-я			
до лечения	5,3 \pm 2,2*	4,0 \pm 1,3*	16,8 \pm 1,4*
после лечения	5,65 \pm 1,90*	4,5 \pm 0,9	17,3 \pm 1,2*
через 1 мес после лечения	6,1 \pm 1,5*	5,1 \pm 0,8*	19,0 \pm 1,8*
2-я			
до лечения	4,9 \pm 1,8*	3,7 \pm 0,9	15,2 \pm 1,7
после лечения	5,2 \pm 2,1*	4,0 \pm 0,6	15,0 \pm 1,1*
через 1 мес после лечения	6,2 \pm 1,9*	5,4 \pm 1,9*	19,7 \pm 1,6*
3-я			
до лечения	3,5 \pm 0,8	2,5 \pm 0,4	9,6 \pm 2,1
после лечения	4,0 \pm 1,1	2,7 \pm 0,6	10,5 \pm 2,0
через 1 мес после лечения	4,2 \pm 0,5	3,3 \pm 0,5	12,1 \pm 1,8

хроническим тонзиллитом после проведения КВЧ-терапии

до лечения	2-я группа		до лечения	3-я группа	
	после окончания лечения	через 1 мес после лечения		после окончания лечения	через 1 мес после лечения
7,5±0,3*	7,4±0,4*	7,0±0,5*	9,3±0,4	9,1±0,5	8,0±0,8
41,3±0,5	41,1±0,5*	39,7±0,4*	52,5±0,5	52,3±0,4	46,4±1,1
35,7±1,8	38,1±2,8	49,4±2,1*	31,4±1,6	33,8±2,0	43,5±1,4
29,4±2,1	30,0±1,9	35,9±2,2*	28,4±2,1	28,1±1,9	34,9±1,5
13,3±1,1	13,5±0,8	18,2±1,3*	10,1±0,8	10,4±0,7	15,4±0,4
2,21±0,05	2,22±0,01	1,97±0,06*	2,80±0,04	2,70±0,09	2,20±0,06
22408±2700	2154±2120	32180±1950*	20423±1904	21812±2140	27492±2455*
20,5±1,7	20,9±1,9	29,4±2,8*	21,2±1,4	21,8±1,9	24,5±2,1
8,6±2,1	8,9±1,4	13,0±1,5*	8,2±1,7	8,1±2,6	10,6±1,8*
21,8±0,7	20,0±1,1	18,4±0,9*	23,9±1,1	23,5±1,3	21,2±1,8*
1,53±0,30	15,5±2,1	22,0±1,5*	14,1±2,1	14,5±2,4	18,1±1,6
1,56±0,30	1,55±0,20	1,3±0,2*	1,8±0,1	1,8±0,3	1,4±0,1*
1,36±0,10	1,34±0,20	1,2±0,2*	1,5±0,2	1,5±0,1	1,2±0,2*
17,9±0,1	17,8±0,1	13,9±0,2*	21,2±0,1	21,0±0,1	18,4±0,2
3,2±0,2	3,1±0,4	2,6±0,3*	3,6±0,4	3,6±0,5	3,1±0,4
44,8±2,3	49,2±3,1	60,0±2,5*	40,2±2,1	41,3±1,5	59,2±2,5
4,5±0,1	4,5±0,2	6,2±0,3*	3,8±0,1	3,8±0,1	5,2±0,3
0,25±0,01	0,24±0,05	0,33±0,02*	0,20±0,03	0,20±0,01	0,30±0,02
0,63±0,02	0,63±0,01	0,95±0,03*	0,60±0,01	0,60±0,03	0,85±0,03*
2,52±0,01	2,60±0,07	2,87±0,02*	23,00±0,02	3,00±0,01	2,80±0,05

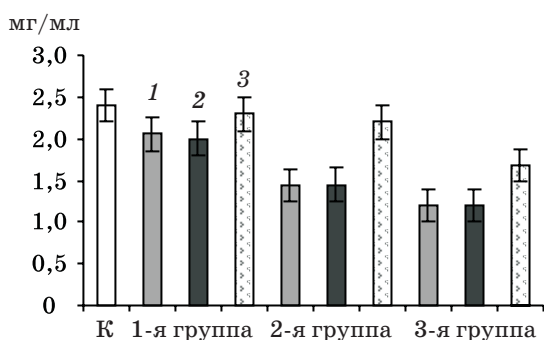


Рис. 1. Динамика концентрации лизоцима у больных хроническим тонзиллитом после КВЧ-терапии: 1 — до КВЧ-терапии; 2 — на второй день после курса КВЧ-терапии; 3 — через 1 месяц после курса КВЧ-терапии

У больных второй группы выявлено незначительное повышение количества лимфоцитов, снижение на 25–35 % количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺-клеток, пролиферативной активности лимфоцитов

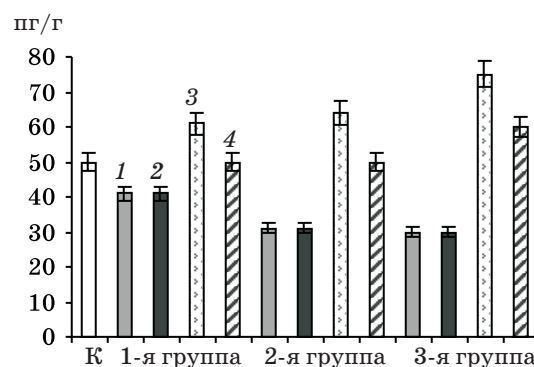


Рис. 2. Динамика концентрации α-интерферонов в тканях небных миндалин больных хроническим тонзиллитом до и после КВЧ-терапии: 1 — до КВЧ-терапии; 2 — на второй день после курса КВЧ-терапии; 3 — через 1 месяц после курса КВЧ-терапии; 4 — через 2 месяца после курса КВЧ-терапии

(табл. 2). Количество CD19⁺-клеток было повышено на 17,8 %, ИРИ повышался на 12 %. В среднем на 30 % выше была кон-

центрация IgM, IgG, IgA в крови, а показатели фагоцитарной активности — ниже. Содержание лизоцима в слюне снижалось на 40 % (рис. 1), IgM — на 23 %, sIgA — на 16,5 % (табл. 2). Концентрация α -интерферонов в тканях миндалин снижалась на 38 % (рис. 2).

У больных третьей группы отклонения показателей иммунного статуса от таковых в контрольной группе были наиболее выраженными. У всех больных наблюдался лимфо- и лейкоцитоз (табл. 1). На 30–50 % снизилось количество CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺-клеток. Количество CD19⁺-клеток повысилось на 29,1 %. ИРИ был повышен на 42,1 %. На 42,8–57,0 % повысилось содержание IgG, IgM, IgA и ЦИК в крови. Значительно снижались показатели фагоцитарной активности с одновременным повышением на 11,1 % индекса стимуляции НСТ-теста за счет более низкого спонтанного НСТ-теста. Концентрация лизоцима в слюне этих больных была сниженной на 50 % (рис. 1), IgG — на 61 %, IgM и sIgA — на 48 % (табл. 2). Концентрация α -интерферонов в тканях миндалин была снижена на 40 % (рис. 2).

Анализ иммунограмм показал, что выявленные изменения клеточного, гуморального и местного иммунитета коррелируют с выраженностью местных объективных клинических признаков заболевания, количеством и клиническим течением перенесенных ангин в анамнезе, наличием метатонзиллярных осложнений. У больных условных первой и второй групп наблюдали компенсированную форму, а у пациентов третьей группы — декомпенсированную форму хронического тонзиллита. Эти данные подтверждают положение о роли нарушений местных и общих иммунных реакций в патогенезе хронического тонзиллита.

При исследовании иммунной системы больных на второй день после окончания курса КВЧ-терапии все показатели достоверно не отличались от значений, полученных перед началом лечения.

Через 1 месяц после окончания курса КВЧ-терапии у больных первой и второй условных групп все показатели клеточного и гуморального иммунитета восстанавливались до значений контрольной группы.

У больных третьей условной группы через 1 месяц после окончания курса лечения восстановились количество CD16⁺, CD19⁺-клеток и концентрация IgM и IgA. Все остальные показатели клеточного и гумораль-

ного иммунитета имели положительную динамику к нормализации, но достоверно отличались от таковых в контрольной группе.

Такую же тенденцию к восстановлению имели и показатели местного иммунитета. У больных первой и второй групп в слюне восстанавливалась концентрация лизоцима, а у больных второй группы — и концентрация IgM и sIgA. У больных третьей группы концентрация лизоцима, IgG, IgM и sIgA в слюне повышалась, но оставалась достоверно ниже значений контрольной группы. Содержание α -интерферонов в тканях миндалин через 1 месяц после окончания КВЧ-терапии повышалось в первой группе на 22 %, во второй — на 28 %, в третьей — на 50 %. Через 2 месяца после окончания КВЧ-терапии концентрация α -интерферонов в тканях миндалин у больных первой и второй групп снижалась до значений контрольной группы, а у больных третьей группы превышала эти значения на 20 %.

После 10 сеансов КВЧ-терапии у больных при объективном осмотре установлено снижение застойных явлений в тканях небных миндалин, уменьшение гиперемии передних и задних небных дужек, уменьшение в размере и снижение болезненности при пальпации регионарных лимфоузлов, наблюдалось отхождение гнойных пробок и детрита из лакун небных миндалин. Через 1–2 месяца поверхность миндалин становилась гладкой, размеры миндалин уменьшались. Фарингоскопическая картина тканей небных миндалин свидетельствовала о выраженной тенденции к нормализации.

Обсуждение. Перечисленные изменения иммунного статуса свидетельствуют о том, что во всех группах наблюдавшихся больных с хроническим тонзиллитом выявлены признаки вторичных иммунодефицитных состояний, сопровождающихся депрессией Т-клеточного звена иммунитета, подавлением фагоцитарной активности клеток периферической крови, снижением метаболической активности лимфоцитов и макрофагов, повышением концентрации в крови иммуноглобулинов классов А, М, G и ЦИК, увеличением количества В-лимфоцитов и лейкоцитов, снижением содержания в слюне лизоцима, IgG, IgM и sIgA, а в тканях миндалин — α -интерферонов. Данный факт позволяет говорить о наличии у наблюдавшихся больных различных комбинаций разной степени выраженности инфекционного, аллергического и аутоиммунного клинических синдромов иммунодефицитных

состояний. Эти данные подтверждают положение о роли нарушений местных и общих иммунных реакций в патогенезе хронического тонзиллита.

После проведения курса КВЧ-терапии отмечено клиническое улучшение во всех группах больных и восстановление или тенденция к нормализации показателей клеточного, гуморального или местного иммунитета.

Предполагаемый механизм действия КВЧ-терапии схематично представлен на рис. 3. По-видимому, воздействие электромагнитных волн КВЧ-диапазона оказывает

состояния с различными комбинациями инфекционного, аллергического и аутоиммунного клинических синдромов. По характеру и степени выраженности отклонений показателей клеточного, гуморального и местного иммунитета больных можно разделить на три условных группы, совпадающие с клиническими формами хронического тонзиллита.

2. Проведение курса лечения электромагнитными волнами КВЧ-диапазона приводит к выраженному улучшению состояния больных, что подтверждалось данными объективного обследования.

