



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 1 (62), 2014

Експериментальна і клінічна медицина

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

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

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток до постанови президії ВАК України
від 26.05.10 № 1-05/4)

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

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

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

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 4 від 17.03.14)

Підписано до друку 18.03.14
Ум. друк. арк. 11,75
Обл.-вид. арк. 13,75
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 14-3166

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

© Експериментальна і клінічна
медицина, 2014

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

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

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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

Харків • ХНМУ • 2014

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА

Бабаєва Г.Г., Рогоза Л.А., Чиж М.О., Дюбко Т.С., Белочкіна І.В., Гальченко С.Є., Сандомирський Б.П. Модуляція біохімічних змін в сироватці крові при експериментальному некрозі міокарда екстрактом кріоконсервованих фрагментів серця поросят

Бондаренко А.В. Лабораторная диагностика бартонеллёза

Карнаух Э.В., Олефир А.С. Актуальные протатопротекторы в современной урологии и андрологии

Клименко Н.А., Руднева Е.А., Омельченко О.А., Литвиненко Е.Ю. Реакции поджелудочной железы при развитии в организме вторично хронического воспаления

Наконечна О.А. Інформативні біохімічні показники для оцінки стану нервової системи організму за умов тривалого впливу простих полієфірів

Свидко Е.Н., Бондарович Н.А., Останков М.В., Дёмин Ю.А., Гольцев А.Н. Влияние криоконсервированной кордовой крови на показатели крови кроля при лимбальной недостаточности роговицы

Степаненко А.Ю. Зависимость возрастной динамики величины мозжечка от краниометрических показателей

ТЕРАПІЯ

Ащеулова Т.В., Ковальова О.М., Сайед Муджахід Аббас. Маркеры про- та протизапальної активації у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Болокадзе Є.О. Стан системи матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів у хворих з метаболічним синдромом

Капустник В.А., Братусь В.М. Активність симпатoadреналової системи у хворих з ішемічною хворобою серця в динаміці прогресування силікозу

Капустник В.А., Кучеренко О.Д., Брек В.В., Телегіна Н.Д., Бутенко Л.Б., Галагура Н.І. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная и гиполлипидемическая терапия больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом

Ковальова О.М., Кочубей О.А. Глюкометаболічні порушення у хворих при поєднанні гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу: роль прозапальних цитокінів

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

Babaieva G.G., Rohoza L.A., Chizh M.O., Dyubko T.S., Belochkina I.V., Galchenko S.Ye., Sandomirsky B.P. Modulation of biochemical changes in blood serum after experimental myocardial necrosis with extract of cryopreserved piglets' heart fragments

Bondarenko A.V. Laboratory diagnostics of bartonellosis

Karnaukh E.V., Olefir A.S. Topical prostatoprotectors in the modern urology and andrology

Klimenko N.A., Rudnieva E.A., Omelchenko O.A., Litvinenko E.Yu. Pancreatic reaction in case of development secondary chronic inflammation in the body

Nakonechnaya O.A. Informative biochemical indices for estimation of the nervous system's state of organism as a result of the prolonged influence of polyethers

Svidko K.M., Bondarovich N.A., Ostankov M.V., Dyomin Yu.A., Goltsev A.N. Influence of cryopreserved cells of human cord blood on rabbit's blood in limbal stem cells deficiency

Stepanenko A.Yu. Dependence of the age dynamics of the human cerebellum size on the craniometrical indicators

THERAPY

Ashcheulova T.V., Kovalyova O.N., Sayed Mudzhaheed Abbas. Markers of pro- and anti-inflammatory activation in arterial hypertension patients with concomitant diabetes mellitus 2 type

Bolokadze E.O. State of the system of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors in patients with metabolic syndrome

Kapustnik V.A., Bratus V.N. Activity of sympathetic-adrenal system in dynamics of silicosis and ischemic heart disease progression

Kapustnik V.A., Kucherenko O.D., Brek V.V., Telegina N.D., Butenko L.B., Galagura N.I. Lipid peroxidation, antioxidant and hypolipidemic therapy in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus

Kovalyova O.M., Kochubei O.A. Violations of carbohydrate metabolism in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: role of proinflammatory cytokines

Ковалёва О.Н., Юлдашев Р.Н., Турсунов С.Ю., Сытина И.В., Ибрагимова Н.М., Касимова Н.Д., Каландаров Д.М., Абдель Нур Абдель Нур. Сравнительный анализ распространённости факторов риска у больных артериальной гипертензией г. Харькова (Украина) и г. Андижана (Узбекистан) 76

Кравчун П.Г., Ковальова Ю.О., Шелест Б.О., Риндіна Н.Г., Шелест О.М. Эффекты рамиприлу з симвастатином у хворих на стабільну стенокардію напруги з ожирінням 80

Погорелов В.Н., Брек В.В., Прохоренко В.Л., Волкова И.В., Бирюков М.С. Некоторые аспекты лечения больных с хроническим лёгочным сердцем, осложнённым застойной сердечной недостаточностью 85

Шевченко О.О. Сучасні підходи до лікування псоріатичної хвороби 91

ОТОЛАРИНГОЛОГИЯ

Журавлёв А.С., Ханс Мани, Дёмина Е.В. Особенности противомикробных эффектов различных способов лечения больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом 99

ПЕДІАТРИЯ

Гончарь М.О. Ремоделирование сердца у детей з уродженними вадами сердца у віддаленому післяопераційному періоді 105

Сенаторова Г.С., Чайченко Т.В., Шульга Н.В., Помазуновська О.П., Лутай Т.В., Муратов Г.Р. Особливості дебюту цукрового діабету у дітей раннього віку 110

Чернуский В.Г. Биохимические нарушения при бронхиальной астме у детей 115

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

Говсеев Д.А. Иммунологические аспекты диагностики и лечения эктопий шейки матки 120

Макаренко М.В. Состояние иммунологического статуса у беременных с синдромом задержки роста плода 124

Шокирова С.М., Юлдашев Р.Н., Ибрагимова С.Р., Мирзаабдуллахожиева О.У., Каландаров Д.М., Юлдашева О.С., Низматшаева Х.Н. Прогнозирование внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин 128

ПСИХІАТРИЯ

Завгородня Н.І. Механізм формування і клінічні аспекти розладів адаптації у жінок, що народили недоношену дитину 131

Петухова И.С. Возникновение эпилептических приступов у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией под действием провоцирующих факторов и их прогнозирование 136

Kovalyova O.N., Yuldashev R.N., Tursunov S.Yu., Sytina I.V., Ibragimova N.M., Kasimova N.D., Kalandarov D.M., Abdel Nur Abdel Nur. Comparative analysis of prevalence risk factors in patients with arterial hypertension of Kharkiv (Ukraine) and Andizhan (Uzbekistan) 76

Kravchun P.G., Kovalova Yu.O., Shelest B.O., Ryndina N.G., Shelest O.M. Effects of ramipril and simvastatin in patients with stable angina pectoris associated with obesity 80

Pogorelov V.N., Brek V.V., Prokhorenko V.L., Volkova I.V., Biryukov M.S. Some aspects of treatment of patients with chronic pulmonary heart and congestive heart failure 85

Shevchenko E.A. Modern approaches to the treatment of psoriatic disease 91

OTOLARYNGOLOGY

Zhuravlev A.S., Hans Manee, Dyomina Ye.V. Features of antimicrobial effects of various methods treatment of chronic decompensated tonsillitis 99

PEDIATRICS

Gonchar M.A. Cardiac remodelling in children with congenital heart defects in the late post-operative period 105

Senatorova G.S., Chaychenko T.V., Shulga N.V., Pomazunovska O.P., Lutay T.V., Muratov G.R. Peculiarities of the diabetes mellitus presentation in infants 110

Chernusky V.G. Biochemical disturbances in children with bronchial asthma 115

OBSTETRIC AND GYNECOLOGY

Govsejev D.A. Immunological aspects of diagnosis and treatment of cervical ectopia 120

Makarenko M.V. State of the immunological status at the pregnant woman with symptoms of growth inhibition of fetus 124

Shokirova S.M., Yuldashev R.N., Ibragimova S.R., Mirzaabdullahozhieva O.U., Kalandarov D.M., Yuldasheva O.S., Nigmatshajeva Kh.N. Forecasting of prenatal infection of fruit at pregnant women 128

PSYCHIATRY

Zavgorodnia N.I. Mechanism forming and clinical aspects of adaptation disorders in women delivering the premature infant 131

Petukhova I.S. Occurrence of epileptic seizures in patients with symptomatic locally caused by epilepsy under the influence of triggering factors and it's forecasting 136

Такташова Д.Р. Клинико-психопатологический анализ структуры маниакального эпизода биполярного аффективного расстройства у больных с суицидальным поведением 139

ОНКОЛОГИЯ

Винник Ю.А., Горбенко В.Н., Васько А.Р., Гаргин В.В. Оценка ответа злокачественных опухолей щитовидной железы на противопухолевую терапию 144

Колеснік О.П. Ефективність медіастинальної лімфодисекції в залежності від експресії Ki-67 у первинній пухлині хворих з I–II стадіями недрібноклітинного раку легенів 146

Макаров А.В., Шпак В.С., Сокур И.В., Савицкий И.В. Использование EORTC QLQ-C30+BR23 в оценке качества жизни онкологических больных в ходе стационарного лечения после мастэктомии 155

ХІРУРГІЯ

Копчак А.В. Порівняльний аналіз способів остеосинтезу при переломах нижньої щелепи на ділянці підборіддя (клініко-експериментальне дослідження) 160

ТРАВМАТОЛОГІЯ

Гуліда М.О., Мирошніченко Е.В., Березка Н.И., Гарячий Е.В. Применение экстракта плаценты в комплексном лечении больных ревматоидным артритом 168

Літовченко А.В., Березка М.И., Мирошніченко О.В., Гуліда М.О. Хірургічне лікування хондромалачії суглобового хряща колінного суглоба 172

СТОМАТОЛОГІЯ

Елісеєва О.В., Соколова І.І. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая моніторингом показників локального імунітету 175

Слинько Ю.А., Губина-Вакулик Г.И. Морфофункциональные особенности костного компонента пародонта у потомства самок крыс, выношенного в условиях разной двигательной нагрузки 180

Соколова И.И., Волченко Н.В. Состояние тканей пародонта у школьников 8–11 лет с различной учебной нагрузкой 185

Takhtashova D.R. Clinical-psychopathological analysis of the structure of maniacal episode bipolar affective disorder in patients with suicidal behavior 139

ONCOLOGY

Vinnik Yu.A., Gorbenko V.N., Vasko A.R., Gargin V.V. Rate answer thyroid cancer tumors for antitumor therapy 144

Kolesnik A.P. Mediastinal lymph-node dissection efficiency depending on the expression of Ki-67 in primary tumor 146

Makarov A.V., Shpak V.S., Sokur I.V., Savitskiy I.V. Use of EORTC QLQ-C30+BR23 in estimation of quality of life oncologic patients during stationary treatment after mastectomy 155

SURGERY

Kopchak A.V. Comparative analysis of osteosynthesis techniques used for mandibular fractures in mental area (clinical and experimental study) 160

TRAUMATOLOGY

Gulida M.O., Miroshnichenko E.V., Berezka M.I., Garyachiy E.V. Application of placenta extract in complex treatment of patients with rheumatoid arthritis 168

Litovchenko A.V., Berezka M.I., Miroshnichenko O.V., Gulida M.O. Surgical treatment of chondromalacia of the articular cartilage of knee 172

STOMATOLOGY

Yeliseyeva O.V., Sokolova I.I. Effectiveness evaluation of comprehensive treatment of patients with chronic generalized periodontitis associated with oral lichen planus by monitoring local immunity indices 175

Slin'ko Yu.A., Gubina-Vakulik G.I. Morphofunctional features of periodontal bone component of female rats offspring worn-out under different motor load 180

Sokolova I.I., Volchenko N.V. Periodontal tissue condition in 8–11-year old schoolchildren with different education load 185

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 612.12:616.127-002.4-092.4:612.17.015.21:615.014.41

*Г.Г. Бабаєва, Л.А. Рогоза, М.О. Чиж, Т.С. Дюбко, І.В. Бєлочкіна,
С.Є. Гальченко, Б.П. Сандомирський*

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

**МОДУЛЯЦІЯ БІОХІМІЧНИХ ЗМІН В СИРОВАТЦІ КРОВІ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕКРОЗІ МІОКАРДА
ЕКСТРАКТОМ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ФРАГМЕНТІВ СЕРЦЯ ПОРОСЯТ**

У тварин з експериментальним некрозом міокарда, яким вводили екстракт кріоконсервованих фрагментів серця поросят, зменшуються більш швидкими темпами інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідів, кількість молекул середньої маси в сироватці крові та навантаженість альбуміну лігандами в порівнянні з тваринами, яким вводили ізотонічний розчин NaCl або неотон. Флуоресцентний зонд К-35 може знайти використання для визначення завантаженості альбуміну лігандами як експрес-метод оцінки перебігу захворювання та ефективності терапії.

Ключові слова: некроз міокарда, екстракт серця поросят, сироватка крові, біохімічні зміни.

В останні часи значна увага приділяється дослідженням ефективності і механізмів дії клітинної терапії ішемічної хвороби серця [1–3] та інфаркту міокарда введенням мезенхімальних клітин [4–6], клітин кісткового мозку, мононуклеарних клітин або пептидів [7–9].

Прогноз інфаркту міокарда визначається збереженням функції скорочення неушкодженого міокарда, яка, у свою чергу, залежить від розміру зони некрозу. Разом з тим, значний об'єм набутих даних свідчить про негативний вплив метаболітів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і молекул середньої маси (МСМ), що накопичуються в крові, на міокард і організм в цілому [10–12]. При цьому завантаженість активних центрів альбуміну сироватки крові лігандами значною мірою визначає його здатність зв'язувати та транспортувати як токсичні, так і фізіологічні метаболіти, у тому числі і регуляторні пептиди, і молекули лікарських засобів, що обов'язково застосовуються в клініці за умови інфаркту міокарда [13–15].

Нами було показано, що введення екстракту кріоконсервованих фрагментів серця

поросят щурам з некрозом міокарда зменшує вираженість цитолізу кардіоміоцитів і сприяє нормалізації електрофізіологічних показників стану серця [1]. Але молекулярні процеси на рівні організму, що лежать в основі змін обміну при некрозі міокарда та ремодуляції серця, на фоні введення екстрактів серця поросят не досліджувалися.

Метою роботи було визначити вплив екстрактів серця поросят на процеси ПОЛ, динаміку вмісту МСМ та функціональний стан альбуміну в сироватці крові щурів з некрозом міокарда.

Матеріал і методи. Експерименти проведені відповідно до положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), а методи, які використовувалися в роботі, схвалені Комісією по біоетиці ІПКіК НАН України.

Серця новонароджених поросят (18–24 год від народження) отримували в операційній віварію інституту і ножицями подрібнювали на шматочки. Маса фрагментів становила в середньому 2–5 мг. Одержані фраг-

© Г.Г. Бабаєва, Л.А. Рогоза, М.О. Чиж та ін. 2014

менти тричі відмивали ізотонічним розчином NaCl (рН 7,4).

До завісі фрагментів органів по краплях додавали у співвідношенні 1:1 розчин кріопротектора ПЕО-1500 з концентрацією 20 %, ретельно і обережно перемішуючи. Потім завісь розфасовували в поліетиленові ампули об'ємом 20 мл і заморожували зі швидкістю охолодження 1 град/хв за допомогою програмного заморожувача УОП-6 виробництва ППКіК до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ з наступним перенесенням в рідкий азот. Матеріал відігрівали на водяній бані з температурою $37\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Від кріопротектора фрагменти відмивали ізотонічним розчином NaCl. У цьому ж розчині фрагменти інкубували протягом 60 хв. Супернатант прогрівали на киплячій водяній бані 15 хв і фільтрували через паперовий фільтр.

Для визначення молекулярно-масового розподілу речовин пептидної природи в сироватці крові використовували метод вискоєфективної геліпроникної хроматографії. Об'єм проби становив 0,1 мл. Геліфільтрацію проводили при кімнатній температурі на колонці діаметром 16 мм і довжиною 400 мм, заповненій полівініловим гелем TSKGel Toyorearl HW-40 Fine (Японія). Елюацію проводили фосфатно-сольовим буфером наступного складу: Na_2HPO_4 та NaH_2PO_4 – 30 ммоль/л, NaCl – 100 ммоль/л, рН – 7,5. Елюент подавали в колонку через петльовий інжектор перистальтичним насосом LKB-2132 (Швеція) зі швидкістю 1,6–1,7 мл/хв. Хроматограми реєстрували за допомогою ультрафіолетового детектора LKB-2238 Uvicord S11 (Швеція) при довжині хвилі 254 нм. Сигнал детектора записувався двоканалним самописним потенціометром LKB-2210 Rekorder і інтегратором Watear-746 (США), який реєструє дані про час утримання та кількісні співвідношення окремих фракцій в суміші. Попередньо колонка була прокалібрована інсуліном, глюкагоном, соматостатином та вітамінами B_2 і B_{12} . Молекулярні маси пептидів визначали за часом їхнього утримання відповідно до калібрування.