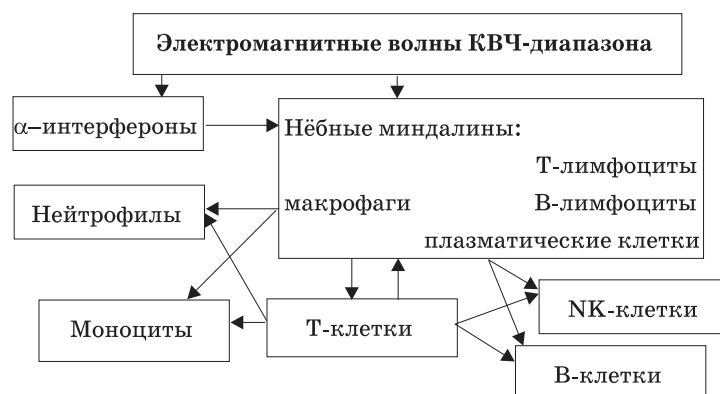


Рис. 3. Предполагаемый механизм терапевтического действия электромагнитных волн КВЧ-диапазона при хроническом тонзиллите

стимулирующее или модулирующее действие на клеточные элементы нёбных миндалин, особенно на макрофаги. При этом макрофаги помимо восстановления своих специфических функций выделяют цитокины, которые активируют на уровне всего организма факторы неспецифической резистентности — нейтрофилы, моноциты, НК-клетки — и воздействуют на Т- и В-лимфоциты, стимулируя развитие специфического иммунитета. Повышенные после КВЧ-терапии концентрации α-интерферонов также активируют работу макрофагов и оказывают иммуномодулирующий эффект.

Выводы

1. У больных хроническим тонзиллитом выявлены вторичные иммунодефицитные

Список литературы

1. Заболотный Д. И. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников. — К. : Здоров'я, 1999. — 140 с.
 2. Константинова Н. П. Хронический тонзиллит: проблемы и перспективы лечения / Н. П. Константинова, С. В. Морозова // Врач : ежемес. науч.-практ. публицист. журнал. — 1999. — № 12. — С. 4–6.

3. Горбачевский В. Н. Клинико-иммунологическое изучение роли небных миндалин в защитных реакциях организма в условиях нормы и при хроническом тонзиллите : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / В. Н. Горбачевский. — К., 1989. — 40 с.
4. Лопатин А. С. Эмпирическая антимикробная химиотерапия при инфекциях ЛОР-органов / А. С. Лопатин // *Consilium Medicum*. — 2005. — Т. 7, № 10. — С. 809–811.
5. Фролов В. М. Лечение ангин / В. М. Фролов, К. Г. Заболотный // *Журнал практ. врача*. — 1997. — № 2. — С. 6–8.
6. Пат. 38617А Україна, МПК 7А61 № 5/2. Спосіб лікування хронічного тонзиліту / Філатов В. Ф., Негіпа Л. С., Негіпа С. А., Горлов О. О. ; заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т. — Заявл. 01.08.01 ; опубл. 15.05.01, Бюл. № 4.
7. Ультроструктура клеток небных миндалин больных хроническим тонзиллитом после КВЧ-терапии в отдаленные сроки наблюдения / В. Ф. Филатов, Л. С. Негипа, Н. В. Репин [и др.] // *Эксперим. і клін. медицина*. — 2002. — № 1. — С. 139–141.
8. Правила и техника работы с материалом, поступающим для исследования в микробиологическую (клинической микробиологии) лабораторию : метод. указания. — М., 1999. — 63 с.
9. Иммунологические методы / [под ред. Г. Фримеля ; пер. с нем. А. П. Тарасова]. — М. : Медицина, 1987. — 472 с.
10. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / [Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др.] ; под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1978. — 394 с.
11. Кашкин К. П. Введение в современную иммунологию: понятие об иммунитете и методы оценки состояния клеточного иммунитета / К. П. Кашкин, А. А. Серов. — М., 1992. — 34 с.
12. Маянский А. Н. Способы оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия : метод. рекомендации / А. Н. Маянский, Н. К. Виксман. — Казань, 1979. — 34 с.
13. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Nevelmans // *Immunochemistry*. — 1965. — V. 2, № 3. — P. 235–254.
14. Мельников О. О. Использование современных компьютерных средств обработки информации в безграфическом методе определения концентрации иммуноглобулинов / О. О. Мельников, Т. Г. Кунах, В. В. Кищук // *Лабораторная диагностика*. — 2000. — № 1. — С. 31–32.
15. Инструкция по применению сывороток диагностических моноспецифических против иммуноглобулинов человека, сухих / Предприятие по производству бактериальных препаратов НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН. — М., 1965. — 4 с.
16. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А. С. Лабинская. — М. : Медицина, 1978. — 394 с.
17. Теория и практика иммуноферментного анализа / [Егоров А. М., Осипов А. П., Дзантиев Б. Б., Гаврилова Е. М.]. — М. : Высшая школа, 1991. — 288 с.
18. Статистична обробка результатів біологічних експериментів. — Донецьк, 1999. — 186 с.

L.S. Negipa, I.P. Vysekantsev, S.A. Negipa

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НВЧ-ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ

У хворих на хронічний тонзиліт виявлено вторинні імунodefіцитні стани з різними комбінаціями інфекційного, алергічного і аутоімунного клінічних синдромів, які співпадають за характером і ступенем вираженості з клінічними формами хронічного тонзиліту. Встановлено, що надзвичайно високочастотна терапія забезпечує повне або часткове відновлення показників клінічного, гуморального і місцевого імунітету в залежності від форми захворювання. Обговорюються механізми терапевтичної дії хвиль надзвичайно високочастотного діапазону.

Ключові слова: хронічний тонзиліт, надзвичайно високочастотна терапія, аутоімунні стани, інфекційний, алергічний і аутоімунний клінічні синдроми.

L.S. Negipa, I.P. Vysekantsev, S.A. Negipa

CLINICAL IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF EXTREMELY HIGH FREQUENCY THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

The secondary immunodeficiency condition with various combinations of infectious, allergic and autoimmune clinical syndromes, which coincide in the character and expression degree with the clinical forms of chronic tonsillitis, were ascertained at patients with chronic tonsillitis. It was determined, that extremely high frequency therapy provides complete or partial regeneration of cellular, humoral and local immunity indices depending upon the form of disease. The mechanisms of therapeutic activity of extremely high frequency waves are under discussion.

Key words: chronic tonsillitis, extremely high frequency therapy, autoimmune conditions, infectious, allergic and autoimmune clinical syndromes.

Поступила 02.07.10

ГІГІЕНА

УДК 371.7

*Л.В. Подрігало, Г.Л. Нікуліна, Н.М. Філатова,
С.А. Пашкевич, Д.П. Перцев*

Харківський національний медичний університет

**ХАРЧУВАННЯ ЯК ЧИННИК ПІДВИЩЕННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНІВ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ДОНОЗОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ЗДОРОВ'Я
У СИЛОВИХ ВИДАХ СПОРТУ
(АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Аналізується сучасний стан наукових розробок щодо застосування аліментарного фактора у підготовці спортсменів. Зроблено висновок про необхідність обґрунтування спрямованості раціонів спортсменів силових видів спорту для підвищення результативності й ефективності підготовки.

Ключові слова: харчування, спортсмени, силові види спорту.

Загальне погіршення стану здоров'я населення, насамперед, дітей, підлітків і молоді, є однією з характерних рис сьогодення. Окрім іншого воно характеризується зниженням фізичної підготовленості, відставанням показників фізичного розвитку. Заняття фізичною культурою і спортом є одним із найважливіших засобів збереження і зміцнення здоров'я, однак наявні відомості свідчать про те, що на цей час їх популярність поступово знижується. Ситуація, що склалася, потребує широкого впровадження і розвитку напрямку «Спорт для всіх», у зв'язку з чим важливого значення набуває залучення широких шарів молоді до занять, пропаганда окремих видів спорту, особливо тих, що мають виражену силу спрямованість та є популярними серед зростаючого покоління.

До перспективних у цьому плані видів відносяться гирьовий спорт і армспорт. Вони мають такі переваги, як простота, доступність, економічна доцільність, у процесі занять ними формуються основні фізичні якості, що потрібні сучасній молодій людині. Україна має суттєві переваги та досить

високий рівень розвитку цих видів спорту як на європейському, так і на світовому рівнях. Представники нашої країни кількаразово ставали чемпіонами і призерами представницьких спортивних змагань. А серед українських гирьовиків і рукоборців переважну більшість становлять вихованці Харківської спортивної школи, що дає змогу проводити наукові дослідження із залученням багатьох спортсменів, у тому числі й вищого ступеня спортивної майстерності.

Крім того, на сучасному етапі підвищується необхідність більш тісного зв'язку між медициною і спортом, що обумовлено постійним зростанням спортивних досягнень, яке приводить до значного збільшення обсягу й інтенсивності тренувального процесу. Це потребує ретельного спостереження за спортсменами, керування їхнім функціональним станом.

Проблема оптимального харчування займає одне з центральних місць у медико-біологічних аспектах підготовки спортсменів. Раціональне й адекватне харчування є чинником, що дозволяє збільшити потенціал адаптаційних можливостей спортсме-

нів і внаслідок цього сприяє підвищенню результатів. Раціон є одним із ефективних факторів зміцнення і профілактики порушень здоров'я, які виникають внаслідок високих тренувальних і змагальних навантажень.

Загальноновизнано, що харчування є практично єдиним чинником, який визначає ефективну діяльність адаптаційно-компенсаторних механізмів людини, забезпечує організм необхідними біологічно активними речовинами і насамперед есенціальними нутрієнтами, що повинні поступати ззовні. Фахівці у галузі спортивної нутріціології вважають, що харчування входить до трійки факторів, які справляють найсильніший вплив на спортивний результат, разом зі спадково зумовленими можливостями і ступенем адаптації до фізичних навантажень [1–3].

Численні дослідження, проведені на командах усілякого рангу, свідчать про серйозні дієтичні порушення в харчових раціонах спортсменів, це, природно, негативно впливає на рівень їх спортивних результатів. При побудові добових раціонів допускаються порушення співвідношень основних компонентів раціонів (білкового, вуглеводного і ліпідного) [3, 4]. При цьому варто враховувати, що для спортивної діяльності характерні інтенсивність і нерівномірність енерговитрат, які часто сполучаються з нервово-психічними навантаженнями, що, у свою чергу, істотно збільшує енерговитрати.

У зв'язку з цим проблема раціоналізації харчування на основі його щоденної оперативної оцінки і своєчасної оптимізації з урахуванням спортивної спеціалізації, завдань і умов проведення тренувального процесу стає актуальною науково-практичною проблемою. В даний час з цією метою використовуються різні методи аналізу фактичного харчування, серед яких найбільш широке поширення одержав анкетно-опитувальний метод, реалізований у комп'ютеризованих анкетах [2, 3, 5] і спеціальних програмах для оперативного аналізу фактичного харчування і його своєчасної корекції з метою створення сприятливого метаболічного тла при інтенсивній м'язовій діяльності [6].

Як свідчать дані літератури, раціональне харчування є невід'ємною частиною комплексних програм спортивної підготовки, обов'язковою умовою успішного тренувального процесу, одним із засобів досягнення поставлених під час змагань цілей. Харчування і збалансованість продуктів за скла-

дом відіграють важливу роль у підсиленні результатів тренувань. Сприятливий вплив їжі на організм спортсменів має виражатися не тільки у відшкодуванні витрат енергії і поживних речовин, а й у впливі компонентів їжі на активацію метаболічних процесів, необхідних для виконання специфічних спортивних навантажень, таких як збільшення м'язової маси, сили і витривалості [7–9]. Крім того, існує думка, що у спортсменів після тривалого і напруженого тренування часто виникають вірусно-інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів. У перетренованих спортсменів спостерігаються значні ушкодження імунної системи, що робить їх ще більш підданими інфекції. Це потребує застосування комплексної системи профілактичних та оздоровчих заходів, важливе місце серед яких займає харчування.

Формування раціону харчування спортсменів повинно базуватися на теорії збалансованого харчування здорової людини, розробленої А.А. Покровським з урахуванням специфіки виду спорту [3, 10]. Основні положення зазначеної концепції застосовували багато дослідників, вносячи свої зміни в харчування спортсменів з урахуванням конкретного обсягу, характеру й інтенсивності фізичних і нервово-психічних навантажень.