Для вивчення впливу екстракту серця поросят на перебіг некрозу міокарда тварин було розподілено на п'ять груп по 6 тварин у кожній. До 1-ї групи увійшли інтактні щури (норма); до 2-ї – тварини після торакотомії без будь-якого втручання на серці (Т), до 3-ї – тварини з некрозом міокарда, до 4-ї – щури з некрозом міокарда, яким ввели препарат порівняння Неотон в дозі 20 мг на 100 г, до 5-ї –

щури з некрозом міокарда, яким впродовж усього експерименту в черевну порожнину вводили екстракт серця поросят в дозі 50 мкг пептидів на 100 г маси тварини. Концентрацію пептидів в екстрактах визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 280 нм.

Моделювання некрозу міокарда проводили під наркозом на спонтанному диханні шляхом впливу на стінку лівого шлуночка кріоінструментом з діаметром аплікатора 3 мм при температурі робочої поверхні $-195\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 15 с. Інтенсивність ПОЛ визначали за рівнем ТБКАП у сироватці крові спектрофотометричним методом з використанням набору «ТБК-Агат» (Росія) відповідно до інструкції.

Для оцінки процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) в комірку хемілюмінометра ХЛ-1250 (Росія), що містить 1 мл ізотонічного розчину NaCl, додавали 100 мкл сироватки крові і 100 мкл розчину двовалентного заліза в кінцевій концентрації $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л або 200 мкл 5%-вого розчину перекису водню і реєстрували світлосуму протягом 60 с.

Для спектральних досліджень сироватку крові щурів розводили натрій-фосфатним буфером у 40 разів. Середній вміст альбуміну в сироватці складав 0,2 мг/мл. Концентрацію альбуміну визначали спектрофотометрично при 630 нм по реакції з бромкрезоловим зеленим, використовуючи набір реактивів «Альбумин-Агат» (Росія). Флуоресценцію зонда К-35 збуджували світлом з довжиною хвилі 425 нм і вимірювали на спектрофлуориметрі Varian Cary Eclipse (Австралія). Ширина вхідної та вихідної щілин монохроматорів становила 5 нм. Усі спектральні вимірювання виконували при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в стандартних кюветах з кварцу $1 \times 1 \times 3$ см.

Цифрові дані статистично обробили непараметричним методом MANOVA.

Результати та їх обговорення. В нормальних умовах функціонування різних ланок антиоксидантної системи за принципом зворотного зв'язку забезпечує підтримку постійного рівня продуктів ПОЛ, у тому числі і ТБКАП. Практично всі відомі захворювання супроводжуються посиленням ВРО біологічних субстратів і зменшенням активності антиоксидантних систем [10, 11].

В даний час загальноприйнятим методом вивчення ВРО є методи реєстрації хемілюмінесценції, ініційованої іонами двовалентного заліза або перекису водню [16]. Ці методи

дозволяють не тільки оцінити концентрацію вільних радикалів (індукція двовалентним залізом), а й виявити можливості ендогенної антиоксидантної системи (індукція перекисом водню), а одержаний таким методом інтегральний показник хемілюмінесценції визначає адекватність лікування по реакції антиоксидантної системи організму. Зменшення світлосуми хемілюмінесценції перекисом водню прямо пропорційно активності антиоксидантів, присутніх у системі.

Результати дослідження інтенсивності ПОЛ показали, що у тварин з некрозом міокарда уже через добу спостерігається збільшення рівня ТБКАП в сироватці крові та інтенсивності її індукованої хемілюмінесценції.

На 7-му добу експерименту вміст ТБКАП у порівнянні з вмістом в 1-шу добу збільшується і статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищує норму в усіх випадках, за виключенням торакотомії без впливу на серце (табл. 1). Але інтенсивність хемілюмінесценції і в цьому

некроз міокарда. Препаратом порівняння був вибраний лікарський засіб неотон, який широко використовується в клінічній практиці при інфаркті міокарда. Інтенсивність хемілюмінесценції, індукованої Fe^{2+} або H_2O_2 , у тварин, яким вводили екстракт серця поросят, менше, ніж у тварин з некрозом міокарда, яким вводили неотон. На 30-ту добу у всіх тварин показники ПОЛ повертаються до норми, за виключенням інтенсивності індукованої перекисом водню хемілюмінесценції сироватки крові щурів з некрозом міокарда.

При різних патологічних станах в плазмі крові з'являються в підвищених концентраціях МСМ, що охоплюють діапазон з молекулярною масою 500–5000 [12]. Подібного роду молекули є продуктами розпаду білків і їх комплексів і найчастіше грають роль ендотоксинів. Вважається, що такі молекули можуть порушувати фізико-хімічні властивості клітинних мембран, робити їх доступнішими для різного роду ушкоджувальних дій, вклю-

Таблиця 1. Показники ПОЛ у сироватці крові щурів в залежності від строку експерименту ($M \pm m$)

Група тварин	Доба експерименту	Концентрація ТБКАП	Інтенсивність ХЛ	
			індукованої Fe^{2+}	індукованої H_2O_2
1-ша (норма)		4,2±0,2	132±8	579±43
2-га (Т)	7-ма	4,8±0,3	313±23*	1345±110*
	14-га	4,4±0,4	158±11	631±42
3-тя (НМ)	7-ма	8,7±0,6*	392±31*	5197±407*
	14-га	7,6±0,5*	349±30*	4995±362*
4-га (НМ+неотон)	7-ма	7,1±0,6*	334±27*	3101±270*
	14-га	4,9±0,	246±19* [#]	2735±211*
5-га (НМ+ЕСцП)	7-ма	6,8±0,4* [#]	327±24*	2786±232*
	14-га	4,6±0,3	214±15* [#]	1331±107* [#]

Примітки: 1. НМ – некроз міокарда; ЕСцП – екстракт кріоконсервованих фрагментів серця поросят; ХЛ – хемілюмінесценція.

2. $p < 0,05$; *відмінності статистично достовірні в порівнянні з нормою; [#] в порівнянні з НМ.

Тут і в табл. 3.

випадку вище норми. Ці дані свідчать про розвиток процесу запалення в зонах операційного втручання. При цьому у тварин, яким вводили екстракт серця поросят, рівень ТБКАП статистично достовірно менший, ніж у тварин з некрозом міокарда.

На 14-ту добу концентрація ТБКАП в сироватці крові повертається до норми у тварин, яким вводили неотон або екстракт серця поросят, і перевищує норму при нелікованому некрозі міокарда. Але інтенсивність хемілюмінесценції, індукованої як Fe^{2+} , так і H_2O_2 , вище норми у всіх тварин, у яких моделювали

чаючи процеси ПОЛ [12]. Роль МСМ в патогенезі некрозу міокарда вивчена недостатньо. На нашу думку, їхня поява може бути пов'язана саме з активацією ПОЛ в мембранах і порушенням їх цілісності, а викликаний цим вихід пептидаз у цитозоль і позаклітинні рідини призводить до збільшення кількості пептидів у крові в результаті неконтрольованого протеолізу білків. Можливе також контрольоване збільшення кількості регуляторних пептидів, що беруть участь в регулюванні процесів запалення і репаративної регенерації при відповідній патології.

Відносний вміст таких молекул в сироватці крові у тварин з торакотомією на 7-му добу експерименту майже не збільшується і на 14-ту добу знаходиться в межах норми (табл. 2). У тварин з некрозом міокарда і вве-

і, тим самим, на динаміці терапевтичного процесу. При цьому ступінь навантаження альбуміну низькомолекулярними лігандами знаходиться в прямій залежності від ступеня інтоксикації організму [13].

Таблиця 2. Вміст пептидів у сироватці крові щурів у різних діапазонах молекулярної маси, %

Група тварин	Діапазони молекулярних мас					
	< 500		500–5000		> 5000	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
1-ша (норма)	–		12,6		87,4	
2-га (Т)	–	–	14,9	12,9	85,1	87,1
3-тя (НМ)	0,7	–	25,6	20,7	73,7	79,3
4-га (НМ+неотон)	0,2	–	20,1	14,3	79,7	85,7
5-га (НМ+ЕСцП)	–	–	18,0	11,1	82,0	88,9

денням неотону на 7-му добу виявляються молекули з молекулярною масою < 500, а вміст МСМ збільшується в 2,0; 1,6 і 1,4 рази при нелікованому некрозі міокарда, введенні неотону та екстракту серця поросят відповідно. На 14-ту добу вміст МСМ в сироватці крові перевищує норму в 1,6 рази тільки при некрозі міокарда, а у тварин двох інших груп повертається до норми.

Сироватковий альбумін виконує в організмі функції, пов'язані з перенесенням в крові низькомолекулярних гідрофобних з'єднань. Серцево-судинні захворювання, зокрема гострий інфаркт міокарда (ІМ), як правило, не супроводжуються зміною концентрації альбуміну. Проте є окремі повідомлення, що при інфаркті міокарда можуть змінюватися властивості зв'язуючих центрів у молекулі альбуміну [15]. Одним з найбільш ефективних додаткових методів контролю гомеостазу живих систем є флуоресцентний метод. Раніше при вивченні цього білка було показано, що флуоресценція зонда К-35, який зв'язується з альбуміном в сироватці крові, змінюється при різних захворюваннях.

Альбумін переносить лікарські речовини, тому зміни структури його активних центрів, ймовірно, позначаються і на фармакокінетиці

На здатності низькомолекулярних лігандів витіснити флуоресцентний забарвник К-35 з центрів скріплення на молекулі сироваткового альбуміну заснований метод визначення ступеня заповнення організму токсичними речовинами. Відомо, що флуоресцентний зонд К-35 практично не флуоресцює у воді. У сироватці крові він зв'язується з активними центрами альбуміну, тобто переходить з води в альбумін, і такі зв'язані молекули зонда яскраво флуоресцюють [14].

На 1-шу добу інтенсивність флуоресценції К-35 в сироватці крові в дослідних групах становить 70–80 % від норми (табл. 3), на 7-му добу у всіх тварин, яким моделювали некроз міокарда, вона достовірно менша, ніж у нормі. У щурів, яким вводили неотон або екстракт серця поросят, цей показник був більший, ніж у тварин з некрозом міокарда. Ще через 7 діб спостерігається збільшення інтенсивності флуоресценції зонда в сироватці крові в усіх групах тварин, але воно більш виражене у тварин, які отримували лікування. А у щурів, яким вводили екстракт серця поросят, цей показник не відрізняється від норми і вищий, ніж у тварин з некрозом міокарда.

На спектри флуоресценції білків і пептидів впливають процеси зв'язування лігандів, реакції асоціації і денатурації.

Таблиця 3. Інтенсивність флуоресценції зонда К-35 в сироватці крові щурів, ($M \pm m$) ум. од.

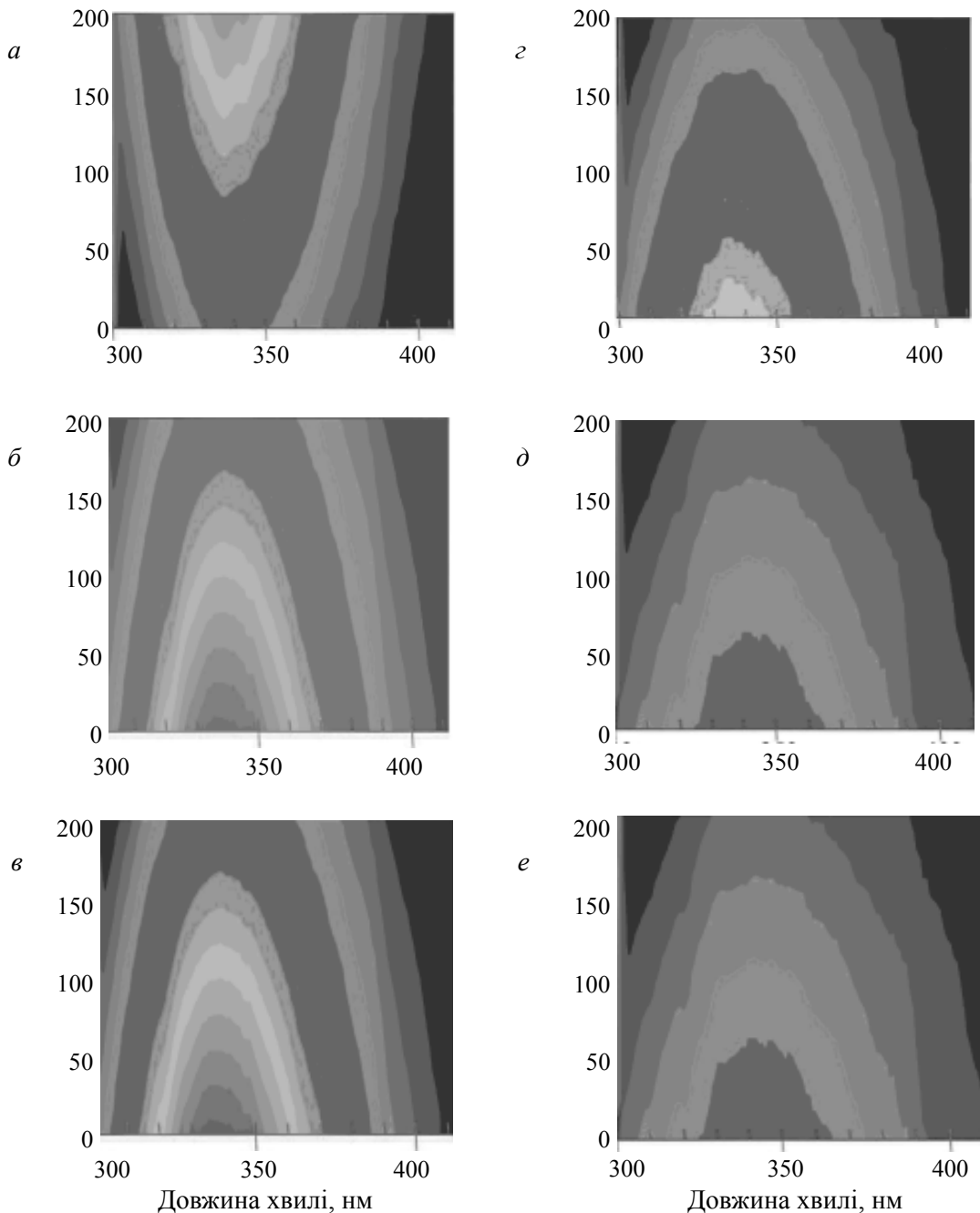
Група тварин	Доба			
	1-ша	7-ма	14-та	30-та
1-ша	371±15			
2-га (Т)	295±13*	315±14 [#]	352±13 [#]	362±12
3-тя (НМ)	264±11*	167±7*	202±5*	310±11
4-га (НМ+неотон)	245±19*	229±10* [#]	299±7* [#]	383±13
5-га (НМ+ЕСцП)	255±17*	253±9* [#]	330±8 [#]	353±17

При дослідженні сумішей білків і пептидів, таких як сироватка крові, доводиться говорити лише про якісний опис спектральних властивостей таких речовин.

Одним з альтернативних підходів до якісної оцінки складу речовин пептидної природи є їхні синхронні спектри або топограми цих спектрів, що дуже чутливі до кількості триптофанових і тирозинових залишків у білках і пептидах та стану їх мікрооточення [13].

На рисунку наведені топограми синхронних спектрів флуоресценції сироватки крові щурів у нормі та при некрозі міокарда і різних способах його лікування, отримані при величині зсуву монохроматорів збудження і флуоресценції від 10 до 200 нм.

Такі топограми дають можливість виявити розбіжності в спектрах флуоресценції сироватки крові, пов'язані з тим, що при некрозі міокарда та в процесі ремоделювання



Топограми синхронних спектрів флуоресценції сироватки крові щурів:
a – норма; *б* – некроз міокарда, 1-ша доба; *в* – торакотомія, 14-та доба;
г – некроз міокарда, 14-та доба; *д* – НМ + неон, 14-та доба;
е – НМ + ЕСцП, 14-та доба

серця змінюється пептидний склад сироватки та, можливо, конформація альбуміну внаслідок різної кількості зв'язаних цим білком лігандів, а конформаційні зміни молекули впливають на її спектрофлуориметричні характеристики. Відмінності у вигляді топограм порівняно з нормою тим більші, чим більшими є відхилення стану організму від норми. І вони можуть використовуватися для оцінки вираженості і перебігу патологічного процесу та ефективності терапії.

Висновки

1. У тварин з експериментальним некрозом міокарда, яким вводили екстракт серця поросят, інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідів і концентрація ТБКАП у сироватці крові зменшуються більш швидкими темпами в порівнянні з тваринами з

некрозом міокарда та з некрозом міокарда, яким вводили лікарський засіб неотон.

2. У тварин з некрозом міокарда збільшується кількість молекул середньої маси в сироватці крові та завантаженість альбуміну лігандами. Введення таким тваринам екстракту серця поросят сприяє нормалізації цих показників у більш ранні строки в порівнянні з нелікованим некрозом міокарда і введенням неотону.

3. Відмінності у вигляді топограм синхронних спектрів сироватки крові свідчать про вираженість некротичного процесу, і такий підхід може знайти використання як експрес-метод оцінки перебігу патологічного процесу та ефективності терапії, поряд із використанням флуоресцентного зонда К-35 для визначення завантаженості альбуміну лігандами.

Список літератури

1. Бабушкина А.В. Инфаркт миокарда: от фундаментальных исследований – к практическим достижениям / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 53, № 5. – С. 10–13.
2. Improving cardiac gap junction communication as a new antiarrhythmic mechanism: the action of antiarrhythmic peptides / S. Dhein, A. Hagen, J. Jozwiak [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2010. – Т. 381, № 3. – Р. 221–234.
3. Gassanov N. Natriuretic peptides in therapy for decompensated heart failure / N. Gassanov, E. Biesenbach, E. Caglayan // Eur. J. Clinical Pharmacology. – 2012. – Т. 68, № 3. – Р. 223–230.
4. Гринь В.К. Посттрансплантологические эффекты аутологических мезенхимальных стволовых клеток при инфаркте миокарда у крыс после системного введения / В.К. Гринь, В.Ю. Михайличенко // Міжнародний вісник медицини. – 2008. – Т. 1, № 3–4. – С. 174–177.
5. Влияние аутотрансплантации различных клеток костного мозга на функциональное состояние миокарда кролика после инфаркта / В.В. Давыденко, А.А. Матюков, Н.В. Цупкина [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 52–61.
6. Intracoronary infusion of autologous mononuclear cells from bone marrow or granulocyte colony-stimulating factor-mobilized apheresis product may not improve remodeling, contractile function, perfusion, or infarct size in a swine model of large myocardial infarction / R. Silva, A.N. Raval, M. Nadi [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Т. 29, № 14. – Р. 1772–1782.
7. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс / Н.Н. Дремина, И.А. Шурыгина, Е.Л. Лушникова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.
8. Regional sampling and the effects of experimental heart failure in sheep: Differential responses in A, B and C-type natriuretic peptides / C.J. Charles, T.C. Prickett, E.A. Espiner [et al.] // Peptides. – 2006. – Т. 27, № 1. – Р. 62–68.
9. Myocardial regeneration induced by granulocyte-colony-stimulating factor mobilization of stem cells in patients with acute or chronic ischemic heart disease: a non-invasive alternative for clinical stem cell therapy? / J. Kastrup, R.S. Ripa, Y. Wang [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Т. 27, № 23. – Р. 2748–2754.
10. Перекисное окисление липидов и эндогенная интоксикация (значение в патогенезе болезней животных, пути коррекции) / С.С. Абрамов, А.А. Белко, А.А. Мацинович [и др.]. – Витебск: УО ВГАВМ, 2006. – 208 с.
11. Хидирова Л.Д. Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда / Л.Д. Хидирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 216–219.

12. Яворская В.А. Исследование уровня молекул средней массы и процессов перекисного окисления липидов в крови больных с разными формами инсульта / В.А. Яворская, А.М. Белоус, А.Н. Мохамед // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – Т. 100, № 1. – С. 48–51.
13. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. – М.: ГЭОТАР, 1998. – Кн. 2. – 440 с.
14. Сравнительное изучение взаимодействия флуоресцентных красителей К-35 и К7-1045 с белками сыворотки крови крыс / Т.С. Дюбко, В.И. Сидоров, О.А. Соколик [и др.] // Вісник Харківськ. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Серія Біологія. – 2009. – Т. 9, № 856. – С. 11–18.
15. Изменение связывающих свойств альбумина в динамике инфаркта миокарда: альбумин и транспорт жирных кислот / В.Н. Титов, И.И. Староверов, В.А. Амелюшкина [и др.] // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 10. – С. 19–23.
16. Вавин Г.В. Модификация хемилюминесцентного метода изучения процессов свободнорадикального окисления / Г.В. Вавин, О.Г. Бунина // Эксперим. и клин. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 2. – С. 63–66.

А.Г. Бабаева, Л.А. Розога, Н.А. Чиж, Т.С. Дюбко, И.В. Белочкина, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский

МОДУЛЯЦИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕКРОЗЕ МИОКАРДА ЭКСТРАКТОМ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТОВ СЕРДЦА ПОРОСЯТ

У животных с экспериментальным некрозом миокарда, которым вводили экстракт криоконсервированных фрагментов сердца поросят, уменьшаются более быстрыми темпами интенсивность свободнорадикального окисления липидов, количество молекул средней массы и загруженность альбумина лигандами по сравнению с животными, которым вводили изотонический раствор NaCl или неотон. Флуоресцентный зонд К-35 может быть применён для определения загруженности альбумина лигандами как экспресс-метод оценки течения заболевания и эффективности терапии.

Ключевые слова: некроз миокарда, экстракт сердца поросят, сыворотка крови, биохимические изменения.

G.G. Babaieva, L.A. Rohoza, M.O. Chizh, T.S. Dyubko, I.V. Belochkina, S.Ye. Galchenko, B.P. Sandomirsky

MODULATION OF BIOCHEMICAL CHANGES IN BLOOD SERUM AFTER EXPERIMENTAL MYOCARDIAL NECROSIS WITH EXTRACT OF CRYOPRESERVED PIGLETS' HEART FRAGMENTS

In animals with experimental myocardial necrosis injected with the extract of cryopreserved piglets' heart fragments, the intensity of free radical oxidation of lipids, a number of molecules with average size and the loading of albumin with ligands decreased more rapidly if compared with the animals injected with isotonic solution NaCl or Neoton. K-35 fluorescent probe may be used to determine the loading of albumin with ligands as a rapid method for assessing the disease course and effectiveness therapy.

Key words: myocardial necrosis, piglets' heart extract, blood serum, biochemical changes.

Поступила 22.11.13

УДК 616.98:579.881.2

А.В. Бондаренко

Харьковский национальный медицинский университет

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА БАРТОНЕЛЛЁЗА

Приведены результаты оценки современных методов этиологической диагностики бартонеллёза: выделение «чистой» культуры возбудителя, определение уровня специфических антибартонеллёзных иммуноглобулинов, определение бартонеллёзного антигена, детекция специфических фрагментов генома. Научно обоснована возможность, эффективность и целесообразность использования разработанных и усовершенствованных методов диагностики в клинических условиях.

Ключевые слова: бартонеллёз, диагностика, культуральный метод, реакция непрямой иммунофлуоресценции, полимеразная цепная реакция.

Микроорганизмы рода *Bartonella*, роль которых в патологии человека ранее считалась незначительной, в настоящее время вызывают всё большую обеспокоенность. Начиная с реклассификации 1993 г. род *Bartonella*, который к тому времени насчитывал лишь один вид – *B. bacilliformis*, постоянно расширяется и сейчас насчитывает около 40 видов и подвидов бактерий [1, 2]. Основная группа риска при бартонеллёзе – больные с иммунодефицитами разного происхождения, у которых заболевание без адекватного лечения является фатальным. Бартонеллы вызывают чрезвычайный полиморфизм клинических проявлений с поражением всех органов и систем хозяина [3, 4]. Подавляющее большинство случаев заболевания остаётся не диагностированным, что в последующем негативно влияет на эффективность терапии данного заболевания. В этой связи важную роль для установления правильного диагноза приобретают лабораторные исследования для выявления этиологии заболевания.

Целью работы явилась оценка современных методов этиологической диагностики бартонеллёза, включающих выделение «чистой» культуры возбудителя, определение уровня специфических антибартонеллёзных иммуноглобулинов, определение бартонеллёзного антигена и детекция специфических фрагментов генома.

«Золотым стандартом» этиологической диагностики бартонеллёза является культуральный метод. Выделение «чистой» куль-

туры бартонелл – очень сложный, длительный и нуждающийся в специальных условиях процесс. Большинство лабораторий не имеют производственных мощностей, чтобы поддерживать культуры бартонелл на протяжении длительного периода и предотвратить их контаминацию. Бартонеллы не метаболизуют соединения, входящие в состав панелей быстрых биохимических тестов, в связи с чем проблема индикации чистой культуры *Bartonella spp.* остаётся довольно сложной.

Микробиологический метод лабораторной диагностики бартонеллёза не нашел широкого применения непосредственно в медицинской практике, так как выделить возбудитель из образцов клинического материала удаётся относительно редко, и процесс этот достаточно длительный (в среднем от 12 до 16 суток).

Большинство специалистов доминирующим клиническим вариантом бартонеллёза считают болезнь от кошачьих царапин, а основным этиологическим агентом – *B. henselae*. В литературе периодически описываются новые виды бартонелл, ассоциированные с разнообразными патологическими состояниями человека (*B. vinsonii*, *B. clarridgeiae*, *B. elizabethae* и др.). Для их выделения из клинического материала и совершенствования всех этапов микробиологического метода этиологической диагностики бартонеллёза следует разработать более эффективные питательные среды.

Нами показано, что при применении качественных питательных сред (оптимизированный шоколадный агар) и соблюдении оптимальных условий их выращивания всегда удаётся выделять изоляты бартонелл из клинического материала [5]. Высокую частоту выделения *Bartonella spp.* из исследованных образцов от пациентов с болезнью от кошачьих царапин и бациллярным ангиоматозом можно объяснить предварительным тщательным отбором нами «тематических» больных. Все они имели чётко установленный клинический диагноз, а форма заболевания у них была типичной. Кроме того, высеив на питательные среды образцов клинического материала осуществляли непосредственно после их отбора.

Несмотря на имеющиеся данные о способности бартонелл давать рост на кровяном агаре, в подавляющем большинстве исследованных штаммов нами не выявлена такая способность. В наших экспериментах лишь типовой штамм *B. henselae* CCUG 30454 BT на протяжении 14 суток выращивания давал слабый рост, а клинические штаммы *Bartonella spp.* не образовывали видимых невооружённым глазом макроколоний на кровяном агаре на протяжении 24 суток их культивирования в атмосфере с 5%-ным CO₂ при температуре (35±0,5)°C [5].

Морфологические, тинкториальные, культуральные и биохимические свойства выделенных из клинического материала культур бартонелл в целом были подобны свойствам типового штамма *B. henselae*, но были зафиксированы и некоторые отличия в размерах клеток и морфологии макроколоний. При световой микроскопии в препарате, изготовленном из одного и того же штамма *Bartonella spp.*, определяется полиморфизм клеток: прямые или слегка согнутые палочки, а также коккопалочки длиной 0,7–1,8 мкм и диаметром 0,5–0,7 мкм. Концы палочковидных клеток были как закруглёнными, так и заострёнными [5].

В препаратах, изготовленных из типового штамма *B. henselae* и клинических изолятов *Bartonella spp.*, клетки бактерий хорошо окрашивались при использовании методов Здродовского (в рубиново-красный цвет), Романовского–Гимзы (в сине-голубой цвет), Гименца (в ярко-красный цвет), посеребрения по Warthin–Starry в модификации Морозова (в светло- и тёмно-коричневый цвет). Наименее выраженное окрашивание клеток бар-

тонелл отмечено при использовании метода Романовского–Гимзы, а наиболее качественное – при серебрении по Warthin–Starry. Окрашивание клеток бартонелл по Граму не даёт стабильных, однотипных, чётких результатов, несмотря на то, что эти бактерии описывают и грамтрицательные палочки и коккопалочки. В препаратах, окрашенных по Граму, в одном и том же поле зрения наблюдали клетки, политипно окрашенные в красный и сиренево-красный цвет [5].

Хорошо известно, что штаммы бартонелл характеризуются высокой прихотливостью к питательным средам. По результатам наших исследований, эти микроорганизмы не росли на подавляющем большинстве питательных сред, наиболее широко применяемых в практике бактериологических лабораторий для диагностики инфекционных заболеваний. Оптимизированный шоколадный агар, изготовленный нами на основе агара с сердечно-мозговым экстрактом, обеспечивал более быстрый рост типового и клинических штаммов бартонелл. Это позволило сократить длительность инкубации первичных и повторных высеив для образования видимых невооружённым глазом макроколоний *Bartonella spp.* с 14–16 до 10–12 суток [5].

Кроме типичных форм макроколоний, описанных в зарубежной научной литературе, у двух клинических штаммов *Bartonella spp.* наблюдали совсем другие, не описанные ранее типы макроколоний в форме веретенообразных кристалликов длиной 0,3–1,3 мм и шириной в центральной зоне 0,1–0,5 мм. Колонии имели гладкую поверхность с чёткими краями, полупрозрачный желтоватый цвет и при боковом освещении давали яркий отблеск в центральной и периферических зонах.

При внесении в питательные среды (оптимизированный шоколадный агар и агар с сердечно-мозговым экстрактом) апробированных нами ингредиентов (гемин, стимулятор роста чумного микроба, смесь продуктов ферментативного гидролиза дрожжей) лишь стимулятор роста чумного микроба существенно стимулировал рост *Bartonella spp.*, что позволило ускорить формирование видимых невооружённым глазом макроколоний на 5 суток. А использование агара с сердечно-мозговым экстрактом с добавлением стимулятора роста чумного микроба, благодаря сохранению прозрачности этой среды, создаёт преимущества для изучения

характеристик макроколоний в пронизывающем свете.

Результаты выполненных нами исследований подтверждают данные других авторов относительно потребностей бартонелл в X- и V-факторах для их роста. В соответствии с биохимической активностью бартонеллы следует отнести к биохимически инертным группам бактерий. Все исследованные нами штаммы *Bartonella spp.* были оксидазо-, каталазо- и уреазонегативными, не восстанавливали нитраты в нитриты, не образовывали сероводорода при расщеплении белков, не ферментировали углеводы и липиды, выявляли умеренную пептидазную активность [6].

Результаты определения чувствительности выделенных нами штаммов бартонелл к антимикробным препаратам совпадают с общепризнанным положением о том, что эта группа бактерий в целом характеризуется достаточно высокой чувствительностью к большинству антибиотиков, широко используемых в медицинской практике [7]. Однако данные о чувствительности бартонелл к антимикробным препаратам разных химических групп чрезвычайно противоречивы. Чаще всего расхождения касаются вопроса чувствительности бартонелл к действию антибиотиков групп β -лактамов, макролидов и тетрациклинов. Пенициллины не нашли широкого применения в терапии бартонеллёзов, но результаты наших исследований показали, что культуры *Bartonella spp.* в 100 % случаев чувствительны *in vitro* к пенициллинам, аминопенициллинам, карбоксипенициллинам. Достаточно часто для лечения болезни от кошачьих царапин специалисты предлагают применять цефалоспорины. Нами показана вариация чувствительности бартонелл к разным препаратам этой группы. Все исследованные штаммы оказались чувствительными к цефалексину, цефазолину, цефаклору, цефтриаксону, но 71 % этих штаммов оказался резистентным к цефотаксиму [7]. Полученные данные свидетельствуют о высокой (100%-ной) чувствительности бартонелл к рифампицину, что согласуется с клинической эффективностью препарата при болезни от кошачьих царапин, но его применение не рекомендуется в качестве монотерапии бартонеллёза в связи с быстрым приобретением микроорганизмами резистентности.

Традиционные рекомендации относительно применения эритромицина при бартонеллёзе базируются на его эффективности

при бациллярном ангиоматозе, тогда как при болезни от кошачьих царапин терапевтическая эффективность эритромицина не подтверждена ни в одном исследовании. Кроме того, эритромицин имеет существенный недостаток – быстрое формирование микробной резистентности. Единственным антибактериальным препаратом, клиническая эффективность которого была установлена в ходе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования при лечении неосложнённой болезни от кошачьих царапин у иммунокомпетентных пациентов, является азитромицин. Кроме уменьшения длительности лимфаденита, других отличий при сравнении с пациентами, не получавшими антибактериальную терапию, нами не найдено.