Здорове харчування спортсмена повинно відповідати ряду вимог:

- режим і кратність (5–7 разів у день);
- наявність 3-разового гарячого харчування;
- збалансованість раціону по основних харчових речовинах і енергії (залежно від виду спорту і характеру діяльності, стану здоров'я, поставлених завдань);
- виконання норм відносно щоденного і регулярного вживання певних видів харчових продуктів (щодня в раціоні повинні бути м'ясо, птиця, молочні каші, яйця, кисломолочні продукти, бажано з пре- і пробіотичними властивостями, свіжі фрукти, зелень, овочі, рослинна і вершкова олія, хліб);
- максимальне збереження біологічної цінності продуктів при кулінарній і технологічній обробці і готуванні страв.

Але болгарські вчені вважають, що ефективність харчування спортсменів зростає при встановленні відносного фізіологічного енергетичного дефіциту, який дорівнює 5–15 % фактичних енерговитрат організму. Це біологічно стимулює постійну підтримку обмінних процесів на високому

рівні, що, у свою чергу, вдосконалює адаптаційні й обмінні процеси та підвищує засвоєність їжі [3].

Поширена також думка про білково-вуглеводну орієнтацію харчового раціону спортсменів. Відповідно до рекомендацій, у період інтенсивних тренувань вміст білка в раціонах спортсменів, що спеціалізуються у видах спорту на витривалість, повинен відповідати 15 %; у швидко-силових видах спорту — 17–18 %; у силових видах спорту — 18–20 % від загальної енергетичної цінності раціону [3].

Літературні дані щодо харчування на етапі підготовки до змагань можуть бути розподілені на три категорії: вивчення часу спорожнювання шлунка після прийому їжі; вивчення впливу цього виду спортивного харчування на фізичну працездатність і вивчення впливу прийому вуглеводних продуктів на м'язовий глікоген, вміст глюкози в крові, розвиток стомлення й інші параметри [11–15].

Істотних змін за умов тренувальних і змагальних навантажень набуває обмін вітамінів. Обґрунтовано, що дотримання раціональних співвідношень у спектрі вітамінів, а також збалансованості між кількостями основних харчових речовин і вітамінів становить один з основних принципів побудови харчування спортсменів [16–19].

При вивченні впливу багаторазових систематичних фізичних навантажень на обмін вітамінів була виявлена залежність екскреції вітамінів із сечею від обсягу й інтенсивності фізичного навантаження [8]. Іншим фактором, що визначає підвищену потребу у вітамінах А та Е при напруженій м'язовій діяльності, є їхня роль у підтримці структурної і функціональної цілісності клітинних і субклітинних мембран, яка має важливе значення за умов надлишкового накопичування в організмі продуктів обміну. У зв'язку з цим при тривалих і напружених фізичних навантаженнях, пов'язаних із тренуванням витривалості, для запобігання гемолізу еритроцитів і попередження так званої спортивної анемії організм спортсмена потребує підвищеної кількості вітамінів антиоксидантної дії [11].

В генезі порушень обміну вітамінів у спортсменів при великих і напружених фізичних навантаженнях значна роль належить не компенсуванню потреби організму у вітамінах у добовому раціоні харчування, а подоланню розбалансованості хімічного складу раціонів, порушення оптимальних

співвідношень між окремими вітамінами й іншими нутрієнтами [1, 3].

Мікроелементи, як і вітаміни, відносяться до тих біологічно активних речовин, дефіцит яких в організмі може супроводжуватися порушенням функцій багатьох фізіологічних систем. Відомо й те, що деякі вітаміни впливають на обмін мікроелементів в організмі [20–23].

В результаті досліджень багатьох показників харчової цінності раціонів було виявлено, що зниження надходження вітамінів А, В₁, В₂, В₃, В₆, С, РР вірогідно корелювало зі зменшенням вмісту в раціоні кальцію, магнію, фосфору, марганцю, заліза, цинку і кобальту [3, 19, 23]. Цілком можливо, що саме наявністю біомікроелементів пояснюється відомий факт, що природні вітаміноносії дають кращий лікувальний ефект, ніж їхні синтетичні препарати, які не містять мікроелементів або включають домішки іншої хімічної природи. Вважають, що відсутність заліза як кофактора ферментів може відігравати важливу роль у процесах стомлення [22, 24]. Дефіцит аскорбінової кислоти, у свою чергу, погіршує абсорбцію заліза [22, 25].

Однак вітаміно-мінеральні комплекси, у першу чергу, служать для корекції харчового раціону, подолання дефіциту і збагачення організму спортсменів вітамінами, макро- і мікроелементами, необхідними для створення оптимальних умов мобілізації й утилізації енергетичного субстрату для заповнення втрат солей [18, 19]. Разом з тим переконливо показано, що надвеликі дози вітамінів, особливо аскорбінової кислоти і токоферолу, не впливають на працездатність спортсменів [3].

Необхідний ретельний контроль за рівнем забезпеченості організму спортсмена окремими вітамінами, макро- і мікроелементами. Фахівці з харчування мають прямі докази негативних наслідків як нестачі, так і надлишку в організмі вітамінів і солей [21, 26].

Хром є незамінним мікроелементом, особливо в харчуванні спортсменів [8]. Біологічна роль хрому полягає в тому, що він входить до складу фактора толерантності глюкози, що підсилює дію інсуліну. У спортсменів за умов інтенсивного фізичного навантаження, посиленого вуглеводно-енергетичного обміну і підвищеної екскреції хрому із сечею може виникнути потреба організму в додатковому постачанні цього мікроелемента. Відомо, що прийом добавки

хрому спричиняє у спортсменів (особливо зайнятих силовими видами спорту) значний анаболічний ефект, який можна порівняти з дією анаболічних стероїдів [11].

Увагу дослідників останнім часом привертають природні апіпродукти, зокрема пилок рослин, що містить натуральні вітаміни, мінеральні елементи, амінокислоти і білки, цукор. Ефект застосування пилку встановлений як зарубіжними, так і вітчизняними дослідниками. Показано також, що споживання продуктів на основі коренів женьшеня, елеутерококу, пилку має надзвичайно різнобічний вплив на стан тренуваності [17, 18, 27, 28].

Перспективними є розробка і впровадження нових продуктів підвищеної біологічної цінності, що позитивно впливають на обмін речовин в організмі. Водночас, асортимент продуктів, вироблених для спортивного харчування, досить обмежений, що робить їх малодоступними для широкого застосування у практику спорту. Останнім часом застосовують продукти, що містять суміші амінокислот, мінеральні речовини, вітаміни у кількостях, що відповідають амінокислотному складу яєць чи жіночого молока [5, 12, 13].

З точки зору спортивної медицини, всі види спорту розподіляються на п'ять груп: силові, швидкісно-силові та ігрові, спрямовані на силову витривалість, на витривалість. Детально харчові раціони обґрунтовані для спортсменів-єдиноборців, спортсменів ігрових видів спорту, швидкісно-силових видів спорту [5].

У РФ були розроблені примірні раціони харчування, призначені для спортсменів, які займаються видами спорту, що різняться за впливом на функціональний стан [12–14]. Виділено три основні групи видів спорту.

Група 1 — види спорту на витривалість: біг на наддовгі дистанції, спортивна ходьба, плавання, лижні гонки, велогонки на шосе, ковзани (довгі дистанції), водне поло, лижне двоеборство, біатлон.

Група 2 — швидкісно-силові види спорту: легка атлетика (спринт, стрибки, бар'єрний біг, багатоборство), ковзанярський спорт (спринт), багатоборство, гімнастика, фігурне катання тощо.

Група 3 — спортивні ігри: футбол, баскетбол, волейбол, гандбол, хокей із шайбою, з м'ячем, на траві, теніс, настільний теніс, бадмінтон та ін.

Для спортсменів цих видів спорту розроблені і рекомендуються декілька варіан-

тів раціонів, які застосовуються у різних періодах підготовки (базова підготовка, перед змаганнями, етапи змагань та відновлення). Основною відмінністю раціонів є загальна енергоцінність, яка змінюється у межах 500–1000 ккал залежно від статі та етапу підготовки. Асортимент продуктів для раціонів повинен обов'язково відповідати набору продуктів для харчування спортсменів збірних команд, затвердженому МОЗ і Спорткомітетом РФ.

Відсутні чіткі наукові розробки диференційованих норм харчування спортсменів з урахуванням їхнього віку, статі, енерговитрат і виду спорту. У питаннях забезпечення адекватним харчуванням перспективною є також корекція раціонів з використанням продуктів підвищеної біологічної цінності, що дає змогу вводити в організм спортсменів харчові речовини з урахуванням специфіки окремих видів спорту [5, 12].

Таким чином, аналіз літературних джерел дозволяє вважати, що харчування достатньо широко використовується у підготовці спортсменів як чинник підвищення результативності та ефективності, а до основних наукових тенденцій у галузі гігієнічних основ забезпечення якості життя та спортивної адаптації повинні бути віднесені такі:

- обґрунтування принципів харчування спортсменів;
- розробка харчування для спортсменів різних видів спорту;
- вимоги до харчування у періоді підготовки до змагань;
- використання функціональних продуктів, біологічно активних добавок та фармакологічних препаратів у харчуванні спортсменів;
- визначення фактичного харчування спортсменів;
- оптимізація харчування спортсменів з урахуванням індивідуальних особливостей, статі, віку, виду спорту й етапу навчально-тренувального процесу.

Однак для силових видів спорту (армспорт, гирьовий спорт) відсутні наукові розробки аналогічного плану, що доводить актуальність таких досліджень. Результати власних досліджень дозволяють вважати тренувальні навантаження спортсменів гирьового і армспорту достатньо великими, а змагальні — поєднанням фізичного і нервового навантажень, що потребує корекції за допомогою харчування [29]. Але питання застосування харчування у системі підготовки спортсменів не має наукового обґрун-

тування, відсутні розробки раціонів, які враховують особливості тренувального і змагального процесів. Рівень підготовки як тренерів, так і спортсменів з цих питань не може вважатися задовільним, тому нагальною потребою є підвищення їх кваліфікації, проведення відповідної санітарно-просвітньої роботи. Проведений аналіз довів необхідність розробки гігієнічних та медико-організаційних заходів оптимізації харчування спортсменів цих видів спорту. Потреба у білку при силових навантаженнях повинна становити 1,5 г/кг маси тіла, що дозволяє забезпечити позитивний азотистий баланс та не потребує додаткового збагачення раціону білком за рахунок вживання спеціалізованих продуктів спортивного харчування.

Вживання жирів повинно становити 20–30 % загальної калорійності раціону, оскільки більш висока квота відбивається на скороченні частки вуглеводів. Доведено, що низькожировий та високовуглеводний раціон дозволяє виконувати максимальні навантаження краще, ніж раціон із високим вмістом жирів. Низькожировий та високовуглеводний варіант харчування спортсменів є особливо значущим у тих видах спор-

ту, що потребують вибухової сили і швидкості, коли потрібно анаеробне отримання енергії, до яких належить і армспорт.

Крім того, високий рівень вживання жирів є чинником ризику розвитку хронічних неінфекційних захворювань (серцево-судинних, ожиріння, деяких видів злоякісних новоутворень).

Важливими компонентами раціону повинні стати вітаміни та мінеральні речовини, підвищене споживання яких, порівняно із фізіологічними нормативами, повинно забезпечити оптимальне функціонування організму за умов високих фізичних навантажень.

Аналіз новизни, винахідницького рівня та промислової придатності цієї проблеми дає можливість на підставі досліджень особливостей функціонального стану, харчового та дієтологічного статусу спортсменів оцінити вплив аліментарного фактора на фізичну підготовленість та стан здоров'я спортсменів. Отримані результати дозволяють розробити медико-профілактичні заходи з оптимізації харчування спортсменів як чинника покращання спортивних досягнень та профілактики захворювань.

Список літератури

1. Организация рационального питания юных спортсменов в школах-интернатах спортивного профиля : метод. рекомендации / СССР, № 3213-85. — М., 1985. — 23 с.
2. Штепа А. П. Питание в системе подготовки спортсменов-единоборцев / А. П. Штепа, В. В. Ванханен, В. В. Абрамов. — Днепропетровск : Арт-Пресс, 2001. — 132 с.
3. Карповець П. М. Фактичне харчування спортсменів як основа розробки адекватного харчування / П. М. Карповець, Л. Т. Григор'єва // Проблеми харчування. — 2003. — № 1. — С. 5–14.
4. Добрякова О. Н. Характеристика питания учащихся спортивных классов в общеобразовательных школах Санкт-Петербурга / О. Н. Добрякова // Гигиена и санитария. — 2006. — № 2. — С. 25–27.
5. Пшендин П. И. Рациональное питание спортсменов / П. И. Пшендин. — СПб. : ГИОРД, 1999. — 157 с.
6. Артемьева Н. К. Новая автоматизированная система оптимизации рационов питания спортсменов / Н. К. Артемьева // Теория и практика физ. культуры. — 1997. — № 3. — С. 19–23.
7. The effect of 7 to 8 months of vitamin/mineral supplementation on athletic performance / R. D. Telford, E. A. Catchpole, V. Deakin [et al.] // Int. J. Sport. Nutr. — 1992. — № 2. — P. 135–153.
8. Михайлов С. Спортивная биохимия / С. Михайлов. — М. : Советский спорт, 2006. — 120 с.
9. Марков Г. И. Система восстановления и повышения физической работоспособности в спорте высших достижений : метод. пособие / Г. И. Марков, В. И. Романов, В. Н. Гладков. — М. : Советский спорт, 2006. — 52 с.
10. Мартинчик А. Н. Общая нутрициология / А. Н. Мартинчик, И. В. Маев, О. О. Янушевич. — М. : МЕДпресс-информ, 2005. — 392 с.
11. Насолодин В. В. Обеспечение организма спортсменов микроэлементами при большой физической нагрузке / В. В. Насолодин, И. П. Гладких, С. И. Мещеряков // Вопросы питания. — 2001. — № 1. — С. 54–57.
12. Спортивное питание. — М. : Лабиринт Пресс, 2004. — 250 с.
13. Современные диеты для спортсменов. — М. : Лабиринт Пресс, 2005. — 48 с.
14. Полиевский С. Основы индивидуального и коллективного питания спортсменов / С. Полиевский. — М. : Физкультура и спорт, 2005. — 384 с.
15. Витамины, минералы и другие лекарственные средства в спортивной медицинской практике / [Калинин В. М., Конькова Р. В., Туренков А. Н., Валеева С. Н.]. — М. : Феникс, 2007. — 200 с.

16. Fogelholme M. Indicators of vitamin and mineral status in athletes' blood: a review / M. Fogelholme // Intern. J. Sport Nutr. — 1995. — V. 5. — P. 267–284.
17. Мирзоев О. Восстановительные средства в системе подготовки спортсменов / О. Мирзоев. — М. : Физкультура и спорт, 2005. — 220 с.
18. Спиричев В. Б. Биологически активные добавки как дополнительный источник витаминов в питании здорового и больного человека / В. Б. Спиричев // Вопросы питания. — 2006. — № 3. — С. 3–12.
19. Коденцова В. М. Витаминно-минеральные комплексы: типы, способы приема, эффективность / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская // Вопросы питания. — 2006. — № 5. — С. 6–14.
20. Bailey D. A. Growth physical activity, and bone mineral acquisition / D. A. Bailey, R. A. Faulkner, H. A. McKay // Exerc. Sports Sci. Rev. — 1996. — V. 24. — P. 233–266.
21. Макарова Г. А. Лабораторные показатели в практике спортивного врача : справочное руководство / Г. А. Макарова, Ю. А. Холякко. — М. : Советский спорт, 2006. — 200 с.
22. Профилактика железодефицитных состояний у спортсменов высокой квалификации / В. В. Насолодин, С. М. Воронин, И. П. Зайцева, И. П. Гладких // Гигиена и санитария. — 2006. — № 2. — С. 44–47.
23. Скальный А. В. Питание в спорте: макро- и микроэлементы / А. В. Скальный, З. Г. Орджоникидзе, А. Н. Катулин. — М. : Городец, 2005. — 144 с.
24. Кушнерова Н. Ф. Профилактика стрессовых состояний у студентов очной формы обучения / Н. Ф. Кушнерова, С. Е. Фоменко, Ю. А. Рахманин // Гигиена и санитария. — 2007. — № 4. — С. 47–49.
25. Acute amino acids supplementation enhances pituitary responsiveness in athletes / L. Luigi, L. Guidetti, F. Pigozzi [et al.] // Med. Sci. Sports. Exerc. — 1999. — V. 31, № 12. — P. 1748–1754.
26. Reading K. J. Adolescent and young adult male hockey players: nutrition knowledge and education / K. J. Reading, L. J. McCargar, B. J. Marriage // Can. J. Diet. Pract. Res. — 1999. — Summer. — № 60 (3). — P. 166–169.
27. Clarksen P. M. Nutritional ergogenic aids: carnitine / P. M. Clarksen // Int. J. Sport. Nutr. — 1992. — V. 2, № 2. — P. 185–190.
28. Сарубин Э. Популярныe пищевые добавки. Справочник по распространенным пищевым добавкам / Э. Сарубин. — М. : Олимпийская литература, 2005. — 480 с.
29. Динаміка функціонального стану спортсменів гирьового спорту протягом тренування / Л. В. Подригало, Н. М. Філатова, Г. Л. Нікуліна, С. А. Пашкевич // Слобожан. наук.-спорт. вісник. — 2009. — № 1. — С. 79–83.

Л.В. Подригало, Г.Л. Никулина, Н.М. Филатова, С.А. Пашкевич, Д.П. Перцев
ПИТАНИЕ КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОДГОТОВКИ СПОРТСМЕНОВ
И ПРОФИЛАКТИКИ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ЗДОРОВЬЯ В СИЛОВЫХ ВИДАХ
СПОРТА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Анализируется современное состояние научных разработок относительно использования алиментарного фактора в подготовке спортсменов. Сделан вывод о необходимости обоснования направленности рационов спортсменов силовых видов спорта для повышения результативности и эффективности подготовки.

Ключевые слова: питание, спортсмены, силовые виды спорта.

L.V. Podrigalo, G.L. Nikulina, N.M. Filatova, S.A. Pashkevich, D.P. Pertsev
NUTRITION AS A FACTOR FOR IMPROVED TRAINING OF ATHLETES AND PROPHYLAXIS
OF PRENOSOLOGICAL HEALTH STATES IN POWER SPORTS (ANALYTICAL REVIEW
OF THE LITERATURE)

The modern condition of scientific development concerning use of the alimentary factor in training of athletes is analyzed. The conclusion is made about necessity of the substantiation of the orientation of diets for athletes of power sports for increase of productivity and effectiveness of training.

Key words: nutrition, athletes, power sports.

Поступила 24.06.10

УДК 615.327:613.3].076:579

О.М. Хмелєвська, А.В. Мокієнко, С.І. Ніколенко
Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації
та курортології МОЗ України, м. Одеса

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ МІКРОБНИХ ЦЕНОЗІВ ФАСОВАНОЇ СЛАБОГАЗОВАНОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-СТОЛОВОЇ ВОДИ

Проведено гігієнічну оцінку динаміки мікробних ценозів фасованої природної лікувально-столової мінеральної води «Куяльник» слабогазованої. Встановлено розмаїття автохтонної мікробіоти одразу після фасування. Показано неадекватність використання даного режиму сатурації, оскільки навіть у перший місяць зберігання спостерігається втрата деяких автохтонних мікроорганізмів, які притаманні мінеральній воді і зумовлюють її бальнеологічний ефект. Обґрунтовано необхідність контролю висівання автохтонної мікробіоти фасованих мінеральних лікувально-столових слабогазованих вод на початкових термінах їх зберігання.

Ключові слова: мінеральна вода слабогазована, мікробні ценози, гігієнічна оцінка.

Як встановлено вітчизняними та закордонними дослідженнями, автохтонна мікробіота є найбільш цінною складовою багатьох мінеральних вод. Це пов'язано з її здатністю продукувати біологічно активні речовини: вітаміни, ферменти, різні гази, антибіотики тощо [1]. У директиві 2009/54/ЄС [2] підкреслюється: «Под естественной флорой подразумеваются присущие данной воде колонии микроорганизмов, сохраняющиеся без значительных изменений до какой-либо обработки воды у источника, причем количественный и качественный анализ колоний подлежит периодической проверке посредством анализа проб».

Окрім біологічно активних речовин автохтонні мікроорганізми виділяють сполуки, які можуть погіршувати органолептичні показники вже після 1-го місяця зберігання мінеральної води поза природними геологічними умовами [3]. Тому введення двоокису вуглецю, в першу чергу, обумовлено потребою виробника забезпечити збереження якості мінеральної води без погіршення смаку та запаху на довготривалий період зберігання.

Значущість гігієнічної оцінки автохтонної мікробіоти обумовлена її здатністю впливати на бальнеологічні властивості мінеральних вод, які окрім загальноозміцнювальної та імуномодулюючої дії можуть спе-

цифічно впливати на перебіг деяких хвороб завдяки тому, що справляють антиспастичний, гіпотензивний, знеболюючий, гемопластичний та трофічний ефекти. Біологічна дія мінеральних вод значною мірою залежить від продуктів метаболізму їх мікробних ценозів (цукри, аміноцукри, амінокислоти), які складають близько 1 % всієї маси органічних речовин [4]. Наявність у деяких мінеральних водах лізину зумовлена діяльністю автохтонних бактерій, здатних синтезувати також серин, аланін, треонін. У підземних водах виявляються амоніфікувальні, денітрифікувальні, тіонові, водень-окиснювальні, метанокиснювальні, маслянокислі, сульфатвідновлювальні, воденьпродукуючі, метанутворювальні та інші бактерії [5, 6].

Необхідність ретельного гігієнічного контролю якості фасованої мінеральної води, в тому числі стосовно алохтонної (санітарно-показової, зокрема умовно-патогенної) мікробіоти, підтверджено результатами багаторічних попередніх досліджень щодо висіюваності цих бактерій із мінеральних вод [7, 8]. Відомо, що таке забруднення може бути небезпечним для певних категорій населення, які об'єднуються в так звані групи ризику (діти, люди похилого віку, особи з тими чи іншими явищами імунодефіциту тощо) [9].

© О.М. Хмелєвська, А.В. Мокієнко, С.І. Ніколенко, 2010

Відповідно до вимог Директиви 2009/54/ЄС [2], після фасування у пляшки загальна кількість колоній бактерій природної мінеральної води не повинна перевищувати 100 колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 см³ при температурі 20–22 °С через 72 год та 20 КУО/см³ при температурі 37 °С через 24 год.

Мета — гігієнічна оцінка динаміки мікробних ценозів фасованої мінеральної природної лікувально-столової води «Куяльник» слабогазованої впродовж терміну зберігання 16 міс.

Матеріал і методи. Об'єкт досліджень — мінеральна природна лікувально-столова вода «Куяльник» слабогазована, фасована у ПЕТ-пляшках місткістю 1,5 дм³.

Кількість мікроорганізмів еколого-фізіологічних груп (автохтонні бактерії) та санітарно-показових (алохтонні мікроорганізми) в мінеральних водах виявляли методом висівання на щільні та рідкі поживні середовища [10–12].

Кількість сапрофітних та споруутворювальних бактерій визначали на поживному агарі, олігокарботрофних — на середовищі Горбенка, дріжджів та мікроміцетів — на середовищі Сабуро, актиноміцетів — на середовищі Країнського, стрептоміцетів — на середовищі з органічним азотом, гетеротрофних бактерій — продуцентів амінокислот — на модифікованому середовищі Вербіної, амілолітичних — на крохмальному агарі, залізо- та марганецьокиснювальних — за методикою Svorcova, маслянокислих — на середовищі Бейеринка, жиророзщеплюючих — на середовищі Селібера, ме-

танутворювальних — на середовищі Баркера, вуглеводнеокиснювальних — на середовищі Таусона, сульфатвідновлювальних (*Desulfovibrio desulfuricans*) — на середовищі Штурм, тіонових (*Thiobacillus thioparus*) — на середовищі Бейеринка, амоніфікувальних — на поживному бульйоні, денітрифікувальних — на середовищі Гільтая.