Исследованные штаммы *Bartonella spp. in vitro* характеризовались резистентностью к эритромицину в 57 %, к кларитромицину – в 29 %, к азитромицину – в 43 %, к тетрациклину – в 14 % [7]. Эти данные противоречат данным об относительной клинической эффективности применения указанных препаратов для лечения бартонеллёза. Учитывая расхождение между результатами определения эффективности антибиотиков *in vitro* и *in vivo*, можно допустить, что клинические проявления болезни, вероятно, обусловлены не микроорганизмами, а иммунопатологическими реакциями, опосредованными антигенами бартонелл. Указанное обесценивает изучение антибиотико-чувствительности клинических изолятов бартонелл.

Изготовленные нами из клинического штамма *B. henselae* ЛНМІЗ 06U054 тест-системы для выявления бартонеллёзного антигена [8] и антибартонеллёзных иммуноглобулинов [9] в реакции непрямой иммунофлуоресценции характеризовались высоким уровнем чувствительности, специфичности и воспроизводимости результатов. Так, тестирование образцов при использовании экспериментальной тест-системы для выявления бартонеллёзного антигена выявило чувствительность со штаммом ЛНМІЗ 06U054 – $(1,3 \pm 0,7) \cdot 10^5$ корпускул антигена/мл, а при использовании других штаммов *B. henselae* относительно показателя для штамма ЛНМІЗ 06U054 – $(72 \pm 6)\%$; специфичность – $(92 \pm 3)\%$, воспроизводимость – $(95 \pm 5)\%$. Чувствительность при использовании антибартонеллёзных иммуноглобулинов кролика, гомологичных штамму ЛНМІЗ 06U054, была на

уровне $(0,2 \pm 0,03)$ мг антител/мл, а при использовании негомологичных штамму ЛНМІЗ 06U054 антибартоонеллезных сывороток и иммуноглобулинов относительно показателя для антибартоонеллезных иммуноглобулинов кролика составила $(67 \pm 8)\%$. Специфичность была на уровне $(91 \pm 4)\%$, воспроизводимость – $(95 \pm 5)\%$.

Тест-системы имеют короткий срок годности и потому не являются экономически выгодными для лабораторий с малой мощностью; для визуализации реакций нужны флуоресцентные микроскопы. Кроме того, было установлено, что бартоонеллы имеют кроссреактивность с *Coxiella burnetii*, *Rickettsia spp.*, *Escherichia spp.* [10], что в некоторых случаях затрудняет диагностику. Субъективность метода очень важна, поэтому рекомендовано считывание результатов двумя операторами, что тоже является ограничивающим фактором, учитывая короткий срок флуоресценции. Преимущества реакции непрямой иммунофлуоресценции включают лёгкость в применении, быстроту тестирования, удобность использования комплектов тест-систем.

Применение праймерных систем *rpoB* и *pap31* обеспечивает близкий уровень результативности детекции *B. henselae* в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Испытание ПЦР на модельных образцах с суспензиями бактерий и корпускулярного диагностикума штаммов микроорганизмов гомологичных видов при использовании праймера *rpoB* выявило чувствительность – $(8,1 \pm 3,5) \cdot 10^4$ КУЕ /мл или $(6,3 \pm 1,9) \cdot 10^5$ бактериальных клеток/мл, а при использовании праймера *pap31* для штаммов *B. henselae* – $(9,8 \pm 5,6) \cdot 10^3$ КУЕ/мл или $(1,4 \pm 1,2) \cdot 10^5$ бактериальных клеток /мл, а для корпускулярного диагностикума *B. quintana* – $(8,6 \pm 1,4) \cdot 10^5$ бактериальных клеток/мл. Специфичность *rpoB* составила $(74,1 \pm 9,9)\%$, *pap31* для штаммов *B. henselae* и корпускулярного диагностикума *B. quintana* – $(83,3 \pm 8,3)\%$. Воспроизводимость *rpoB* была на уровне $(81,3 \pm 6,3)\%$, *pap31* для штаммов *B. henselae* и корпускулярного диагностикума *B. quintana* – $(89,9 \pm 3,3)\%$.

Параллельное применение обеих праймерных систем обеспечивает возможность дифференцировать виды *B. henselae* и *B. quintana* [11]. ПЦР в современных условиях стала достойным выбором, хотя доступность по цене относительна. Много усилий направ-

лено на разработку ПЦР в реальном времени и секвенирование ампликонов ДНК бартоонелл.

Выводы

1. Бартоонеллы характеризуются высокой прихотливостью к питательным средам и условиям культивирования. Применение оптимизированного шоколадного агара с добавлением стимулятора роста чумного микроба, соблюдение общепринятых правил асептики, отбора и посева образцов клинического материала, оптимальных условий выращивания высевов позволяет с высокой частотой выделять от больных бартоонеллезом изоляты *Bartonella spp.* при выращивании на протяжении 5–10 суток.

2. Изучение биологических свойств клинических изолятов *Bartonella spp.* показало, что по морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам культуры *Bartonella* являются монотипными и не отличаются от референтного штамма *B. henselae* CCUG 30454 BT (CDC G5436, ATCC 49882, CIP 103737). Поскольку бартоонеллы являются ферментативно инертными и не метаболизируют соединения, входящие в биохимические тестовые панели, идентификация их в условиях бактериологических лабораторий очень сложна.

3. Изучение антибиотикочувствительности клинических изолятов бартоонелл *in vitro* нецелесообразно, поскольку полученный результат не может предусмотреть эффективность терапии, так как установленная клиническая эффективность макролидов, тетрациклинов и ансамицинов определяется в большей степени их противовоспалительным и антиангиогенным действиями, чем антимикробной активностью.

4. Использование экспериментальной тест-системы для выявления бартоонеллезного антигена в реакции непрямой иммунофлуоресценции позволяет проводить лабораторные исследования с уровнем чувствительности $(1,3 \pm 0,7) \cdot 10^5$ корпускул антигена/мл, специфичности – $(92 \pm 3)\%$, воспроизводимости – $(95 \pm 5)\%$, а использование тест-системы для определения антибартоонеллезных антител – $(0,2 \pm 0,03)$ мг антител/мл, $(91 \pm 4)\%$ и $(95 \pm 5)\%$ соответственно.

5. Применение праймерных систем *rpoB* и *pap31* обеспечивает близкий уровень результативности метода полимеразной цепной реакции для детекции *B. henselae* со специ-

фичністю 74,1–83,3 %, чутливістю (1,4–6,3)·10⁵ бактеріальних кліток/мл, воспроизводимістю 81,3–89,9 %. Експериментально підтверджена видова специфічність указаних праймерних систем: *groV* для

ідентифікації *B. henselae*, а *pap31* – для *B. henselae* і *B. quintana*. Паралельне застосування обох праймерних систем забезпечує можливість диференціювати види *B. henselae* і *B. quintana*.

Список літератури

1. Emerging Bartonella in humans and animals in Asia and Australia / W. Saisongkorh, J.M. Rolain, Y. Suputtamongkol, D. Raoult // J. Med. Assoc. Thai. – 2009. – Vol. 92, № 5. – P. 707–731.
2. Bartonellosis / K.A. Hammoud, R.H. Daniel, B. Edwards [et al.] // Medicine-Medical Reference. – Updated: Dec. 23, 2010. – Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/213169-overview>.
3. Florin T.A. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of Bartonella henselae infection / T.A. Florin, T.E. Zaoutis, L.B. Zaoutis // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121, № 5. – P. 1413–1425.
4. Seroprevalence for Bartonella spp. infection in HIV patients in Catalonia, Spain / I. Pons, I. Sanfeliu, M.M. Nogueras [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2008. – № 8. – P. 58.
5. Бактеріологічний метод діагностики бартонельозної інфекції / А.В. Бондаренко, С.І. Похил, О.В. Бондаренко [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 2 (40). – С. 51–56.
6. Бондаренко А.В. Дослідження біохімічних властивостей Bartonella spp. / А.В. Бондаренко // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. – 2010. – № 4. – С. 48–50.
7. Бондаренко А.В. Вивчення чутливості збудників бартонельозу до антибактерійних препаратів / А.В. Бондаренко // Annals of Mechnikov Institute. – 2010. – № 3. – С. 45–48. – Режим доступу до журн.: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>.
8. Результати випробування експериментальної РНІФ-тест-системи для виявлення бартонельозного антигену / А.В. Бондаренко, С.І. Похил, О.В. Бондаренко, О.М. Тимченко // Проблеми безперервної медичної науки та освіти. – 2011. – № 1. – С. 51–53.
9. Испытание экспериментальной тест-системы для определения антибартофельных иммуноглобулинов / Е.В. Бондаренко, А.В. Бондаренко, С.И. Похил, В.В. Красовский // Профилактика медицина. – 2008. – № 4. – С. 38–42.
10. Evaluation of sensitivity, specificity and cross-reactivity in Bartonella henselae serology / M.J. Vermeulen, H. Verbakel, D.W. Notermans [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 59, № 6. – P. 743–745.
11. Використання полімеразної ланцюгової реакції для діагностики бартонельозної інфекції / А.В. Бондаренко, С.І. Похил, В.М. Козько, Д.В. Кацапов // Експерим. і клін. медицина. – 2011. – № 1 (50). – С. 128–130.

А.В. Бондаренко

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА БАРТОНЕЛЬОЗУ

Наведені результати оцінки сучасних методів етіологічної діагностики бартонельозу: виділення «чистої» культури збудника, визначення рівня специфічних антибартофельних імуноглобулінів, визначення бартонельозного антигену, детекція специфічних фрагментів геному. Науково обґрунтована можливість, ефективність і доцільність використання розроблених і вдосконалених методів діагностики в клінічних умовах.

Ключові слова: бартонельоз, діагностика, культуральний метод, реакція непрямой імунофлуоресценції, полімеразна ланцюгова реакція.

A.V. Bondarenko

LABORATORY DIAGNOSTICS OF BARTONELLOSIS

Results of estimation of modern methods of bartonellosis etiologic diagnostics (isolation of «pure» culture of causative agent, determination of level of specific anti-Bartonella immunoglobulins, determination of Bartonella antigen, detection of genome specific fragments) are presented. The possibility, efficiency and practicability of the usage of the worked out and improved methods are scientifically substantiated in clinical conditions.

Key words: bartonellosis, diagnostics, cultural method, reaction of indirect immunofluorescence, polymerase chain reaction.

Поступила 22.11.13

УДК 615.256.4

*Э.В. Карнаух, А.С. Олефир**Харьковский национальный медицинский университет***АКТУАЛЬНЫЕ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРЫ
В СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ**

Выполнен обзор и систематизированы основные данные литературы относительно современных препаратов с простатопротекторным действием. Приведена классификация простатопротекторов по механизмам действия (гормональные и антигормональные, ингибиторы тестостерон-5 α -редуктазы, антагонисты α_1 -адренорецепторов) и источникам получения (фитопростатопротекторы, тканевые органопрепараты животного происхождения, синтетические). Охарактеризованы основные аллопатические, гомеопатические и парафармацевтические простатотропные препараты, наиболее популярные в Украине и за рубежом.

Ключевые слова: простатопротекция, простатит, аденома предстательной железы.

Парадоксальна всечеловеческая тенденция сегодняшней реалии – нация демографически «стареет», а болезни «молодеют». В отношении мужского населения, по данным Европейской ассоциации урологов, особенно в индустриально развитых странах мира, катастрофически ощути́м неуклонный рост уроандрологических проблем (простатиты, простатодинии, гиперплазии предстательной железы), ухудшение мужского здоровья и снижение качества жизни всё большего числа именно молодых мужчин. И это стало уже не только актуальной медицинской, но и острой социальной проблемой.

Согласно данным мировой статистики, различными видами простатита страдает не менее 60–75 % мужского половозрелого населения, причём часто многолетнее латентное (бессимптомное) течение провоцирует хронизацию и «озлокачествление» этой патологии из-за несвоевременного обращения к специалистам. Большинство молодых мужчин сначала игнорируют болевые ощущения при мочеиспускании, дефекации и эякуляции. Провоцирующие факторы (гиподинамия, злоупотребление алкоголем, курением и сауной, стрессы, гормональные дисфункции, иммунодефицитные состояния, передающиеся половым путём инфекции, нерегулярная, чрезмерная половая активность либо вообще её отсутствие) ещё более усугубляют функциональные расстройства не

только мочевого аппарата (дизурия, поллакиурия, никтурия), но и эректильной функции (вялая эрекция, быстрая, преждевременная и болезненная эякуляция, нарушения оргазма). И этот факт уже не может не беспокоить любого мужчину, а при избыточной мнительности и тревожности это неизбежно приводит к невротическим и депрессивным расстройствам (специалисты в своей среде таких пациентов называют «простатиками» или «простатическими ипохондриками») [1–5].

Понятие «качество жизни» неотъемлемо ассоциируется с сексуальным здоровьем мужчины. По мнению одного из авторитетнейших специалистов с мировым именем президента Украинской Ассоциации андрологии и сексуальной медицины, Главного сексопатолога и андролога Министерства здравоохранения Украины профессора Н.И. Бойко, именно здоровая половая жизнь и сексуальное здоровье мужчины являются залогом здоровья женщины, семьи и нации в целом, а мужской фактор бесплодия (качественно-количественные нарушения спермограммы ограничивают мужскую фертильность даже при сохранённой эректильной функции) на фоне урологических проблем чрезвычайно актуален в современном обществе [4, 5].

Фармакологами, фармацевтами и клиницистами в области изучения этиологии и патогенеза простатопатий достигнут большой успех: создан ряд высокоэффективных ле-

© Э.В. Карнаух, А.С. Олефир, 2014

карств и разработана новая лечебно-профилактическая стратегия – химиопревенции (химиопредупреждающая терапия) онкопатологии предстательной железы [1, 2].




Согласно Международной шкале оценки симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (I-PSS), при сумме баллов до 8 не требуется никакого лечения; при сумме баллов 9–18 следует оптимально проводить именно консервативное лечение (адекватная антибактериальная, антипротозойная или противовирусная терапия, биостимуляторы, иммунокоррекция, термовибромагнитный массаж простаты в сочетании с пальцевым ректальным массажем, коррекция образа жизни) с обязательным включением в комплексную терапию группы простатопротекторов; при сумме баллов свыше 18 показано оперативное лечение [1].

Простатопротекторы составляют основу современных патогенетически обоснованных схем своевременной и адекватной фармакологической коррекции структурно-функционального состояния предстательной железы. Эти лекарственные препараты воздействуют на предстательную железу комплексно: оказывают противовоспалительный, антиоксидантный, капилляропротекторный, антиишемический, антипролиферативный, антигиперплазийный, антимикробный и антиканцерогенный эффекты, уменьшают размеры простаты и нормализуют мочеиспускание, восстанавливают иммунно-гормональные взаимоотношения и стромально-сосудистую микроциркуляцию в тканях простаты, что способствует восстановлению/сохранению функций «второго сердца» мужчины [1, 2, 6].

За последние два десятилетия на фармацевтическом рынке Украины и других стран мира широко представлены простатопротекторы отечественного и зарубежного производства. Они применяются во врачебной практике при лечении различных простатопатий – простатитов, гиперпластических процессов, простатодиний. Согласно современной классификации М.Ф. Трапезникова, А.В. Сивкова в модификации С.М. Дроговоз, простатопротекторы по механизмам действия, химической структуре и источникам получения основных действующих веществ представлены следующими группами [1, 2, 5–11].

Ингибиторы тестостерон-5 α -редуктазы синтетического (Финастерид, Дурастерид) и растительного (Пермиксон) происхождения (табл. 1) применяются при аденоме простаты 1-й–2-й стадии, если количество остаточной мочи не превышает 150 мл, максимальный поток при урофлуометрии составляет не менее 10 мл/с и отсутствуют абсолютные показания для оперативного лечения (камни мочевого пузыря, острая задержка мочеиспускания, признаки хронической почечной недостаточности, повторяющаяся макрогематурия из варикозно расширенных вен шейки мочевого пузыря). Синтетическое 4-азастероидное соединение Финастерид (Проскар, Аденостерид, Простерид, Пенестер, Простан, Финаст) ингибирует II тип 5 α -редуктазы и нарушает превращение тестостерона в более андрогенный дигидротестостерон, а редукция гиперплазии железистого эпителия ацинусов и стромы путём протеазного индуцирования апоптоза приводит к

Таблица 1. Ингибиторы тестостерон-5 α -редуктазы

Наименование	Внешний вид	Лекарственная форма
Аводарт (Дурастерид) Cardinal Heart, Франция		Капс. № 30, 90
Финастерид, ЗАО «Технолог», Украина		Табл. 5 мг № 10
Пермиксон, Pierre Fabre Medicament Production, Франция		Табл., капс. № 15, 30, 60

Примечание. Жирным шрифтом в таблицах 1–7 обозначено международное название действующего вещества (INN) или его бренд, обычным шрифтом – торговые названия препаратов-генериков.

уменьшению объёма простаты. Оптимально для снижения риска острой задержки мочи, требующей ургентной катетеризации или даже трансуретральной резекции и простатэктомии, Дурастерид (Аводарт). Он ингибирует энзимы II типа (в репродуктивных тканях) и I типа (в печени и коже), а потому активно метаболизируется с помощью цитохрома P450 и абсорбируется через кожу (контакт с Дурастеридом опасен для детей и женщин). Названные препараты не связываются с андрогенными рецепторами и поэтому не дают характерных для андрогенов побочных эффектов.

Пермиксон содержит липидостероловый экстракт плодов саговой пальмы *Serenoa repens*, оказывает противовоспалительный (блокада фосфолипазы A₂ и арахидоновой кислоты), антитестостероновый (блокада 5 α -редуктазы I–II типов), противоотечный (за счёт капилляропротекции) и антипролиферативный (снижение активности эпидермального и фибробластического факторов роста, ускорение процессов апоптоза) простатотропные эффекты. Все ингибиторы тестостерон-5 α -редуктазы могут снижать либидо, вызывать импотенцию и эректильную дисфункцию.

Антагонисты α_1 -адренорецепторов.

Блокируя α_1 -адренорецепторы (подтипы α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{1L}), эти синтетические препараты расширяют пузырные артерии, нормализуют трофику, тонус и резервуарную функцию

мочевого пузыря, устраняют гипертонус гладких мышц стромы и капсулы простаты, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры, улучшают биоэнергетику детрузора стенки мочевого пузыря (*m. detrusor urinae*) и восстанавливают его сократительную способность. В результате исчезают дизурические явления и нормализуется мочеиспускание. Выраженные побочные эффекты (гипотония, головокружение, слабость) неселективных $\alpha_{1,2}$ -адреноблокаторов (Феноксимбензамин, Дибензим) ограничивают их применение в урологии. Более популярны селективные α_1 -адреноблокаторы с быстрым периодом полувыведения, назначаются дважды в день – это Празозин (Адверзутен, Гиповазе, Депразолин, Ново-Празозин, Мини-пресс, Празозинбене, Пратсиол), Индорамин (Баратон, Доралеза), Альфузозин (Дальфаз); пролонгированные назначаются один раз в день – Теразозин (Сегетис, Корнам, Хайтрин), Доксазозин (Кардура, Дженокард, Диблоцин, Доксазозин-Авант, Зоксон, Магурол, Артезин), табл. 2. Все эти препараты не влияют на половую функцию, улучшают липидный профиль крови, оказывают антигипертензивное действие. Самый современный, удобный (по 1 капсуле 1 раз в день), с минимальным побочным действием, без эффекта привыкания – простатоселективный $\alpha_{1A/D}$ -адреноблокатор Тамсулозин (Омник, Омсулозин, Тулозин, Тамсулон-ФС, Сонизин, Фокусин, Таниз-К, Гиперпрост, Сонирид Дуо,

Таблица 2. α_1 -адреноблокаторы

Наименование	Внешний вид	Лекарственная форма
Омник, Yama Nouchi, Япония Тамсулозина гидрохлорид		Табл. № 30 (0,4 мг)
Дальфаз, Sanofi-Winthrop Industrie, Франция Альфузозина гидрохлорид		Табл. № 30 (10 мг)
Корнам, LEK d.d., Словения Теразозин		Табл. № 20 (2 мг)
Празозин, Norton Healthcare, Великобритания		Табл. № 50 (0,5; 1, 2, 5 мг)
Артезин, ОАО «Щелковский вит. завод», Россия Доксазозина мезилат		Табл. № 30 1, 2, 4 мг

Ревокарин, Профлосин), он проявляет наибольшую антидизурическую эффективность.











Препараты с гормональной и антигормональной активностью (табл. 3). Многолетними исследованиями доказано, что доброкачественная гиперплазия предстательной железы развивается на фоне эстрогенизации организма (предопределяет рост соединительной ткани) при снижении секреции тестостерона (что инициирует гиперплазию эпителия).

Поскольку назначение андрогенов (Омнадрен 250, Сустанон-250) при доброкачест-

венной гиперплазии простаты может спровоцировать «озлокачествление» у пожилых мужчин, тестостеронзаместительная терапия строго ограничена.

Из группы эстрогенов при высоком риске других видов лечения и высоком уровне простатического антигена актуальность сохраняет Эстрадиол (Эстрадурин), а Синестрол приводит к некробиозу в железистом эпителии простатических ацинусов, формируя так называемую хирургическую капсулу, которая технически очень усложняет проведение оперативного лечения. При дизурии-

Таблица 3. Гормональные и антигормональные простатотропные препараты

Наименование	Внешний вид	Лекарственная форма
<i>Гормональные препараты</i>		
Депостат, Schering, Германия Гестонорона капроат 0,1		Амп. 1 мл
Мегестрол, Teva Pharm. Ind. Ltd, Нидерланды		Табл. № 50 (40 и 160 мг), суспензия орал.
Эстрадурин, Pharmacia & Upjohn, Италия, США Полиэстрадиола фосфат		Лиофилизат фл. (40 и 80)
Омнадрен 250, Jelfa S.A. Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne, PL, Польша Тестостерона		Амп. 1 мл (30, 60, 100 мг)
Андрокур, Bayer, Германия Ципротерона ацетат		Табл. № 60 (10, 50 и 100 мг, депо)
<i>Антигормональные препараты</i>		
Супрефакт, Hoechst, Германия Бусерелина ацетат		Фл. 1 мл 1,05 мг
Золадекс, Astra Zeneca, Великобритания Гозерелина ацетат		Депо-капс. п/к (3,6 мг)
Тамоксифен, Ebeve Pharma, Австрия		Табл. № 30 (10, 20, 30 и 40 мг)
Флутамид, Orion Corp., Финляндия		Табл. № 84 (250 мг)
Касодекс, Astra Zeneca, Великобритания Бикалутамид		Табл. № 28 (50 мг)

ческих расстройств на фоне аденомы (по шкале I-PSS свыше 18 баллов) применяются прогестагены Гестонорона капроат (Депостат), Мегестрол (Мегейс, Мегаплекс). На фоне эстрогенов у мужчин обратимо нарушаются половые функции (либидо, потенция, эрекция, сперматогенез), может развиваться гинекомастия.

Антигормональная терапия реализует два принципа прекращения пролиферативной активности в предстательной железе: 1) блокируя синтез тестостерона яичками на уровне гипоталамус-гипофиз: аналоги гонадотропин-релизинг-гормона – Гозерелина ацетат (Золадекс) и Бусерелина ацетат (Супрефакт), эстрогены – Эстрадиол (Эстраурин), гестагены – Гестонорона капроат (Депостат), Мегестрол (Мегейс, Мегаплекс); 2) блокируя рецепторы андрогенов в простате: нестероидные антиандрогены – Флутамид (Фругил, Флуцином, Андраксан, Флутаплекс), Бикалутамид (Касодекс, Бикалутера, Андроблок, Бикапрост, Билумид, Калумид), и стероидные антиандрогены комбинированного центрально-периферического действия – Ципротерона ацетат (Андрокур, Ципротерон-Тева) и Мегестрол (Мегейс, Мегаплекс). Сопутствующие побочные эффекты (импотенция, гинекомастия, вегетативные расстройства) и высокая стоимость антиандрогенных препаратов лимитируют их популярность у мужчин.

При устойчивой резистентности к этим группам препаратов можно применить блокатор эстрогеновых рецепторов – Тамоксифен (Зитазониум), или ингибиторы ароматазы (ферменты печени и жировой ткани, блокирующие превращение андрогенов в эстрогены) – Экземестан (Аромазин), Анастрозол (Аримидекс) и Летрозол (Фемара).

Фитопростатопротекторы. Эволюционно сложившееся многообразие химического состава растений, высокая биодоступность, многоплановая фармакодинамика, большая широта и политропность их терапевтического действия, низкая токсичность, хорошая переносимость, экономическая доступность, возможность длительного курсового лечения амбулаторно, достоверные клинические лечебно-профилактические результаты – основные факторы актуальности и популярности фитоконплексных препаратов (табл. 4). В качестве лекарственного сырья для изготовления простатопротекторов наиболее часто используются: саговая карликовая пальма

(*Serenoa repens*) – Пермиксон, Серпенс, Простасерен, Простесс, Строген, Простаплант, Простамол Уно; африканская слива (*Pigeum africanum*) – Таденан, Трианол; тыква обыкновенная (*Cucurbita Pepo*) – Тыквеол, Пепонен, Номон, Простамед; почки чёрного тополя (*Populus nigra*) – Аденол-форте; корень крапивы (*Urtica dioica*) – Уртирон, Уртика-Плюс, Логомед, Простагален Базотон-Уно, Простафит, Проставерн, Полистимол, Простанойрин; дурнишник колючий (*Xanthium strumarium*) – Аденостоп; листья осины (*Populus tremula*) и золотарник (*Solidago*) – Простамед; цветочная пыльца (Pollen) – Цернилтон; африканский картофель (*Huroxis gooregi*) – Харзол; комбинированные фитопрепараты – Простатофит, Простамол, Номон, Спазмо-Ургенин, Простатин-Ф, Простасикс, Просталад, Простагут, Простамед, Эвипростат, Проста-Финк. Блокируя 5 α -редуктазы и ароматазы, фитопрепараты оказывают противовоспалительное, антиоксидантное, адаптогенное, общеукрепляющее, антиандрогенное/антиэстрогенное действие, улучшают функцию детрузора мочевого пузыря, цитотоксически влияют на гиперплазированные клетки предстательной железы, что наиболее рационально для профилактического курсового применения. Большой ассортимент препаратов позволяет индивидуализировать терапию или провести адекватную взаимозамену.

Простатопротекторы животного происхождения – тканевые органопрепараты, активным компонентом которых является экстракт из ткани предстательной железы крупного рогатого скота (быков и половозрелых бычков).

Органотерапия известна с древнейших времен. О чудотворном влиянии экстрактов определённого органа животных на аналогичный орган человека гласят древние легенды о героях, добывавших сердце или печень дракона, о римских императорах, которые, пытаясь вернуть сексуальную мощь и продлить молодость, принимали ванны из крови молодых быков.

Современная органотерапия мужских недугов, объединённая общим направлением терапевтического воздействия – лечение патологии предстательной железы, нормализация мочеиспускания и остановка прогрессирования заболевания простаты, актуальна в современной народной и традиционной медицине (табл. 5).






Таблиця 4. Фитопростапротектори (препарати рослинного походження)

Наименование	Внешний вид	Лекарственная форма
Простамол Уно , Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Германия		Капс. желатин № 15, 30, 60
ПростаНорм , ОАО «Фарм Стандарт-ТомскХимФарм, Россия		Табл. № 30
Простатофит , ООО НПФК Эйм, Харьков, Украина		Настойка сложная 100 мл
Простагут форте , Schwabe, Германия		Капс. № 60
Простамед , Dr. Gustav Klein, Германия		Табл. № 60, 120, 200
Тыквеол , НПО «Европа-Биофарм» ЗАО, Россия		Капс. № 84
Простаплант , Schwabe, Германия		Капс. № 30
Правенор , Нутримед, Киев, Украина		Капс. № 30
Пепонен , Teva, Венгрия		Капс. № 100 (0,3)
Таденан , Lab. Fournier, Франция		Капс. № 10
Уропрост , ООО «Альтфарм», Россия		Лиофилизат, амп., табл., суппозит. рект.

Продолжение таблицы

Простопин , ООО «Алфарм», Россия		Суппозит. рект. № 15
Трианол , LEK d.d., Словения		Капс. № 30
Цернилтон , Graminex LLC, США		Табл. № 200
Аденол форте , MicroPharm, Сербия, Черногория		Спирт. экстракт фл. 100, 200 мл

Таблица 5. Простатопротекторы животного происхождения (тканевые органопрепараты)

Наименование	Внешний вид	Лекарственная форма
Простакор , ФГУП НПО МикроГен, Россия		Порошок-лиофилизат, амп. 1 мл (5 мг)
Простатилен , Лекхим-Харьков, Украина		Суппозит. рект. 0,03 № 5
Раверон , RobaPharm, Швейцария		Амп. 1 мл (16 мг) № 10, 30, 50
Сампрост , ООО «СамсонМед», С.-Петербург, Россия		Порошок-лиофилизат, фл. (5 мг)
Витапрост , ОАО Нижфарм, Россия		Табл., суппозит. рект. № 10

Около 20 лет назад в арсенале урологов появился уникальный препарат украинского производства Простатилен. Это комплекс водорастворимых пептидных биорегуляторов класса цитомединов, а уникальная технология их выделения из простаты крупного рогатого скота полностью нивелировала их антигенную видоспецифичность. В виде малотоксичного лиофилизированного порошка вводится внутримышечно или в форме ректальных суппозиторияев. При хроническом

простатите, гиперплазии или после операций (чрезпузырная аденомэктомия, трансуретральная электрорезекция аденомы). Простатилен уменьшает отёк и лейкоцитарную инфильтрацию предстательной железы и мочевого пузыря, улучшает микроциркуляцию и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, оказывает противовоспалительное действие. Усовершенствованный Простатилен-Цинк (содержит витамин Е и микроэлемент цинк) также нормализует сперматогенез, а именно

запас цинка в сперматозоидах предопределяет все фазы деления и имплантации оплодотворённой яйцеклетки в полости матки [5]. Аналогичные препараты – Простакор, Раверон, Робаверон, Простагор, Витапрост, Уропрост, Сампрост.

Гомеопатические простатопротекторы получают путём комбинирования действующих веществ растительного (Адамово дерево, болиголов, хинное дерево, сабаль, зелёная плесень, хвощ полевой, туя и др.), неорганического (сера оказывает противовоспалительное действие, селен улучшает гемодинамику, фосфор стимулирует половую функцию, а ртуть и фосфор – функцию почек, иммунитет и др.) и животного сырья. Изготавливаются эти препараты по гомеопатической рецептуре в

специальных разведениях, используются в крайне низких дозах с ожидаемой минимализацией возможных побочных эффектов, доступные по ценовой характеристике, удобны в применении и широко апробированы в практике лечения патологии предстательной железы (табл. 6).

Разнообразный состав гомеопатических препаратов позволяет проводить их избирательное назначение: при аденоме показано использование Гентоса, Биолайн-простата и Адамекса; при наличии сопутствующего хронического простатита более быстрый терапевтический эффект достигается при приёме Гентоса, Сабаль-гомаккорда, Андровита и Простатена; при наличии сексуальных расстройств – Потенциина, Эдас-132, Эдас-932;

Таблица 6. Гомеопатические простатопротекторы


Наименование	Внешний вид	Лекарственная форма
Гентос, Richard Bittner, Австрия		Табл. № 40, 60, капли 20 и 50 мл
Популюс композитум, Хайльмиттель Хеель ГмБХ, Германия		Капли 20 и 50 мл
Сабаль Гомаккорд, Хайльмиттель Хеель ГмБХ, Германия		Капли 30 мл
Эдас 102, 132, 932 (Простатен), АОЗТ «Эдас», Россия		Капли 25 и 50 мл
Аденома-гран, Национальный Гомеопатический Союз ЗАО, Киев, Украина		Гранулы
Простатон, Национальный Гомеопатический Союз ЧАО, Лубны, Украина		Гранулы
Андровит, Glenmarc distributors, Венгрия		Капс. № 30
Биолайн простата, Bob Waish Enterprises Inc., США		Табл. сублингв. № 50

при повышенном уровне простатического антигена – Джакасса, Эдас-102; при сопутствующей мочекаменной болезни – Популюса композитума.

Простатопротекторы других групп (табл. 7). Амидное производное никотиновой

Форте и др.), таблеток (Простата Рекс, Ланапрост, Простат-Ликопен), чайных фильтр-пакетов (Фиточай Фитопростат). Как и фитокомплексы, простатотропные БАДы рационально использовать не для лечения, а для профилактики, но их стоимость значительно

Таблица 7. Простатопротекторы других групп

Наименование	Внешний вид	Лекарственная форма
Пикамилон, ФармСтандарт-УфаВита, Россия		Табл. № 20 и 30 амп. 2 мл
Ипертрофан 40, Societa Prodotti Antibiotici, Италия Мепартрицин		Табл. № 20 и 40

и γ -аминомасляной кислот из группы ноотропов Пикамилон потенцирует клинические эффекты α_1 -адреноблокаторов, а их комбинирование на 75 % эффективнее снижает гипоксию детрузора.