Чисельність життєспроможних мікроорганізмів оцінювали за кількістю КУО в 1 см³ води.

Санітарно-показові мікроорганізми визначали таким чином: загальні коліформні бактерії — на лактозо-пептонному середовищі, Ендо, напіврідкому лактозо-пептонному середовищі; *Pseudomonas aeruginosa* — на ЦПХ агарі, Кінг А., Х'ю–Лейфсона та поживному агарі; загальну мікробну кількість — на поживному агарі.

Результати та їх обговорення. За результатами досліджень хімічної лабораторії фасована природна мінеральна лікувально-столова вода «Куяльник» слабогазована (далі вода) за своїм складом є хлоридною натрієвою із загальною мінералізацією 3–4 г/дм³. Тип води, формула її хімічного складу та санітарно-хімічний стан упродовж терміну зберігання (16 міс) не змінювалися і відповідали вимогам ДСТУ 878-93 [13]. Вміст діоксиду вуглецю знижується з 0,29 до 0,22 мас.%, але таке значення відповідає нормі вмісту діоксиду вуглецю для слабогазованих мінеральних вод згідно з ДСТУ 878-93 [13].

Результати досліджень розвитку мікроорганізмів води на щільних поживних середовищах свідчили про суттєвість коливань їх якісного та кількісного складу (таблиця).

Результати моніторингу висівання таксономічних груп мікроорганізмів мінеральної природної лікувально-столової води «Куяльник» слабогазованої на щільних поживних середовищах, КУО/см³

Мікроорганізми	Термін зберігання, міс						
	0	1	3	6	9	12	16
Сапрофітні бактерії — продуценти каталази	СЦ	СЦ	6,6·10 ¹	0	0	7·10 ¹	1
Мікроорганізми, які засвоюють органічний азот	1·10 ³	СЦ	8,2·10 ³	8·10 ²	3,4·10 ¹	7·10 ²	9·10 ²
Олігокарботрофні бактерії	1·10 ³	5	0	2,7·10 ¹	0	0	1
Гетеротрофні бактерії — продуценти амінокислот	3·10 ²	0	0	0	0	0	0
Амілолітичні	1,1·10 ¹	0	0	0	0	0	0
Залізоокиснювальні	7,5·10 ¹	0	0	0	0	0	0
Марганецьокиснювальні	2,3·10 ¹	0	0	0	0	0	0

Примітка. СЦ — суцільний ріст.

В день після відбору зафіксовано висівання сапрофітних та олігокарботрофних бактерій, мікроорганізмів, що засвоюють органічний азот, гетеротрофних бактерій — продуцентів амінокислот, амілолітичних, залізо- і марганецьокиснювальних мікроорганізмів. Після першого місяця зберігання гетеротрофних бактерій, амілолітичних, залізо- і марганецьокиснювальних мікроорганізмів не виявлено.

Мікроорганізми, які засвоюють органічний азот, висіювались упродовж усього періоду зберігання з різним ступенем інтенсивності. Суцільний ріст цих бактерій на поживному агарі спостерігали після першого місяця зберігання.

До 1-го місяця зберігання виявляли сапрофітні бактерії, які значно перевищували кількість олігокарботрофних бактерій, що нехарактерно для якісних мінеральних вод. Починаючи з 3-го місяця зберігання кількість сапрофітних бактерій відповідала вимогам Директиви 2009/54/ЄС [2].

У мінеральній воді відсутні актиноміцети, стрептоміцети, дріжджі, мікроміцети, які здатні погіршувати органолептичні показники. Спороутворювальні бактерії та міксобактерії також протягом усього дослідження не висіювались.

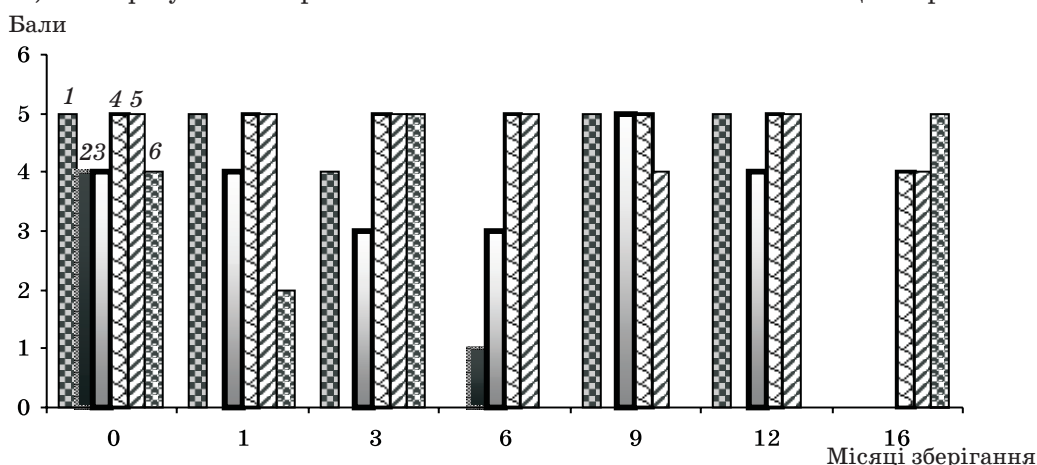
Інтенсивність розвитку представників еколого-фізіологічних груп оцінювали у балах за такою шкалою: виявлення росту на 5-ту добу відповідає 5 балам, на 10-ту — 4, на 20-ту — 3, на 40-ву — 2 та на 60-ту — 1 балу [10]. Результати представлено на рисунку. Як видно із поданих даних, найбільш стійкими при зберіганні були маслянокислі, тіонові, амоніфікувальні аероби та ана-

ероби, метанутворювальні бактерії. Впродовж всього зберігання амоніфікувальні аероби продукували аміак, сірководень виявили тільки після 9 міс зберігання. Тіонові бактерії (*Thiobacillus thioparus*) висіювались з перемінною активністю впродовж 12 міс дослідження, на 9-й місяць зберігання інтенсивність їх росту оцінено у 5 балів.

Розвиток маслянокислих бактерій не реєстрували тільки на 6-й місяць зберігання. Інтенсивність росту жиророзщеплюючих бактерій у день відбору оцінено у 4 бали, після 6 міс зберігання — в 1 бал. Інтенсивність росту вуглеводнеокиснювальних, денітрифікувальних бактерій у день відбору оцінено в 4 бали, при подальшому зберіганні їх ріст не спостерігали. Сульфатвідновлювальні, целулозоруйнівні аероби й анаероби не виявлено.

За санітарно-мікробіологічними показниками мінеральна природна лікувально-столова вода «Куяльник» слабогазована відповідала чинним вимогам до якості природних мінеральних вод [13].

Таким чином, при порівнянні висівання автохтонної мікробіоти мінеральної природної лікувально-столової води «Куяльник» у залежності від термінів зберігання (16 міс) встановлено коливання життєздатності сапрофітних бактерій — продуцентів каталази, мікроорганізмів, які засвоюють органічний азот, олігокарботрофних бактерій, амоніфікувальних (аеробів, анаеробів), маслянокислих, метанутворювальних, тіонових бактерій (*Thiobacillus thioparus*), які окислюють сірководень, сприяючи утворенню сульфатів, необхідних при лікуванні захворювань гепатобіліарної системи. Разом з тим після 1-го місяця зберігання за-



Порівняльна оцінка інтенсивності росту еколого-фізіологічних груп мікроорганізмів мінеральної природної лікувально-столової води «Куяльник» слабогазованої: 1 — маслянокислих; 2 — жиророзщеплюючих; 3 — тіонових; 4 — амоніфікувальних аеробів; 5 — амоніфікувальних анаеробів; 6 — метанутворювальних

фіксовано зупинку розвитку вуглеводне-окиснювальних бактерій, які окислюють вуглеводні з утворенням різного типу органічних кислот, спиртів, альдегідів, вітамінів В₂, В₁₂, амілолітичних — продуцентів амілази (недостатність цього ферменту у людини супроводжує шлункові захворювання), гетеротрофних бактерій — продуцентів амінокислот, жиророзщеплюючих, які розкладають жири з утворенням жирних кислот і СО₂ (продукти метаболізму цих бактерій можуть зумовлювати бальнеологічний ефект), а також залізо- та марганецьокиснювальних бактерій, які можуть погіршувати органолептичні показники.

Висновок

Результати досліджень еколого-фізіологічних груп мікроорганізмів фасованої

мінеральної природної лікувально-столової води «Куяльник» слабогазованої показують розмаїття автохтонної мікробіоти одразу після фасування. Однак неадекватність використання даного режиму сатурації обумовлена тим, що навіть у перший місяць зберігання спостерігається втрата деяких автохтонних мікроорганізмів, які притаманні мінеральній воді і справляють її бальнеологічний ефект. Також відмічено суцільний ріст сапрофітних мікроорганізмів, чому ймовірно слугувало додавання діоксиду вуглецю (0,29 мас.%). Тому слід вважати необхідним контроль висівання автохтонної мікробіоти фасованих мінеральних лікувально-столових слабогазованих вод на початкових термінах їх зберігання.

Список літератури

1. Порядок здійснення медико-біологічної оцінки якості та цінності природних лікувальних ресурсів / [Бабов К. Д., Золотарьова Т. А., Насібуллін Б. А. та ін.]. — К. : КІМ, 2008. — 176 с.
2. Directive 2009/54/EC of the European Parliament and of the council of 18 June 2009 on the exploitation and marketing of natural mineral waters (Recast) (Text with EEA relevans) [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.fsai.ie/uploaded.Files/Legislation_Links/Water/Dir_2009_54.pdf.
3. Ніколенко С. І. Динаміка висіювання санітарно-показових мікроорганізмів з газованих та негазованих фасованих мінеральних вод / С. І. Ніколенко, О. М. Хмелєвська, А. В. Мокієнко // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни : наук.-практ. конф. : матеріали конф. — Львів, 2008. — С. 365–367.
4. Chudoba J. Microbial polymers in the aquatic environment-III isolation from river, potable and underground water and analysis / J. Chudoba, J. Heizlar, M. Dolezal // Water Research. — 1986. — V. 20, № 10. — P. 1223–1227.
5. Беленький К. Э. Распределение микробных ценозов в проявлениях лечебных минеральных вод восточных областей Украины / К. Э. Беленький, С. И. Николенко // Екологія довкілля та безпека життєдіяльності. — 2008. — № 1. — С. 66–68.
6. Поліфункціональність автохтонної мікрофлори Куяльницьких мінеральних вод / С. І. Ніколенко, А. В. Мокієнко, О. М. Хмелєвська [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — 2010. — Т. 53, № 2. — С. 63–65.
7. Leclerc H. Microbiological safety of natural mineral water / H. Leclerc, A. Moreau // Microbiol. Rev. — 2002. — V. 26, № 2. — P. 207–222.
8. Zamberlan da Silva M. E. Comparison of the bacteriological quality of tap water and bottled mineral water / M. E. Zamberlan da Silva, R. G. Santana, M. Guilhermetti // Int. J. Hyg. Environ. Health. — 2008. — V. 211, № 5–6. — P. 504–509.
9. Guidelines for drinking water quality / World Health Organisation. — [3rd ed.]. — V. 1. Recommendations. — Geneva, 2004. — 495 p.
10. Ніколенко С. І. Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі. Ч. 2. Мікробіологічні дослідження / С. І. Ніколенко, С. М. Глуховська, М. Л. Померанц. — Одеса : Юнеско-соціо, 2002. — 32 с.
11. Продукты пищевые. Метод определения дрожжей и плесневых грибов : ГОСТ 10444.12-88. — [Введ. 01.01.90]. — М. : Изд-во стандартов, 1988. — 10 с. — (Государственный стандарт Союза ССР).
12. Санітарно-мікробіологічний контроль якості питної води : методичні вказівки : Наказ МОЗ України від 03.02.05 № 60 // Збірник нормативно-правових документів МОЗ України. — 2005. — № 2. — С. 52–82.
13. Води мінеральні фасовані. Технічні умови : ДСТУ 878-93. — [Чинний від 1995-01-01]. — К. : Держспоживстандарт України, 1994. — 88 с. — (Державний стандарт України).

О.Н. Хмелевская, А.В. Мокиенко, С.И. Николенко

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МИКРОБНЫХ ЦЕНОЗОВ ФАСОВАННОЙ
СЛАБОГАЗИРОВАННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНО-СТОЛОВОЙ ВОДЫ**

Проведена гигиеническая оценка динамики микробных ценозов фасованной минеральной природной лечебно-столовой воды «Куюльник» слабогазированной. Установлено разнообразие автохтонной микробиоты сразу после фасовки. Показана неадекватность использования данного режима сатурации, поскольку даже в первый месяц хранения наблюдается утрата некоторых автохтонных микроорганизмов, которые свойственны минеральной воде и обуславливают ее бальнеологический эффект. Обоснована необходимость контроля высеваемости автохтонной микробиоты фасованных минеральных лечебно-столовых слабогазированных вод на начальных сроках их хранения.

Ключевые слова: слабогазированная минеральная вода, микробные ценозы, гигиеническая оценка.

O.N. Khmelevskaya, A.V. Mokienko, S.I. Nikolenko

**HYGIENIC ESTIMATION OF THE DYNAMICS OF MICROORGANISMS OF BOTTLED SLIGHTLY
CARBONATED MINERAL MEDICAL-TABLE WATER**

The hygienic estimation of the dynamics of microbial coenoses bottled natural medical-table slightly carbonated mineral water «Kuyalnyk». The variety of autochthonous microbiota immediately after bottling was established. The inadequacy of using this mode saturation was shown, since even in the first month of storage observe loss of some autochthonic microorganisms, which are characteristic of mineral water and which cause its balneal effect. The necessity to control the isolation of autochthonous microbiota bottling mineral medical-table water slightly carbonated the initial retention period was grounded.

Key words: slightly carbonated mineral water, microbial coenoses, hygienic estimation.

Поступила 18.10.10

БІОЕТИКА

УДК 608.1:378.4-057.875

Н.І. Завгородня, М.С. Гейко

Харківський національний медичний університет

БІОЕТИКА ОЧИМА МЕДИЧНОГО СТУДЕНТСТВА

Подано результати анкетування студентів медичного факультету Харківського національного медичного університету з питань, які стосуються особливостей сприйняття основних дискусійних проблем сучасної теоретичної та практичної медицини. Отримані в ході дослідження результати пропонується використати з метою поліпшення якості викладання предметів «Біоетика» та «Деонтологія» на факультетах університету.

Ключові слова: біоетика, студентство, анкетування, навчальний процес.

Сучасна медицина отримала реальну можливість безпосередньо впливати та втручатися в усі аспекти життєдіяльності людини. Використовуючи методики штучного запліднення, лікарі навчилися «дарувати» життя. За допомогою великої кількості методів генної інженерії та транссексуальної хірургії лікарем визначаються та змінюються за бажанням пацієнта якісні характеристики життя. Практичне втілення досягнень реаніматології, трансплантології та геронтології зробило можливим продовження життя. Усе життя людини опинилося в руках професіонала у білому халаті. І вже не такою далекою від реального втілення стає відома приказка, що називає лікарів «першими після Бога».

Не викликає подиву, що за таких умов медичної діяльності до питань суто професійного виконання покладених на лікаря обов'язків долучається необхідність постійної моральної та етичної оцінки як процесу, так і результатів лікування. Біоетичне знання як вчення про моральний бік діяльності людини в медицині та біології зобов'язано своїм виникненням бурхливому розвитку технологій та є об'єктивним породженням ХХ століття [1–5].

Загальновідомо, що термін біоетика був уведений у 1969 році американським онкологом і біохіміком Ван Ренсселером Потте-

ром для позначення етичних проблем, пов'язаних з потенційною небезпекою для виживання людства в сучасному світі. Цікавим видається те, що у книзі «Біоетика: міст у майбутнє» (1971) Поттер позначає біоетику як особливий варіант екологічної етики [1, 2]. Основна ідея Поттера зводилася до необхідності об'єднання зусиль гуманітарних та біологічних наук для вирішення проблем збереження життя на землі, обліку довгострокових наслідків науково-технічного прогресу (особливо в галузі біомедичних технологій). Класичне тлумачення терміну біоетика було надане американським акушером та ембріологом Андре Хеллегерс, який використовував термін для позначення міждисциплінарних досліджень моральних проблем біомедицини, перш за все пов'язаних з необхідністю захисту гідності і прав пацієнтів [1, 2, 4].

На особливу увагу заслуговує питання ставлення молодішої генерації українських лікарів, у руках яких і будуть зосереджені всі новітні технології та досягнення сучасної медичної науки, до питань біоетичного забарвлення медичної діяльності. Слід відмітити, що лише віднедавна, після приєднання України до Болонського процесу, програма підготовки майбутніх лікарів у медичному університеті почала передбачати окреме та докладне вивчення основ біоетичного

© Н.І. Завгородня, М.С. Гейко, 2010

знання у рамках курсу «Біоетика та біобезпека» для студентів третього курсу та елективного курсу «Етичні проблеми в медицині». Проте на сприйняття лікарем пацієнта і лікувального процесу впливають особливості його віросповідання, освіти, соціального стану та загальнолюдської моральності.

Таким чином, у реальних умовах функціонування практичної системи охорони здоров'я молодий лікар виходить у вільне плавання водами медичної системи без чітко сформульованої морально-етичної позиції щодо особливостей своєї професійної діяльності в обраній спеціальності. Крім того, відсутня чітка парадигма викладання вказаних дисциплін у медичних університетах [6, 7].

Вказане обумовлює актуальність нашого дослідження, метою якого було вивчення особливостей сприйняття актуальних проблем та дискусійних питань надання медичної допомоги студентами медичного університету.

Матеріал і методи. Шляхом анонімного анкетування було проведено опитування 77 студентів четвертого курсу медичного факультету Харківського національного медичного університету. Серед респондентів було 49 (64 %) жінок та 28 (36 %) чоловіків. Середній вік опитаних склав 21 рік.

Розроблена авторами анкета містила 13 питань, на кожне з яких було запропоновано три варіанти відповідей, а саме: «так», «ні» та «не визначився».

Результати. На питання щодо необхідності давати клятву лікаря позитивно відповіли 63 (81,8 %) респонденти, 10 (13 %) опитаних дали негативну відповідь та 4 (5,2 %) — не визначилися. Більшість молодих людей упевнені у необхідності існування «морального кодексу» лікаря, в якому мають бути втілені в життя етичні основи професійної діяльності.

З твердженням, що «медичний професіоналізм включає в себе моральні якості лікаря і передбачає отримання етичного знання», погодилися 70 (90,9 %) майбутніх лікарів, 3 (3,9 %) студенти вважають уведення курсу біоетики недоцільним та 4 (5,2 %) респонденти не змогли визначитися з цього питання. З огляду на відсутність в учбовому плані вищих медичних закладів окремого курсу біоетики практичне втілення побажань студентів щодо отримання таких знань можливе шляхом створення та впровадження окремого елективного курсу «Біоетика», або «Медична етика».

У наступному розділі студентам було запропоновано визначитися з питанням щодо основної причини неблагополучного стану справ у нашій медицині. Варто відмітити, що у респондентів була можливість вибрати лише один із наведених трьох варіантів. 63 (82 %) людини вважають, що причиною необлаштованості медичної галузі слід вважати відсутність або недостатність наявних матеріальних ресурсів. У духовно-моральній кризі суспільства криється причина проблем медичної діяльності на думку 12 (15,6 %) респондентів. 3 (3,9 %) четвертокурсники не змогли визначити домінуючу причину неблагополучного стану речей в українській медицині. Отримані при аналізі даного питання результати вказують на те, що більшість студентів надають перевагу матеріально-технічним аспектам майбутньої діяльності, відокремлюючи духовні та моральні засади роботи лікаря.

Наступний блок запитань був пов'язаний із питаннями сприйняття студентами особливостей надання акушерсько-гінекологічної допомоги.

Так, респондентів попросили визначити момент початку життя. 50 (64,9 %) майбутніх лікарів упевнені, що життя починається із моменту зачаття дитини. Строк 12 тижнів (термін дозволеного законодавством переривання вагітності за бажанням майбутньої матері) вказали 8 (10,4 %) опитаних. 22 тижні (момент, із якого за існуючим українським законодавством дитина вважається новонародженою за умов наявності ознак живонародженості, маси 500 г та більше) прийняті за момент початку життя лише 1 (1,3 %) респондентом. 19 (24,7 %) студентів вважають, що про початок життя можна говорити лише із моменту народження дитини. Як видно з отриманих даних, більше половини респондентів визначили початок життя з моменту зачаття. Таким чином, у свідомості даної групи майбутніх лікарів плід є відокремленою, самостійною частиною вагітної жінки та має власні права вже у період внутрішньоутробного життя.

На питання: «чи вважаєте ви, що ЗМІ у суспільстві розгорнута пропаганда збочення?» — позитивно відповіли 24 (31 %) студенти, відповідь «ні» дав 31 (40,8 %) респондент, а 22 (28,5 %) студенти не змогли визначитися з цього питання. Те, що при відповіді на це питання не визначилися багато опитаних, можливо, пов'язано із різними вподобаннями, на основі яких здійснюється вибір виду мовлення та базового

ЗМІ, з якістю медійної продукції якого і проводилося порівняння в процесі відповіді на питання.

Досить цікавим виявився аналіз відповідей на питання про те, чи є у сучасному суспільстві перевагою дошлюбна цнотливість людини. Лише 21 (27,6 %) молода людина відповіла на наведене питання ствердно, 31 (40,8 %) анкетований не вважає цнотливість перевагою, а 24 (31,6 %) майбутні лікарі визначитися не змогли. Очевидно, що наявність великої кількості респондентів, які не змогли сформулювати власну позицію по даному питанню пояснюється відсутністю чіткої моральної позиції, що в даному випадку має ґрунтуватися на релігійних основах, отриманих у сім'ї.

Аналіз відповідей на питання: «чи можна проводити штучний аборт?» — не виявив суттєвої різниці у кількості респондентів, які вважають можливою дану процедуру, та анкетованих, що відкидають таку можливість, — 31 (40,8 %) та 29 (38,2 %) студентів відповідно. Варто уваги, що 16 майбутніх лікарів іще не визначилися зі своєю позицією, що, на нашу думку, може бути пов'язано із недостатнім ознайомленням із медичною стороною даної проблеми (вивчення акушерства та гінекології розпочинається лише на четвертому курсі), визначенням понять аборт за бажанням, за соціальними або медичними показаннями.

Наступне питання мало на меті продовження вивчення ставлення респондентів до проблеми штучного переривання вагітності. Питання: «чи може лікар відмовитися від проведення абортів з моральних переконань?» — стало найбільш дискусійним серед усіх запропонованих в анкеті. 37 (48 %) студентів припускають відмову від проведення процедури абортів лікарем, якщо така дія неприпустима через його світогляд та моральні переконання. 27 (35 %) анкетованих вважають, що лікар не має права керуватися у своїх діях моральними, релігійними або іншими переконаннями. 13 (16,8 %) молодих людей не змогли визначитися із даного питання.