Избыточное накопление холестерина в простатических ацинусах и их секрете предопределяет гиперплазию простаты, поэтому патогенетически обоснованным является применение холестеролснижающего полиенового антибиотика Мепартрицина (Ипертрофан 40), который вызывает необратимое связывание стерольных фракций содержимого кишечника, уменьшает отложение холестерина, эстрогенов и андрогенов в просвете ацинуса предстательной железы, оказывает противогрибковое и антипротозойное действие, применяется при функциональных дизуриях (поллакиурии, никтурии, тenezмах, при избыточном количестве остаточной мочи).

Простатотропные парафармацевтические биологически активные добавки к пище (пищевые БАДы), не являющиеся лекарственными препаратами, содержат ингредиенты растительного происхождения, витамины (А, С, D, E, группы В), растительные масла с простатопротекторными свойствами (пихтовое, ореховое, семян и мякоти тыквы, амаранта, мака, эхинацеи, облепихи, шиповника, боярышника, моркови, рябины, календулы, ромашки, злаковых культур и др.), неорганические соединения (цинк, селен, магний), аминокислоты. Традиционно БАДы выпускаются в виде капсул (Копривит, Аурита, Простакал, Простата Плюс, Проставит, Со Пальметто, Простабиол, Оптимал Плюс, Простат

превышает стоимость курсового лечения аллопатическими, гомеопатическими, растительными или тканевыми лекарственными препаратами [1, 2, 9].

Таким образом, лечебно-профилактическое действие представленных групп простатопротекторов на патогенетические факторы простатопатий (дисгормональные нарушения, активность α_1 - и $\alpha_{1A/D}$ -адренорецепторов, воспалительный и аутоиммунный компоненты, факторы роста, гипоксия детрузора, свободнорадикальное перекисное окисление липидов, апоптоз) служит обоснованием необходимости и целесообразности применения простатопротекторов у всех пациентов уроандрологического профиля. Профессионализм, гибкость клинического мышления врача и уже созданная в Украине формулярная система ведения таких социально значимых заболеваний, как простатиты и аденома предстательной железы [7], предопределяют тактику выбора наиболее адекватной схемы лечения и реабилитации каждого конкретного пациента.

Простатопротекция должна быть строго индивидуальной и биоритмогенной (зависимой от возраста). А для эффективной профилактики возникновения и прогрессирования патологических изменений «второго сердца» мужчины воспалительно-гиперпластического характера, сохранения мужского здоровья и поддержания высокого качества жизни необходимо устранение провоцирующих факторов, прежде всего касающихся образа жизни, питания и грамотного отношения к своему здоровью.

Список литературы

1. Простатопротекторы / С. М. Дроговоз, В.В. Россихин, Т.А. Бухтиарова [и др.]; под ред. С. М. Дроговоз; НФаУ. – Харьков: ООО «ПП Пляда», 2005. – 184 с.
2. *Россихин В.В.* Клинико-экспериментальная характеристика современных простатопротекторов / В.В. Россихин, А.Г. Чистяков, А.В. Зайченко [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua/archive/2007/N22/gossihin.php>
3. Медицинский портал «Урология» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://uromaster.com.ua/prostatit.html>
4. Профессор Бойко Николай Иванович [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://androcentr.kiev.ua/doc.htm>
5. *Бойко Н.И.* Раскрывая секрет эффективности простатилена [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/19194>
6. *Дроговоз С.М.* Фармакология на ладонях / С.М. Дроговоз. – Харьков: ООО «ПП Пляда», 2006. – С. 88.
7. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 5-й [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України»; ред. Р.В. Богатирьова, Р.М. Богачев, В.Ф. Москаленко [та ін.]. – К., 2013. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM). – Розділ 12. Урологія, андрологія, сексопатологія, нефрологія. Лікарські засоби. – С. 752 – 774.
8. Компендиум 2004 – лекарственные препараты / под. ред. Н.В. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2004.- С. 7, 14, 136, 236, 269, 283, 299, 379, 456, 588, 722, 756, 759-760, 781, 794–796, 924, 928, 938, 941, 964, 971, 991, 1043, 1112, 1168.
9. Медицинский портал «Медзона» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.health.mail.ru/drug>
10. *Россихин В.В.* Эффективность применения препарата простатофит в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с сопутствующим простатитом / В.В. Россихин, А.Г. Чистяков, А.С. Горленко [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.aim.com.ua/stage/uploads...images...Prostatofit.pdf>
11. Энциклопедия лекарств. 12-й вып. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М: РЛС, 2005. – С. 95, 171, 193, 259, 281, 535, 546, 604, 692–694, 720, 723, 745, 779, 834–835, 844, 847, 911, 924, 999, 1039.

Е.В. Карнаух, О.С. Олефір

АКТУАЛЬНІ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРИ В СУЧАСНІЙ УРОЛОГІЇ ТА АНДРОЛОГІЇ

Виконано огляд і систематизовані основні дані літератури відносно сучасних препаратів з простатопротекторною дією. Наведено класифікацію простатопротекторів за механізмами дії (гормональні та антигормональні, інгібітори тестостерон-5 α -редуктази, антагоністи α_1 -адренорецепторів) і джерелами отримання (фітопростатопротектори, тканинні органопрепарати тваринного походження, синтетичні). Охарактеризовані основні алопатичні, гомеопатичні та парафармацевтичні простатотропні препарати, найбільш популярні в Україні і за кордоном.

Ключові слова: простатопротектор, простатопротекція, простатит, аденома передміхурової залози.

E.V. Karnaukh, A.S. Olefir

TOPICAL PROSTATOPROTECTORS IN THE MODERN UROLOGY AND ANDROLOGY

A review and systematization of the main data of the literature on modern drugs with prostatoprotectors action was made, presented current classification of prostatoprotectors action mechanisms (hormonal and antihormonal drugs, testosterone-5 α -reductase inhibitors, α_1 -adrenoreceptor antagonists), of producing sources (phytoprostatoprotectors, cloth organic drugs of animal origin, synthetic), presents the main allopathic, homeopathic and parapharmaceutical prostatotrope preparats, the most popular in Ukraine and abroad.

Key words: prostateprotection, prostatitis, prostate's adenoma.

Поступила 11.11.13

УДК 616-002.2-06:616.37]-092

Н.А. Клименко, Е.А. Руднева, О.А. Омельченко*, Е.Ю. Литвиненко**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
* Харьковский национальный медицинский университет*

РЕАКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ В ОРГАНИЗМЕ ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

На модели карагиненового вторично хронического воспаления в области бедра у крыс показано, что на 7-е сутки воспаления белково-синтетическая активность эндокриноцитов экзокринной части железы снижена, а на 14-е – 28-е сутки повышена. Плотность островков Лангерганса и их площадь значительно снижены во все сроки, также уменьшено количество β -клеток в островках, но активность β -клеток увеличена во все сроки исследования. Происходит избыточное развитие соединительной ткани в междольковых отделах железы и внутри долек, склероз стенок сосудов с сужением просвета последних. Результаты свидетельствуют о том, что реакции поджелудочной железы являются одними из общих проявлений воспаления и что в динамике вторично хронического воспаления они являются фазными.

Ключевые слова: *вторично хроническое воспаление, поджелудочная железа, морфофункциональное состояние, морфометрия.*

Вопрос о влиянии на организм хронических воспалительных процессов представляет большой интерес, поскольку их частота с каждым годом возрастает, что обусловлено прежде всего хроническим стрессом (высокие уровни эндогенных катехоламинов, глюкокортикоидов, снижение содержания эндорфинов), алиментарным и эндогенным дефицитом белка, а также хроническими интоксикациями. В этих неблагоприятных условиях ухудшаются функции клеток-эффекторов воспаления, их взаимодействие с клетками поврежденной ткани и иммунной системы [1]. В результате острые воспалительные процессы, которые сами по себе усугубляют нарушения реактивности, часто переходят в хроническое воспаление [2, 3].

В настоящее время пристальное внимание исследователей привлекают общие, или системные, проявления воспаления, которые обозначаются как реакции острой фазы или синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome) [4–6].

Данные литературы о влиянии воспаления на организм и о системных проявлениях воспаления в основном касаются реакций нерв-

ной, эндокринной (главным образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой), иммунной систем, костного мозга, печени. Значительно меньше изучены реакции других органов на воспаление, в частности поджелудочной железы.

Цель исследования – изучение морфофункционального состояния поджелудочной железы при развитии в организме вторично хронического воспаления.

Материал и методы. Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Моделью воспаления явилось вторично хроническое карагиненовое асептическое воспаление, вызванное подкожным введением в область бедра 10 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [7]. Исследования проводили в динамике, в основном на 7-е, 14-е и 28-е сутки после воспроизведения воспаления. Контролем служили интактные животные.

Для гистологического исследования ткани поджелудочной железы готовили парафиновые срезы толщиной $4\text{--}5 \cdot 10^{-6}$ м и окрашивали

© Н.А. Клименко, Е.А. Руднева, О.А. Омельченко, Е.Ю. Литвиненко, 2014

их гематоксилином-эозином и пикрофуксинном по ван Гизон. При микроскопическом исследовании определяли характер строения железы, наличие или отсутствие кровоизлияний, очагов некроза, склеротических изменений, состояние микроциркуляторного русла, наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации, её характер. Для определения уровня белково-синтетической активности клеток поджелудочной железы оценивали содержание рибонуклеопротеидов (РНП) в цитоплазме и дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП) в ядрах клеток с измерением оптической плотности методом цитофотометрии на срезах и окрашиванием на ДНП по Фельгену–Россенбеку (контроль – гидролиз с HCl) и РНП с помощью реакции Браше (контроль с кристаллической рибонуклеазой). Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus BX-41» с последующей обработкой согласно [8].

Результаты и их обсуждение. При развитии в организме вторично хронического воспаления достоверно увеличивается масса поджелудочной железы на 1-е и 3-и – 10-е сутки с максимумом на 5-е сутки. На 2-е и 28-е сутки она достоверно снижается (табл. 1). Наблюдается также тенденция к

уменьшения, характеризующие функцию железы, обнаружены в основном на 7-е, 14-е и 28-е сутки.

При изучении показателей белково-синтетической активности эндокриноцитов экзокринной части поджелудочной железы установлено, что оптическая плотность ядер при реакции на ДНП во все сроки (7-е, 14-е и 28-е сутки) выше контрольной с максимумом на 14-е сутки (табл. 2). В цитоплазме клеток показатель плотности ядер при определении РНП на 7-е сутки также больше, чем в контроле, а затем достоверно снижается на 14-е и 28-е сутки. Выявлено заметное уплотнение ядер клеток, что свидетельствует о конденсации хроматина и усилении функции ядра. Повышенное содержание РНП в цитоплазме клеток, преимущественно вокруг ядра, на 7-е сутки, по-видимому, отражает выход хроматина из ядер клеток, в том числе за счёт перераспределения. Затем происходит снижение выхода хроматина, содержащего РНП, на 14-е и 28-е сутки. Это свидетельствует о снижении белково-синтетической активности клеток в ранние сроки воспаления, а затем о её повышении в более поздние сроки.

Плотность расположения островков Лангерганса динамично снижается на 7-е, 14-е и 28-е сутки. Также значительно уменьшается

Таблица 1. Органометрические показатели поджелудочной железы при развитии вторично хронического воспаления у крыс

Срок исследования	Масса, кг·10 ⁻³	Размеры, м·10 ⁻³
Контроль	9,50±0,30	3,2x4,5x2,1
6 ч	9,30±0,32	3,0x4,9x2,3
1-е сут	10,70±0,58*	4,2x4,1x2,6
2-е сут	8,50±0,25*	3,3x4,0x2,2
3-и сут	11,20±0,68*	3,6x4,3x2,6
5-е сут	12,00±0,74*	3,9x4,5x2,9
7-е сут	11,80±0,35*	3,8x4,6x2,8
10-е сут	11,30±0,27*	3,9x4,1x2,9
14-е сут	10,60±0,32	3,6x4,3x2,4
21-е сут	10,90±0,34	3,3x4,0x1,8
28-е сут	7,80±0,24*	2,1x3,0x1,2

Примечание. * p<0,05; достоверно относительно контроля. Здесь и в табл. 2

увеличению размеров поджелудочной железы со сходной динамикой. Всё это может быть обусловлено отёком поджелудочной железы, полнокровием, возрастанием морфофункциональной активности.

При микроскопическом исследовании поджелудочной железы отличительные морфологические и морфометрические изме-

нения, характеризующие функцию железы, обнаружены в основном на 7-е, 14-е и 28-е сутки. Также значительно уменьшается площадь островков на 14-е и 28-е сутки. Количество эндокриноцитов, которые, как известно, представлены преимущественно β-клетками, в островках достоверно уменьшается во все сроки. Это может быть обусловлено отёком, атрофией ткани, развитием соединительной ткани, компенсаторными реакциями железы.

Таблиця 2. Морфологічні та морфометричні зміни підшлудочної залози (ПЗ) в динаміці вторично хронічного запалення

Показатель	Сроки дослідження, сутки			
	контроль	7-е	14-е	28-е
Содержание ДНП в ядрах эндокриноцитов экзокринной части ПЗ, усл. ед.	0,883±0,026	1,286±0,038*	1,995±0,060*	1,021±0,031*
Содержание РНП в цитоплазме эндокриноцитов экзокринной части ПЗ, усл. ед.	0,689±0,0206	0,784±0,024*	0,489±0,015*	0,387±0,012*
Плотность расположения островков Лангерганса, $1,6 \cdot 10^{-6} \text{ м}^2$	4,470±0,134	3,570±0,107*	2,680±0,080*	2,440±0,073*
Площадь островков Лангерганса, $\text{м}^2 \cdot 10^9$	6,760±0,203	7,890±0,710	2,680±0,080*	1,960±0,059*
Количество эндокриноцитов в островках	68,17±2,05	54,12±1,62*	58,16±1,53*	52,12±1,24*
Содержание ДНП в ядрах β -клеток, усл. ед.	1,189±0,042	1,286±0,038*	1,286±0,038*	1,364±0,048*
Содержание РНП в цитоплазме β -клеток, усл. ед.	0,748±0,022	0,884±0,024*	0,661±0,023*	0,599±0,018*
Содержание ДНП в ядрах α -клеток, усл. ед.	0,848±0,025	0,738±0,026	0,964±0,034*	0,995±0,031*
Содержание РНП в цитоплазме α -клеток, усл. ед.	0,705±0,021	0,828±0,025*	0,644±0,023*	0,744±0,022

Кровеносные капилляры между ацинусами очагово паретически расширены и свободны от содержимого. Имеются нежные ретикулярные волокна на 7-е сутки (рис. 1). При

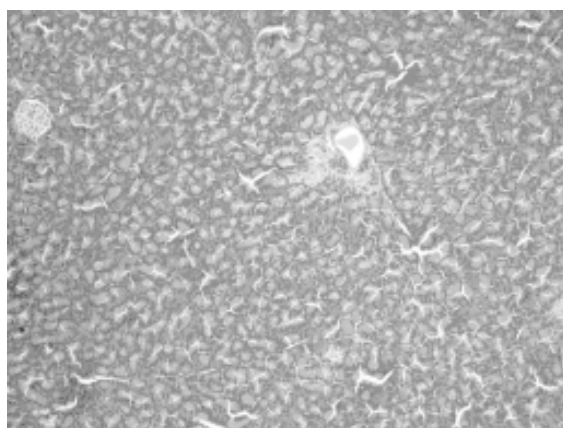


Рис. 1. Паретическое расширение капилляров между ацинусами.

Мелкие одиночные островки Лангерганса. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

микроскопическом исследовании на 28-е сутки обнаруживаются массивные фуксинофильно окрашенные по ван Гизон участки, которые замещают частично паренхиму железы. Изредка просматриваются сосуды с утолщёнными, склерозированными стенками. Обширные поля соединительной ткани за-

мещают дольки. Стенки протоков также склерозированы, вокруг них отмечаются кое-где лимфогистиоцитарная инфильтрация, а также обширные поля соединительной ткани, ин-

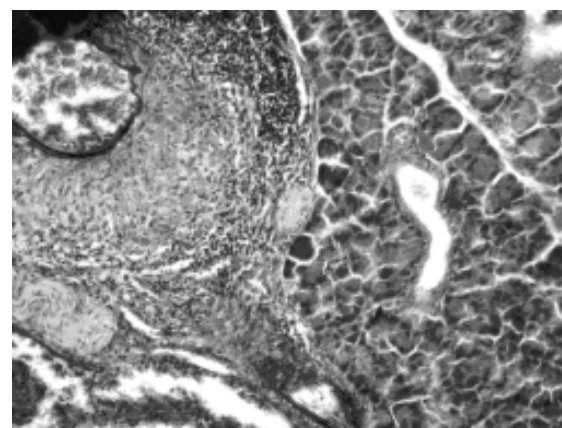


Рис. 2. Склероз стенок протоков.

Массивная лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг сосудов и протоков. Окраска по ван Гизон, $\times 200$

тensively окрашенной по ван Гизон в красный цвет (рис. 2).

В островках Лангерганса между α - и β -клетками располагаются кровеносные капилляры. Просветы последних также расширены, очагово выполнены эритроцитами. Гистохимические исследования оптической

плотности β -клеток на ДНП в ядрах свидетельствуют о повышении функции клеток во все сроки. Содержание РНП в цитоплазме повышается на 7-е сутки, что, по-видимому, свидетельствует о компенсаторном повышении функции β -клеток, а затем достоверно снижается на 14-е и 28-е сутки, что указывает на замедление выхода хроматина из ядра.

Гистохимические исследования оптической плотности α -клеток на ДНП в ядрах свидетельствуют о повышении функции α -клеток на 14-е и 28-е сутки. Содержание РНП в цитоплазме достоверно повышается на 7-е сутки и снижается на 14-е сутки, что свидетельствует о выходе хроматина в ранние сроки, а затем о замедлении его выхода и, соответственно, снижении активности клеток.

При исследовании стромального компонента следует отметить, что меж- и внутридольковые кровеносные сосуды утолщены, набухшие, отёчны, с умеренно суженным просветом и неравномерно выраженным полнокровием. Встречаются сосуды, свободные от содержимого. Меж- и внутридольковая соединительная ткань более развита и локализуется, местами избыточно, преимущественно вокруг выводных протоков и периваскулярно (рис. 3).

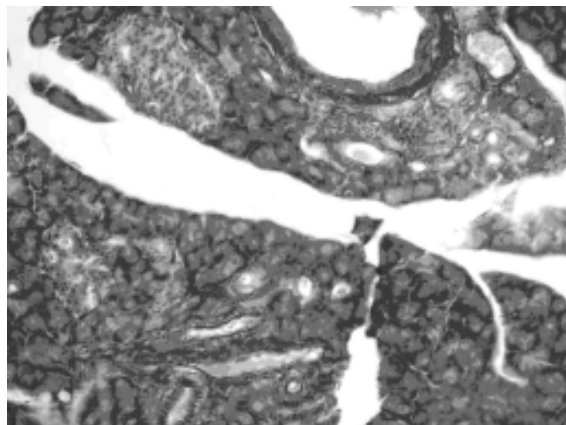


Рис. 3. Избыточно развитая соединительная ткань вокруг протоков и сосудов. Окраска по ван Гизон, $\times 200$

Таким образом, на 7-е сутки воспаления белково-синтетическая активность эндокриноцитов экзокринной части железы снижается, а затем (на 14-е – 28-е сутки) повышается. Плотность островков Лангерганса и их площадь значительно снижаются во все сроки.

Список литературы

1. *Маянский Д.Н.* Проблемы хронического воспаления в современной патофизиологии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1994. – № 2. – С. 51–55.

ки, также уменьшается количество β -клеток в островках, но активность β -клеток увеличена во все сроки исследования.

В целом поджелудочная железа вовлекается в общую реакцию организма при вторично хроническом воспалении. Происходят фазные изменения функциональной активности железы, что, вероятно, обусловлено фазностью клеточно-тканевых реакций в очаге, костном мозге, иммунной системе при хроническом воспалении. Повышение функциональной активности железы сменяется её снижением, и наоборот, или же одновременно наблюдаются явления активации и торможения функции железы, что, по-видимому, объясняется формированием хронического воспаления и тем, что хроническое воспаление является патогенным фактором. Гормоны поджелудочной железы, несомненно, являются важными для реализации воспаления, регуляции функций клеток в очаге и вне его, изменений метаболизма, характерных для воспаления, осуществления стресс-реакции, являющейся обязательным компонентом воспаления.

Механизм вовлечения поджелудочной железы в общую реакцию организма при воспалении, по-видимому, является общим для системных проявлений воспаления и состоит во влиянии на органы и ткани цитокинов, высвобождаемых активированными лейкоцитами очага и периферической крови, таких как ИЛ-1, ФНО- α и т. п., и других медиаторов воспаления. Происходит активация клеток органов и тканей, повышение проницаемости и расширение сосудов с развитием отёка и полнокровия, усиленное образование соединительной ткани, развитие гипоксии и др.

Выводы

Реакции поджелудочной железы, в частности её эндокринной части и эндокриноцитов экзокринной части, являются одними из общих проявлений воспаления.

Изменения морфофункционального состояния поджелудочной железы в динамике вторично хронического воспаления являются фазными, что, вероятно, обусловлено фазностью клеточно-тканевых реакций, в целом характерной для хронического воспаления.

2. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления / Н.А. Клименко // Эксперим. і клініч. медицина. – 1998. – № 1. – С. 8–14.

3. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.

4. Bone R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.

5. The systemic inflammatory response syndrome induces functional changes and relative hyporesponsiveness in neutrophils / Y.L. Fung, J.F. Fraser, P. Wood [et al.] // J. Crit. Care. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 542–549.

6. Thoeni R.F. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment // Radiology. – 2012. – Vol. 262, № 3. – P. 751–764.

7. Обоснование модели хронизирующегося (вторичного хронического) воспаления / Н.А. Клименко, С.В. Татарко, А.Н. Шевченко, Г.И. Губина-Вакулик // Эксперим. і клініч. медицина. – 2007. – № 2. – С. 24–28.

8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2001. – С. 144–155.

М.О. Клименко, О.О. Рудисва, О.О. Омельченко, О.Ю. Литвиненко

РЕАКЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ РОЗВИТКУ В ОРГАНІЗМІ ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

На моделі карагіненового вторинно хронічного запалення у стегновій ділянці у щурів виявлено, що на 7-му добу запалення білково-синтетична активність ендокриноцитів екзокринної частини залози знижена, а на 14-ту – 28-му добу підвищена. Щільність острівків Лангерганса та їх площа значно знижені в усі строки, також зменшена кількість β-клітин у острівках, але активність β-клітин збільшена в усі строки дослідження. Відбувається надлишкове розвинення з'єднувальної тканини у міжчасточкових відділах залози та всередині часточок, склероз стінок судин зі звуженням отвору останніх. Результати свідчать про те, що реакції підшлункової залози виявляються одними із загальних проявів запалення і що в динаміці вторинно хронічного запалення вони є фазними.

Ключові слова: вторинно-хронічне запалення, підшлункова залоза, морфофункціональний стан, морфометрія.

N.A. Klimenko, E.A. Rudnieva, O.A. Omelchenko, E.Yu. Litvinenko

PANCREATIC REACTION IN CASE OF DEVELOPMENT SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION IN THE BODY

Using model of carrageenan secondary chronic inflammation in the hip area of rats it was shown that at day 7 of inflammation protein-synthetic activity of endocrinocytes of endocrine part of pancreas. Then, at day 14 and day 28 this activity is increased. Density of Langerhans islands and their area are significantly decreased during the whole process. Number of β-cells in the islands is also decreased, but their activity was increased during the whole period of the experiment. Excessive development of connective tissue in interlobular areas of the gland, and inside lobules occurs. Vessels are hardening and narrowing. The results confirm that pancreatic reactions are common signs of the inflammation, and that in the dynamics of chronic inflammation they have phases.

Key words: secondary chronic inflammation, pancreas, morphofunctional state, morphometry.

Поступила 04.12.13

УДК 577:543.395:616.4-009-092.9

О.А. Наконечна

Харківський національний медичний університет

ІНФОРМАТИВНІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДЛЯ ОЦІНКИ СТАНУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ

Методом ітерацій обґрунтовані основні інформативні біохімічні показники для оцінки стану нервової системи організму за умов тривалого впливу простих поліефірів. Інформаційними показниками є γ -аміномасляна кислота, дофамін та інтенсивність біохемілюмінесценції, комплекс яких можна використовувати при апробуванні програми корекції виявлених порушень.

Ключові слова: *інформативні біохімічні показники, нервова система, прості поліефіри, метод ітерацій.*

Для оцінки негативної дії ксенобіотиків на організм людини важливо вивчити до-нозологічні стани, а також розробити чутливі індикатори їх впливу на організм людини [1, 2]. Інформації щодо стану нервової системи, що передують прояву клінічних симптомів екологічно залежних станів, недостатньо, тому особливого значення набуває вивчення біохімічних показників стану організму, що відображають його взаємодію з довкіллям від стадії первинних реакцій адаптації, компенсації скритого патологічного процесу до зриву адаптації. Виявлення і характеристика преморбідного стану організму є суттєво важливими в розумінні характеру розвитку процесів дезадаптації й складають фундаментальний матеріал, необхідний для розробки стратегії збереження здоров'я людини. Крім того, вирішення цих питань необхідно для вибору способів корекції гомеостатичних порушень.

Відомо, що нервова система разом з ендокринною та імунною регулює і координує діяльність усіх органів і забезпечує адаптацію до факторів зовнішнього і внутрішнього середовища та підтримує гомеостаз для нормальної життєдіяльності організму [1–3]. Тому діагностика передпатологічних змін в організмі є важливим критерієм для корекції гомеостатичної функції і розробки лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на збереження, зміцнення та покращення здоров'я людини. В цьому аспекті пошук чутливих показників розвитку початкових

метаболічних змін в організмі при вичерпанні адаптивних можливостей є актуальною медико-біологічною проблемою.

Метою дослідження було обґрунтування інформативних біохімічних показників для оцінки стану нервової системи за умов тривалого впливу простих поліефірів.

Матеріал і методи. Прості поліефіри на основі пропіленгліколей, гліцеролу та пентолу широко використовуються в промисловості, сільському господарстві, медицині, побуті. Саме тому було обрано цю групу ксенобіотиків. У дослідженнях, пов'язаних з дією токсичних речовин, необхідно враховувати стан різних функціональних систем, резервні можливості організму, процеси детоксикації, які за своєю сутністю є нелінійними. У даному випадку має сенс використовувати усереднені показники.

Визначення ступеня відхилення різних метаболічних показників від норми дозволяє оцінити ступінь пригнічення або активації стану інтегративних систем. Однак для всіх без винятку органів і систем організму типовим є свій характерний початок, ступінь виразності та спрямованість змін (звичайно як результат розвитку компенсаторних процесів). У багатьох випадках може виявлятися їх виразна індивідуальна та видова різниця. Вибір основних показників (змінних) з огляду на їх значущість і інформативність в ідентифікації й класифікації груп є найбільш складним питанням. Існує багато методів, що дозволяють провести такі дослідження починаючи з

© О.А. Наконечна, 2014

парної кореляції між показниками та закінчуючи методами редукції даних [4], наприклад, факторний аналіз, що дозволяє зменшити число розглянутих показників, тобто виявити фактори, що визначають набір агломеративних змінних як лінійної комбінації вхідних змінних. Однак всі ці методи базуються на наявності лінійної залежності між показниками.

Основні результати стану нервової системи організму за умов впливу простих поліефірів наведені у роботах [5–7].

Порівнюючи середні тенденції в декількох групах (наприклад, контрольній та експериментальній), правильно було б використовувати непараметричні підходи (Манна–Уїтні, Вальда–Волховіца, Колмогорова–Смирнова). Однак у медицині традиційно використовують t-критерій Стьюдента для порівняння середніх у групах [8]. При цьому, припускаючи нормальність розподілу в двох групах та інші обмеження, можна говорити тільки про достовірну ($p < 0,05$) різницю середніх величин у двох групах. Питання щодо достовірної різниці між середніми величинами залишається відкритим. Для з'ясування того, які біохімічні показники максимально змінилися під впливом досліджуваних простих поліефірів в експериментальних групах, можна використовувати метод ітерацій для визначення величини достовірної різниці між двома середніми. Якщо в одній із дослідних груп усі значення показника зменшити (або збільшити) на число x^* , то середнє значення даного показника зміниться на це число, дисперсія S-показника в групі залишиться незмінною

$$\bar{x}^* = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - x_0)}{n} = \bar{x} - x_0;$$

$$S = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n [(x_i - x_0) - \bar{x}^*]^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = S^*$$

Отже, методом послідовних наближень можна визначити середнє зменшене (або збільшене) значення показника, що буде статистично значуще відрізнятися від середнього в контрольній групі до рівня значущості $p \leq 0,05$, тобто знайти величину x_0 показника, на яку він зменшився (або збільшився) порівняно з середнім значенням показника в контрольній групі. Тоді відношення достовірного відхилення в середньому значенні в досліджуваній групі від контрольного до середнього значення в контролі дасть нам ступінь відносного впливу ксенобіотика на даний показник δ

$$\delta = \frac{\bar{x}_k - x_0}{\bar{x}_k}.$$

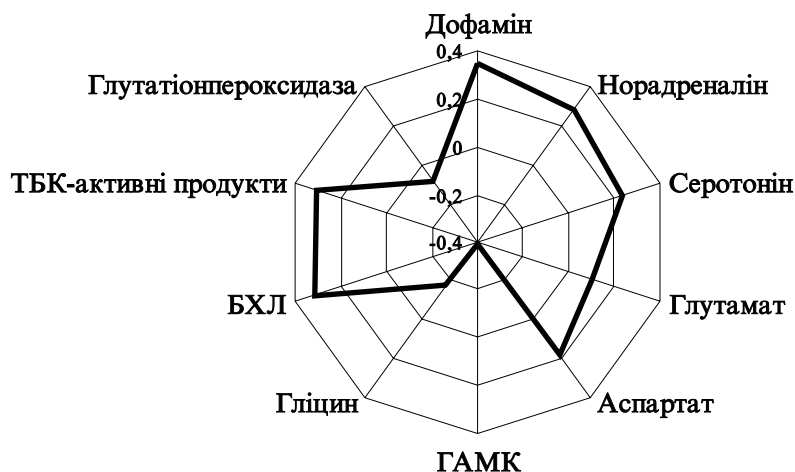
Попередні експерименти свідчать, що досліджувані групи простих поліефірів мають односпрямовану дію [5–7]. Тому доцільно зупинитися на речовині з найбільшою молекулярною масою та токсичністю, а саме простих поліефірах на основі пропіленгліколей (ПГ) – ПГ-2106 у діючій дозі 1/100 ДЛ50.

Результати та їх обговорення. При аналізі дії ПГ-2106 на показники стану нервової системи виявлено, що найбільші позитивні значення δ характерні для дофаміну ($\delta=2,6$) та інтенсивності БХЛ ($\delta=29,9$), а негативні – для γ -аміномасляної кислоти ($\delta = -0,78$) (таблиця, рисунок). Аналогічно відносно досто-

Відносна достовірна різниця між середніми значеннями показників стану нервової системи на 30-ту добу

Показник	Контроль	ПГ-2106	Відносна достовірна різниця між середніми
Дофамін	7,40±0,61	11,24±1,07	2,60
Норадреналін	6,49±0,58	8,85±0,66	1,86
Серотонін	7,74±0,62	9,74±0,62	1,85
Глутамат	7,68± 0,32	8,89±0,36	0,75
Аспартат	5,79±0,30	6,94±0,41	1,07
γ -аміномасляна кислота	1,97±0,36	0,95±0,06	-0,78
Гліцин	1,34±0,08	0,85±0,08	-0,24
Інтенсивність БХЛ	93,2±5,9	152,5±12,9	29,90
ТБК-активні продукти	0,75±0,08	0,99±0,07	0,23
Каталаза	0,140±0,009	0,110±0,008	-0,81
Глутатіонпероксидаза	1,63±0,056	1,36±0,030	-0,14

Примітка. * $p < 0,05$; статистично значуща різниця показників у дослідній та контрольній групах.



Діаграма розподілу показників стану нервової системи за умов тривалого впливу ПГ-2106 у дозі 1/100 ДЛ50 в залежності від значення δ

вірну різницю між середніми показниками стану нервової системи за умов впливу ПГ-2106 у дозі 1/100 ДЛ50 на 30-ту добу представлено в таблиці. Аналіз отриманих даних свідчить, що вміст біогенних амінів (дофаміну, норадреналіну, серотоніну), нейроактивних амінокислот (глутамату, аспартату, гліцину, γ -аміномасляної кислоти), ТБК-активних продуктів, інтенсивність БХЛ, активність каталази та глутатіонпероксидази достовірно збільшується на 25–40 % порівняно з контрольною групою (рисунок). Дофамін, інтенсивність БХЛ та γ -аміномасляної кислоти можуть служити біохімічними маркерами для оцінки стану нервової системи.