Незважаючи на те що не було істотної різниці у кількості позитивних та негативних відповідей на питання, яке стосувалося можливості проведення штучного абортів, на питання: «чи згодні ви з твердженням, що штучний аборт є по суті вбивством людини?» — більше половини респондентів [49 (64,5 %) студентів] відповіли ствердно. 16 (21 %) анкетованих не вважають аборт

вбивством, а 11 (14,5 %) студентів не змогли визначитися із цього питання. Цікаво, що загальна кількість осіб, які вважали початком життя будь-який строк до народження, складала 59 (76,6 %), а лише 49 (64,5 %) із них визначили аборт як вбивство. Це, за нашим баченням, вказує на недостатньо чітку та ґрунтовну позицію з питань переривання вагітності та на неефективність роз'яснювальної роботи з цих питань у рамках курсів ембріології, біології, патологічної анатомії та акушерства і гінекології.

Наступне питання анкети стосувалося можливості здійснення евтаназії у термінальних стадіях онкологічних захворювань. Відповідь «так» на поставлене запитання дали 45 (58,5 %) студентів, категорично заперечили таку можливість 19 (24,7 %) анкетованих та не визначилися — 13 (16,8 %). Привертає увагу той факт, що більшість респондентів вважають можливим припинення життя людини за її власним бажанням або бажанням її найближчих родичів.

Про припустимість екстракорпорального запліднення у рамках відповідей на наступне питання анкети заявили 54 (70 %) анкетовані. 12 (15,5 %) не припускають використання такого методу штучного запліднення, а 11 (14,5 %) осіб не визначилися з даного питання. Аналіз відповідей на це питання вказував на те, що переважна більшість анкетованих спрямовані на активне використання у практичній діяльності новітніх досягнень медичної науки, в тому числі й сучасних репродуктивних технологій.

Проте при аналізі наступного питання, пов'язаного із новітніми медичними технологіями, а саме: із клонуванням з медичною метою, ми отримали досить несподівані результати. Клонування з медичними цілями вважають припустимим 17 (22 %) осіб, 46 (59,7 %) майбутніх лікарів заперечили таку можливість, а 14 (18 %) респондентів не визначилися у своєму ставленні до клонування. На нашу думку, такі розбіжності у сприйнятті клонування та методів екстракорпорального запліднення пов'язані з особливостями законодавчого регулювання даних видів діяльності в Україні, а саме з тим, що клонування знаходиться поза законом та проведення даної процедури є протиправним.

Останнє питання розробленої та запропонованої анкети стосувалося досить гострого та дискусійного питання навчального процесу. В рамках дослідження ми намага-

лися визначити, як відносяться до викладання окремих тем у медичних вищих навчальних закладах духовними особами. Нами було сформульовано та поставлено таке запитання: «чи припускаєте ви викладання ряду тем (смерть, життя як цінність) у курсі біомедичної етики духовною особою (священиком)?». Більшість респондентів [59 (76,7 %)] категорично відкинули таку можливість, 15 (19,5 %) студентів не заперечують таку практику та 3 (3,8 %) особи не змогли визначитися з цього питання.

Висновки

1. Більшість анкетованих демонструють розуміння необхідності та готовність отримання біоетичного знання в процесі навчання у медичному університеті, що вказує на доцільність впровадження подібного курсу у програму підготовки майбутніх лікарів.

Список літератури

1. Берри К. Взаимоотношения врача и пациента / К. Берри // Материалы Первого Украинско-британского симпозиума по биоэтике, г. Киев, 25–29 сент. 2000 г. — К. : Киев. мед. академия им. П. Л. Шупика, Киев. исслед. центр «РЕАЛ», 2000. — С. 15–16.
2. Кулиниченко В. Л. Современная медицина: трансформация парадигм теории и практики (Философско-методологический анализ) / В. Л. Кулиниченко. — К. : Центр практической философии, 2001. — 240 с.
3. Принципы биоэтики // Биоэтика: принципы, правила, проблемы / [под ред. Б. Г. Юдина]. — М. : Эдиториал УРСС, 1988. — С. 5–22.
4. Поттер В. Р. Биоэтика: мост в будущее / В. Р. Поттер. — К., 2002. — 216 с.
5. Требования биоэтики: Медицина между надеждой и опасениями / [под ред. Ф. Бриссе-Виньо]. — К. : Сфера, 1999. — 248 с.
6. Шевчук О. Л. Культурологічна освіта майбутнього вчителя: теорія і практика / О. Л. Шевчук. — К. : Вид-во НПУ ім. М. П. Драгоманова, 2004. — 232 с.
7. Практическая психология для преподавателей / [Тутушкина М. К., Васильев В. Л., Волков С. А. и др.]. — М. : Филин, 1997. — 328 с.

Н.И. Завгородняя, Н.С. Гейко

БІОЕТИКА ГЛАЗАМИ МЕДИЦИНСКОГО СТУДЕНЧЕСТВА

Представлены результаты анкетирования студентов медицинского факультета Харьковского национального медицинского университета по вопросам, которые касаются особенностей восприятия основных дискуссионных проблем современной теоретической и практической медицины. Полученные в ходе исследования результаты предлагается использовать для улучшения качества преподавания предметов «Биоэтика» и «Деонтология» на факультетах университета.

Ключевые слова: биоэтика, студенчество, анкетирование, учебный процесс.

N.I. Zavgorodnyaya, M.S. Geyko

BIOETHICS THROUGH THE EYES OF MEDICAL STUDENTS

The results of questioning students of medical faculty of Kharkiv National Medical University on matters relating to the main discussional problems of modern theoretical and practical medicine were produced. Obtained data is suggested to use with the aim to improve the quality of training process in subjects «Bioethics» and «Deontology» at the departments of University.

Key words: bioethics, students, questioning, training process.

Поступила 04.10.10

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

УДК 613:001.31:001.92

Ж.Н. Перцева, И.В. Завгородний, Л.В. Подригало, Д.П. Перцев

Харьковский национальный медицинский университет

НАУЧНОЕ НАСЛЕДИЕ М.В. КРИВОНОСОВА И РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННОЙ ГИГИЕНЫ

Анализируется научное наследие профессора М.В. Кривоносова с точки зрения развития современной гигиенической науки. Многие намеченные им направления продолжают развиваться, происходит дальнейшее сближение гигиенических, медицинских и немедицинских дисциплин.

Ключевые слова: гигиена питания, развитие.

Более пяти лет отделяет нас от того дня, когда из жизни ушел врач-гигиенист, специалист высочайшей квалификации, доктор медицинских наук, профессор, академик Михаил Владимирович Кривоносов. Видимо, не зря говорится, что великое лучше видится издали. Уже сейчас есть возможность более полно осмыслить научное наследие ученого, подвести итоги, оценить, подтвердились ли прогнозы, сделанные профессором М.В. Кривоносовым в отношении развития профилактической медицины вообще и гигиены в частности.

Одной из наиболее ярких черт характера М.В. Кривоносова как ученого является широта научного кругозора, проявляющаяся в тематике его научных трудов, направлениях исследовательской деятельности. Наиболее значительным подтверждением этого является диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная в конце 60-х годов XX века. Она была посвящена изучению влияния ультрафиолетового облучения на организм на основе физиолого-гигиенического подхода, примененного для решения важной задачи — профилактики нарушений здоровья [1]. Именно в наш век безудержного технического прогресса, когда, с одной стороны, общий уровень здоровья постепенно ухудшается, а с другой — все большую популяр-

ность приобретает использование соляриев как средства оздоровления, эта работа вновь приобретает актуальность. А полученные еще тогда М.В. Кривоносовым результаты позволяют практически реализовать основной постулат медицины «Не навреди!», соединив безопасность и необходимый профилактический эффект.

Общепризнано, что часто уровень ученого определяется его докторской диссертацией, открывающей новое научное направление. Докторская диссертация М.В. Кривоносова была посвящена вопросам гигиенического обоснования профилактической направленности питания при профессиональном контакте работающих с анионными детергентами. Это было новое перспективное направление в гигиене питания — использование алиментарного фактора для профилактики нарушений здоровья работающих. К данному этапу научной жизни Михаил Владимирович шел постепенно, вдумчиво, соединяя результаты, полученные в исследованиях, посвященных влиянию ядохимикатов и пестицидов на организм человека, работающего во вредных и опасных условиях труда [2–4]. По-видимому, эти исследования и позволили автору обосновать новое перспективное научное направление.

Для авторов этих строк и учеников М.В. Кривоносова его докторская диссертация

© Ж.Н. Перцева, И.В. Завгородний, Л.В. Подригало, Д.П. Перцев, 2010

ция явилась практическим и теоретическим пособием в подготовке кандидатских диссертаций, эталоном, к которому нужно стремиться в научной работе. Разработанная им структура работы четко отображала гигиеническую концепцию — от оценки фактического питания к обоснованию направленности рациона, построенному на принципах этиопатогенетической профилактики [5]. В условиях, когда научные разработки в области лечебно-профилактического питания были в основном ориентированы на обоснование и разработку конкретных рационов, автор предложил инновационный переход, а именно: к обоснованию специфической направленности рациона. Обычный для настоящего времени подход в начале 90-х годов прошлого века был действительно новаторским, поскольку предполагал соединение принципов питания, разработанных еще Гиппократом («Ваше лекарство должно быть пищей, а пища — лекарством»), с системным подходом и патогенетическими механизмами развития патологии.

Научную школу профессора М.В. Кривоносова всегда отличали постоянный поиск и актуальность проводимых исследований. Долголетнее и плодотворное сотрудничество М.В. Кривоносова с представителями харьковской школы коммунальной гигиены предопределило его интерес к проблеме перекисного окисления липидов и изучению механизмов антиоксидантной защиты организма. Универсальность данной реакции клеточных мембран, ее ключевой характер в реализации механизма действия многих неблагоприятных факторов обосновал возможность применения профилактических мероприятий на основе алиментарной коррекции интенсивности этих биохимических механизмов как ведущего патогенетического звена развития патологических состояний химической этиологии.

Постоянное сотрудничество с коллегами, занимающимися экологическими проблемами, предопределило работу по изучению механизмов воздействия вредных веществ на организм [6]. Творческое сотрудничество со специалистами в области гигиены труда позволило не только обосновать, разработать, но и внедрить рацион питания антиоксидантной направленности для рабочих химических предприятий как фактор сохранения здоровья и работоспособности [7].

Особое место в сфере научных интересов М.В. Кривоносова всегда занимала гигиена

детей и подростков. Он отмечал, что в этой дисциплине фактически объединяются все остальные направления гигиены. Произшедшее в конце 80-х годов XX века преобразование руководимой им кафедры за счет объединения на одной базе специалистов по гигиене питания и гигиене детей и подростков обусловило новый этап в развитии этой гигиенической дисциплины в Харьковском медицинском университете. Она получила новый творческий стимул [8].

Наибольшая экологическая катастрофа XX века — авария на Чернобыльской АЭС, ликвидация ее последствий не могли не привлечь внимание Михаила Владимировича. И это логично, ведь перекисное окисление липидов является ключевым моментом развития радиационного эффекта, а антиоксидантный потенциал организма во многом определяет прогноз состояния здоровья. Обоснование и реализация принципов алиментарной профилактики и реабилитации донозологических состояний у детей, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы, стали темой научной работы одного из авторов этих строк, выполненной под руководством М.В. Кривоносова. Именно 90-е годы прошлого века стали периодом начала творческого сотрудничества со специалистами Института охраны здоровья детей и подростков (А.А. Бесединой, Г.Н. Даниленко), плодотворность которого подтверждается и сейчас. Обоснование и разработка системы комплексной реабилитации детей, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы, стали первыми совместными научными темами двух институтов. Результаты проведенных исследований не только позволили внедрить в практику комплекс оздоровительно-реабилитационных мероприятий, но и подтвердили, что основным путем реабилитации детей, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы, является повышение потенциала адаптационных возможностей, профилактика развития донозологических состояний [9, 10].

Длительное и плодотворное сотрудничество со специалистами Харьковского института общественного питания (Н.В. Дуденко, Л.Ф. Павлоцкой) характеризует еще одну сторону научных интересов М.В. Кривоносова. Гигиена питания — это наука, неразрывно связанная с физиологией и биохимией, соединяющая элементы технологии и санитарной экспертизы и имеющая выраженную практическую направлен-

ность. Знание гигиенических норм и правил для специалистов-технологов остается одним из важнейших критериев качества их подготовки. В связи с этим логичным было участие М.В. Кривоносова в работе над учебниками «Биологическая химия» и «Основы фізіології харчування», пособиями, выдержавшими испытание временем и неоднократно подтвердившими свою актуальность [11, 12].

Завершение прошлого века было непростым периодом, когда социально-экономические проблемы существенно затруднили выполнение научных работ, а реализация гигиенических рекомендаций упиралась в элементарное отсутствие средств. Во время, когда поддержание даже энергетической составляющей рациона было весьма затруднительным, говорить о соблюдении витаминных и минеральных нормативов, полноценности рациона питания было практически невозможно. Уже тогда М.В. Кривонос предложил одному из авторов этих строк заняться проблемой фитоадаптогенов — растительных источников биологически активных веществ. Их доступность, экономическая целесообразность и возможность использования в питании предопределили актуальность данной темы. Результатом работы в данном направлении стало гигиеническое обоснование унифицированного подхода к экспресс-оценке антиоксидантных свойств пищевых фитоадаптогенов, позволившего в определенной мере стандартизировать редокс-потенциал, предложить схему гигиенического отбора наиболее перспективных видов растений [13].

Одним из направлений, которым Михаил Владимирович занимался практически всю научную жизнь, была проблема состояний на грани нормы и патологии. Его интерес к донозологической диагностике сохранялся независимо от того, какая научная задача решается. Именно ему отечественная гигиена питания обязана обоснованием и развитием концепции «алиментарно связанной донологии», имеющей четкий гигиенический подход [14]. В соответствии с ней к предболезненным состояниям алиментарного генеза отнесены полигиповитаминозы, дефицит минеральных веществ, свободно-радикальная донология, обусловленная недостатком антиоксидантов в рационе, избыточная масса тела, повышенное жиротложение и др. Помимо разработки четкой гигиенической классификации М.В. Кривонос внес в теорию донозологической

диагностики принципы гигиенического прогноза. Это дало возможность перейти от констатации функционального состояния организма к выполнению главной задачи гигиены — разработки и организации проведения профилактических и оздоровительных мероприятий. Примером такого подхода является обоснование использования антиоксидантного и витаминного статусов для целей донозологической диагностики [15].

Риск возникновения донозологических состояний повышен у наиболее уязвимых категорий населения (дети, пожилые люди), особенно в случае их проживания в экологически неблагоприятных условиях. Экспериментальные и натурные исследования позволили обосновать комплексную систему выявления, прогноза и профилактики этих состояний. Так, была разработана прогностическая шкала вероятности витаминно-дефицитных состояний, основанная на использовании неоднородной последовательной процедуры по Вальду [16]. Методика позволяет перевести наличие или отсутствие качественных признаков витаминной недостаточности в количественную вероятность наличия гиповитаминоза. Ее использование дает возможность заменить длительные, дорогостоящие и не всегда доступные лабораторные исследования быстрым и достаточно объективным скрининговым методом. Учитывая широкую распространенность витаминной недостаточности среди населения, данная методика может быть использована при проведении мониторинга питания.

М.В. Кривонос уделял серьезное внимание проблеме мониторинга здоровья и питания. Его работы во многом предвосхитили официальное признание приоритетности этого научного направления на государственном уровне. Действительно, схема выполнения исследований в области гигиены питания наиболее приближена к алгоритму социально-гигиенического мониторинга: оценить особенности рациона, выделить основные факторы риска и недостатки, спрогнозировать возможное влияние на здоровье и разработать необходимые рекомендации.

Помимо анализа содержания основных пищевых веществ в питании важным моментом мониторинга является интегральная оценка направленности рациона, позволяющая прогнозировать эффект его влияния на функциональное состояние человека. Это требует разработки новых оригинальных

нальных методических приемов, позволяющих определять интегральные показатели, характеризующие питание. С этой целью под руководством М.В. Кривоносова обоснована, разработана и защищена патентом соответствующая методика, основанная на использовании планиметрических методов [17]. К преимуществам способа относятся его интегральный характер, позволяющий учитывать синергизм и взаимосвязь биологически активных веществ питания, его простота и доступность, объективность и возможность использования в качестве скрининг-контроля.

Еще одним аспектом научной работы М.В. Кривоносова являлось творческое сотрудничество с коллегами-клиницистами. Так, исследования, проведенные у больных эпилепсией, дали возможность разработать специальные диеты для нормализации состояния аминокислотергических систем и дисбаланса в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Применение предложенных диет в комплексном лечении этих больных существенно улучшало терапевтический эффект противосудорожной терапии, оптимизировало

длительность компенсации, снижало количество и уменьшало тяжесть эпилептических припадков [18].

К сожалению, безвременная кончина оборвала жизненный путь ученого, гигиениста и педагога. Анализ научного наследия М.В. Кривоносова не только позволяет по достоинству оценить широту и глубину его научных интересов, но и иллюстрирует способность его как ученого прогнозировать тенденции развития гигиенической науки, ее направленности в перспективе. Широта научных интересов, комплексный подход к изучаемым проблемам, соединение новизны и практической значимости — эти черты определяли научную деятельность Учителя на протяжении всей его жизни. Многие намеченные им направления продолжают развиваться, происходит дальнейшее слияние гигиенических, медицинских и немедицинских дисциплин. И. Ньютон отмечал, что сумел многого достичь, так как стоял на плечах гигантов. Ученикам профессора М.В. Кривоносова предстоит продолжить дело учителя, выполнять оставшиеся невыполненными задачи, решать поставленные им вопросы.

Список литературы

1. *Кривоносов М. В.* Реакция парасимпатической нервной системы при профилактическом облучении экспериментальных животных интегральным потоком УФ-радиации : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / М. В. Кривоносов. — Харьков, 1968. — 14 с.
2. Характеристика иммунологических реакций, возникающих при комбинированном воздействии карбаматов хлорорганических фосфорорганических пестицидов, а также детергентов / М. П. Воронцов, М. В. Кривоносов, А. А. Мусульбас [и др.] // Микробиология, эпидемиология и клиника инфекционных болезней. — Харьков, 1980. — С. 13–17.
3. *Кривоносов М. В.* Гигиеническая характеристика питания рабочих ночных смен крупного промышленного предприятия / М. В. Кривоносов, М. И. Иващенко, А. В. Дмитренко // Гигиена окружающей и производственной среды. — Харьков, 1981. — С. 64–67.
4. *Кривоносов М. В.* Гигиеническое обоснование коррекции фактического питания как средства профилактики и снижения заболеваемости в условиях производства синтетических моющих средств / М. В. Кривоносов, А. В. Садовский, Г. Е. Кривицкая // Микробиология, эпидемиология и клиника инфекционных болезней. — Харьков, 1984. — С. 103–106.
5. *Кривоносов М. В.* Гигиеническое обоснование профилактической направленности питания при профессиональном контакте с анионными детергентами : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / М. В. Кривоносова. — Ленинград, 1990. — 48 с.
6. А. с. 1755199. Способ определения кожно-резорбтивного действия химических веществ / В. И. Жуков, М. В. Кривоносов, Л. А. Бондаренко [и др.]. — Зарегистр. в Гос. реестре изобретений 15.04.92.
7. Методические рекомендации по устройству, оборудованию и содержанию производств ПАВ и СМС / [Жуков В. И., Кривоносов М. В., Бондаренко Л. А. и др.]. — М. : Миннефтехимпром, 1990. — 48 с.
8. Історія Харківського державного медичного університету. 200 років / за ред. ректора ХДМУ акад. А. Я. Циганенка. — Харків : ВПЦ «Контраст», 2005. — 752 с.
9. Организация оздоровления школьников, подвергшихся радиационному воздействию, в летних лагерях санаторного типа : метод. рекомендации / [Беседина А. А., Кривоносов М. В., Подригало Л. В. и др.]. — Харьков, 1993. — 16 с.
10. Комплексная реабилитация детей и подростков, проживающих на контролируемых территориях, в летних лагерях санаторного типа / А. А. Беседина, М. В. Кривоносов, Л. В. Подригало [и др.] // Охрана здоровья детей и подростков. — К. : Здоров'я, 1994. — Вып. 24. — С. 29–32.

11. Дуденко Н. В. Биологическая химия / Н. В. Дуденко, Л. Ф. Павлоцкая, М. В. Кривоносов. — Харьков : Прапор, 1999. — 318 с.
12. Дуденко Н. В. Основи фізіології харчування / Н. В. Дуденко, Л. Ф. Павлоцька, М. В. Кривоносов. — Харків : Торнадо, 2003. — 407 с.
13. Кривоносов М. В. Гигиеническое обоснование унифицированного подхода к экспресс-оценке антиоксидантных свойств пищевых фитоадаптогенов / М. В. Кривоносов, Л. В. Подригало, Н. М. Филатова; ХГМУ. — Харьков, 1997. — 22 с. — Деп. в УкрИНТЭИ 07.04.97 № 291-Уі97.
14. Необходимость изучения алиментарного статуса для выявления и прогнозирования донозологических состояний у детей школьного возраста / М. В. Кривоносов, Л. В. Подригало, О. И. Попов // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 1998. — Т. 2, № 1 (3). — С. 67–69.
15. Кривоносов М. В. Витаминный и антиоксидантный статусы как критерии донозологической диагностики у детей / М. В. Кривоносов, Л. В. Подригало, А. И. Мишура // Валеология и физическая реабилитация в учебно-исследовательской работе. — Белгород, 1996. — С. 81–86.
16. Прогнозирование с помощью математических методов донозологических состояний у детей школьного возраста / М. В. Кривоносов, А. А. Беседина, Г. Н. Даниленко, Л. В. Подригало // Охрана здоровья детей и подростков. — К. : Здоров'я, 1996. — Вып. 25. — С. 144–146.
17. Пат. 64174А Україна. Спосіб діагностики лікувально-профілактичної спрямованості харчування для осіб із захворюваннями пародонту / Кривоносов М. В., Подригало Л. В., Назарян Р. С. та ін. ; заявник і патентовласник Харківський державний медичний університет. — Заявл. 05.03.03 ; Опубл. 16.02.04, Бюл. № 2.
18. Патогенетически обусловленное рациональное питание у больных эпилепсией / В. С. Мерцалов, М. В. Кривоносов, Н. М. Филатова [и др.] // Вісник епілептології. — 2004. — № 1 (7–8). — С. 89.

Ж.М. Перцева, І.В. Завгородній, Л.В. Подригало, Д.П. Перцев

НАУКОВИЙ СПАДОК М.В. КРИВОНОСОВА І РОЗВИТОК СУЧАСНОЇ ГІГІЄНИ

Аналізується науковий спадок професора М.В. Кривоносова з точки зору розвитку сучасної гігієнічної науки. Багато напрямків, що були ним намічені, продовжують розвиватися, відбувається подальше зближення гігієнічних, медичних і немедичних дисциплін.

Ключові слова: гігієна харчування, розвиток.

J.N. Pertseva, I.V. Zavgorodiy, L.V. Podrigalo, D.P. Pertsev

THE SCIENTIFIC LEGACY OF M.V. KRIVONOSOV AND MODERN HYGIENE DEVELOPMENT

The scientific legacy of the professor M. V. Krivonosov from point of view of the modern hygienic science development was analysed. Many planned by him directions continue develop, the further rapprochement of the hygienic, medical and nonmedical branch of science takes place.

Key words: hygiene of nutrition, development.

Поступила 18.10.10