Узагальнюючи наведені математичні підходи, а саме метод ітерацій, можна виділити інформативні показники серед усіх досліджуваних у даній роботі, які зазнають максимального статистично значущого відхилення від контролю та характеризуються суттєвим ступенем відносного впливу на них простих поліефірів. Підтвердженням інформативності обраних показників є також частота виявлення змін їх рівня (підвищення або зменшення), що спостерігається у досліджуваній виборці – в середньому 95–100 %.

Список літератури

1. Бурчинский С.Г. Современные подходы к фармакопрофилактике расстройств адаптации / С.Г. Бурчинский // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 9. – С. 8–9.
2. Воробьев А.В. Общие подходы к определению экологической опасности антропогенных факторов окружающей среды / А.В. Воробьев, В.И. Коровкин, В.П. Падалкин // Гигиена и санитария. – 1991. – № 9. – С. 9–13.
3. Штабський Б.М. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини / Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький. – Львів: Наутілус, 1999. – 308 с.

Зазначений набір інформативних показників охоплює різні системи та органи організму й відображає: 1) межі адаптації та функціональні резерви; 2) фізичну та нервово-психічну працездатність; 3) характеристики ендокринної системи.

Висновки

За допомогою методу ітерацій можна виділити інформативні біохімічні показники для оцінки стану нервової системи організму за умов тривалої дії простих поліефірів Ці показники зазнають максимального статистично значущого відхилення від контролю та характеризуються суттєвим ступенем відносного впливу на них ППЕ-2106. Інформативними показниками для оцінки стану нервової системи організму за умов впливу простих поліефірів є дофамін, γ -аміномасляна кислота та інтенсивність БХЛ. Виявлений та обґрунтований комплекс інформативних показників за умов тривалої дії ксенобіотиків можна використовувати при апробуванні розробленої програми корекції виявлених порушень за допомогою різних класів фармакологічних препаратів.

4. Прикладная статистика: классификация и снижение размерности : справочное изд. / С.А. Айвазян, В.М. Бухштабер, И.С. Енюков, Д.Д. Мешалкин; под ред. С.А. Айвазяна. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 607 с.

5. *Наконечна О.А.* Стан центральної нервової системи за умов тривалого впливу простих полієфірів / О.А. Наконечна, В.І. Жуков, С.О. Стеценко // Український біохімічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 287.

6. *Наконечна О.А.* Вміст нейроактивних амінокислот в головному мозку щурів за умов дії простих полієфірів / О.А. Наконечна, В.І. Жуков, С.О. Стеценко // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 95–97.

7. *Наконечна О.А.* Вплив простих полієфірів на вміст біогенних амінів і їх попередників у головному мозку експериментальних тварин / О.А. Наконечна // Експерим. і клін. медицина. – 2009. – № 2. – С. 79–81.

8. *Минько А.А.* Статистический анализ данных в MS Excel / А.А. Минько. – М.: Изд. дом «Вильямс», 2004. – 448 с.

О.А. Наконечная

ИНФОРМАЦИОННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ

Методом итераций обоснованы основные информативные биохимические показатели для оценки состояния нервной системы организма в результате длительного воздействия простых полиэфиров. Информационными показателями являются дофамин, γ -аминомасляная кислота, интенсивность БХЛ. Комплекс этих показателей можно использовать при апробировании программы коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: *информационные биохимические показатели, нервная система, простые полиэферы, метод итераций.*

О.А. Nakonechnaya

INFORMATIVE BIOCHEMICAL INDICES FOR ESTIMATION OF THE NERVOUS SYSTEM'S STATE OF ORGANISM AS A RESULT OF THE PROLONGED INFLUENCE OF POLYETHERS

Basic informative biochemical indices were ground by the method of iterations for the estimation of the state of organism's nervous system as a result of the prolonged influence of polyethers. These indices are the dopamine, GABA, intensity of biochemiluminescentia. The complex of which can be used at approbation of the elaborated program of correction of alterations.

Key words: *informative biochemical indices, endocrine system, polyethers, method of iterations.*

Поступила 11.01.14

УДК 617:713-002-092.4:612.649.011.87:615.014.41

Е.Н. Свидко, Н.А. Бондарович, М.В. Останков, Ю.А. Дёмин, А.Н. Гольцев
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ КОРДОВОЙ КРОВИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРОЛЯ ПРИ ЛИМБАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РОГОВИЦЫ

Исследованы показатели крови (СОЭ, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин) 38 кролей с экспериментальной индукцией лимбальной недостаточности роговицы на 76 глазах до и после применения криоконсервированной кордовой крови человека (кККЧ). Показано, что использование кККЧ в сочетании с антибиотикотерапией восстанавливает показатели крови кролей. Это свидетельствует об уменьшении воспалительных процессов, восстановлении иммунной защиты и, соответственно, об эффективности кККЧ в условиях данной патологии.

Ключевые слова: лимбальная недостаточность роговицы, криоконсервированная кордовая кровь, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, СОЭ.

При заболеваниях глаз необходимо исследование крови, так как многие формы офтальмопатологии являются проявлением системных иммунозависимых заболеваний и ассоциируются с поражением других органов [1]. Примером могут служить увеиты при синдромах Бехчета, Фогта–Коянаги–Харады, ревматоидные увеиты, диабетическая ретинопатия [2, 3].

Существующие заболевания органа зрения человека, особенно хронические, характеризуются вовлечением клеток зоны лимба в патогенез. Гибель стволовых клеток роговицы эпителия обуславливает их дисфункцию и возникновение лимбальной недостаточности роговицы [4]. В этом случае эпителизация роговицы возможна только за счёт эпителия конъюнктивы, содержащей бокаловидные клетки. Однако из-за слабой адгезии конъюнктивального эпителия со стромой роговицы возникают персистирующие или рецидивирующие эрозии роговицы с хроническим раздражением глаза и воспалительным процессом [4, 5].

Известно, что для восстановления показателей крови при лечении воспалительных процессов различной этиологии применяют криоконсервированную кордовую кровь [6–8].

Целью работы была сравнительная оценка показателей крови у кролей с лимбальной недостаточностью роговицы и после лечения криоконсервированной кордовой кровью.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на кролях-самцах породы шиншилла массой 2,0–2,5 кг ($n = 38$; 76 пар глаз) возрастом 6 месяцев в соответствии с правилами «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других в научных целях» (Страсбург, 1986), одобренными Национальным конгрессом Украины по биоэтике (Киев, 2003). Лабораторные животные содержались в условиях вивария института и были использованы в эксперименте согласно рекомендациям [9].

Для обоснования применения криоконсервированной кордовой крови человека при лечении лимбальной недостаточности роговицы была выбрана экспериментальная модель, разработанная Е.С. Милюдиным, в нашей модификации [10]. Наш метод является более гуманным, так как у кроля не иссекали 3-е веко, выполняющее защитную функцию и способствующее снижению болевого синдрома, что очень важно при проведении эксперимента. Все манипуляции выполняли под местной анестезией роговицы, которую проводили с применением проксиметакаина в 0,5%-ной концентрации (препарат Алкаин производства фирмы Alcon).

Кордовую кровь человека криоконсервировали в одноразовых пластиковых пробирках по двухэтапной программе на замораживателе института в растворе высокомолекулярного декстрана («Полиглюкин», «Юрия-

© Е.Н. Свидко, Н.А. Бондарович, М.В. Останков и др., 2014

Фарм», Украина) по методу [11]. Образцы хранили при -196°C в низкотемпературном банке института. В день эксперимента их отогревали в пробирке на водяной бане при температуре $40\text{--}41^{\circ}\text{C}$ [12].

Для формирования модели экспериментальной лимбальной недостаточности роговицы с применением митомицина С из фильтровальной бумаги выкраивали диски диаметром 10 мм и пропитывали их 10%-ным этиловым спиртом. Аппликацию диска на роговицу кроля выполняли в течение 20 с. Затем с роговицы микротупфером удаляли поверхностный эпителий. Контролировали удаление эпителия окрашиванием роговицы 1%-ным раствором флюоресцина, после чего выполняли повторную аппликацию диска, пропитанного 0,04%-ным раствором митомицина С в течение 4 мин. Известно, что митомицин С препятствует росту клеток, что приводит к истощению камбиального слоя роговицы. С целью профилактики развития вторичной инфекции на всех глазах проводили местную противомикробную терапию в виде инстилляций 0,25%-ного раствора ципрофлоксацина 4 раза в день в течение 7 дней.

Все животные были разделены на группы: 1-я – индукция лимбальной недостаточности роговицы и введение криоконсервированной кордовой крови человека; 2-я – индукция лимбальной недостаточности роговицы; 3-я – индукция лимбальной недостаточности роговицы и введение нежизнеспособных клеток криоконсервированной кордовой крови человека; 4-я – индукция лимбальной недостаточности роговицы и введение изотонического раствора NaCl; 5-я – глаза интактного кроля и введение криоконсервированной

кордовой крови человека, 6-я – интактное животное.

Количество лейкоцитов и эритроцитов в крови кролей определяли в геманализаторе (Abacus, Австрия), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – микрометодом Панченкова [13], гемоглобин – методом [10]. Морфологический состав клеток крови оценивали на мазках-отпечатках, окрашенных азур-II эозином по Романовскому [14] в световом микроскопе Primo Star, Carl Zeiss (Германия), окуляр $\times 10$, объектив $\times 90$ -иммерсия подсчетом 500 клеток, выражая в процентах [14]. Показатели крови оценивали на 2, 3, 7 и 14-е сутки после операции и лечения.

Полученные данные статистически обрабатывали параметрическим методом с помощью *t*-критерия Стьюдента или непараметрическим методом Манна–Уитни [15].

Результаты и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что при развитии лимбальной недостаточности роговицы в крови кролей всех опытных групп повышается количество лейкоцитов. В крови животных 2-й и 4-й групп количество лейкоцитов существенно повысилось на 2-е и 3-и сутки индукции лимбальной недостаточности роговицы, к 7-м суткам у них отмечалось нарастание количества лейкоцитов, которое хотя и снизилось к 14-м суткам, но превышало показатели контрольной группы (табл. 1, рис. 1). У кролей 3-й группы, которым вводили разрушенные клетки криоконсервированной кордовой крови человека, наблюдали снижение количества лейкоцитов крови на 7-е сутки. Однако и на 14-е сутки этот показатель у них был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p > 0,05$). У кролей

Таблица 1. Динамика изменения количества лейкоцитов в крови кролей с индукцией лимбальной недостаточности роговицы (ЛНР) и после лечения

Группа животных	Количество лейкоцитов, 10^9 мл, в сроки, сут			
	2-е	3-и	7-е	14-е
1-я (ЛНР+а/б+кККЧ)	7,2±1,2 [#]	6,9±1,0	6,8±0,8	6,4±1,4
2-я (ЛНР+а/б)	8,4±1,4* [#]	8,2±1,5* [#]	9,6±1,4* [#]	8,3±1,3* [#]
3-я (ЛНР+а/б+разруш. кККЧ)	7,8±1,2 [#]	8,0±1,2* [#]	7,0±1,0	7,0±1,4*
4-я (ЛНР+а/б+р-р)	8,0±1,0* [#]	8,7±1,3* [#]	9,3±1,1* [#]	7,9±1,6* [#]
5-я интактн. роговица+а/б +кККЧ (контроль)	7,4±1,4 [#]	7,8±1,2* [#]	8,9±1,1* [#]	7,0±1,0 [#]
6-я норма (контроль)	6,5±1,0			

Примечания: 1. а/б – антибиотик.

2. $p < 0,05$ достоверно в сравнении с * 1-й и [#] 6-й группой в соответствующие сроки.

Здесь и в табл. 2–5.

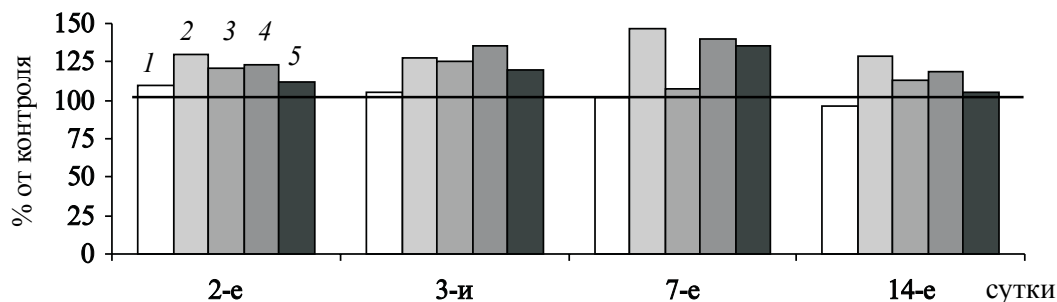


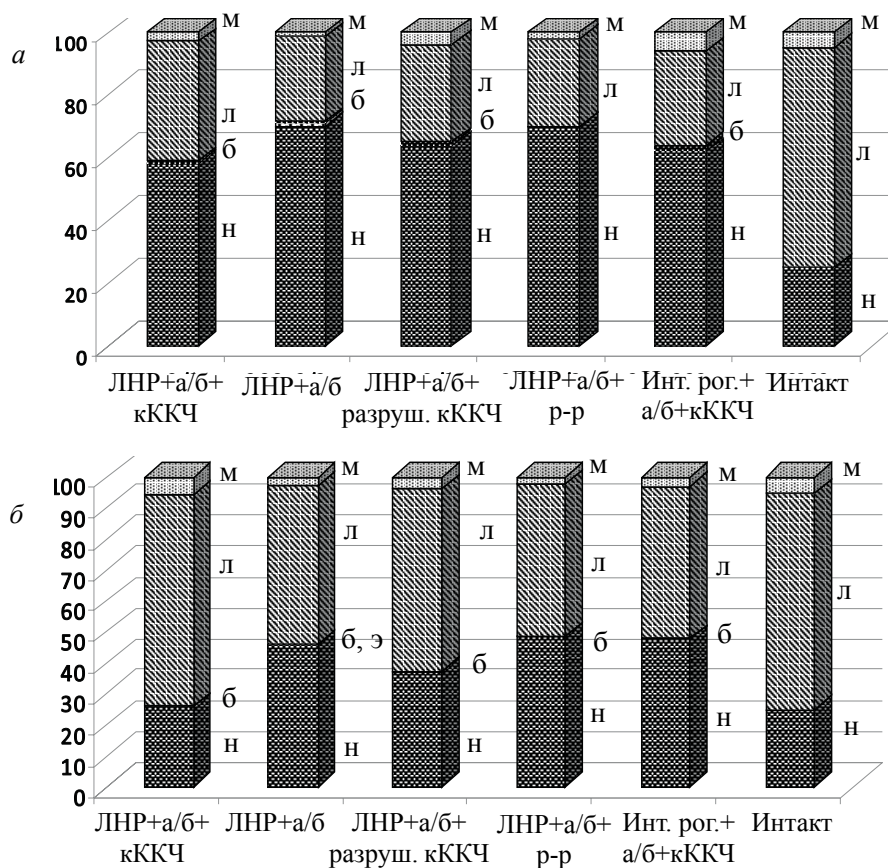
Рис. 1. Количество лейкоцитов в крови у кролей после индукции ЛНР и лечения: 1 – 1-я группа (ЛНР+а/б+кККЧ); 2 – (ЛНР+а/б); 3 – 3-я (ЛНР+а/б+разруш. кККЧ); 4 – 4-я (ЛНР+а/б+р-р); 5 – 5-я (инт. роговица+а/б+кККЧ); контроль – 100 %

5-й группы с 3-х по 7-е сутки количество лейкоцитов в крови также было увеличенным и снизилось только на 14-е сутки. У животных, которых лечили криоконсервированной кордовой кровью человека (1-я группа), положительная динамика снижения количества лейкоцитов в крови была отмечена уже на 3-и сутки. К 7-м суткам их количество незначительно снизилось, на 14-е сутки практически соответствовало норме.

Исследование лейкоцитарной формулы крови у кролей с индукцией лимбальной недостаточности роговицы и после лечения показало, что у животных 2-й и 4-й групп

нейтрофилёз со сдвигом влево был более значимым во все сроки наблюдения, чем у кролей, которых лечили введением криоконсервированной кордовой крови человека (табл. 2, рис. 2).

Изменения в клеточном составе крови у кролей с индукцией лимбальной недостаточности роговицы касались значительного снижения количества лимфоцитов ($p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о проявлении стресс-индуцированной ситуации при лимбальной недостаточности роговицы и снижении количества лимфоцитов в результате их гибели.



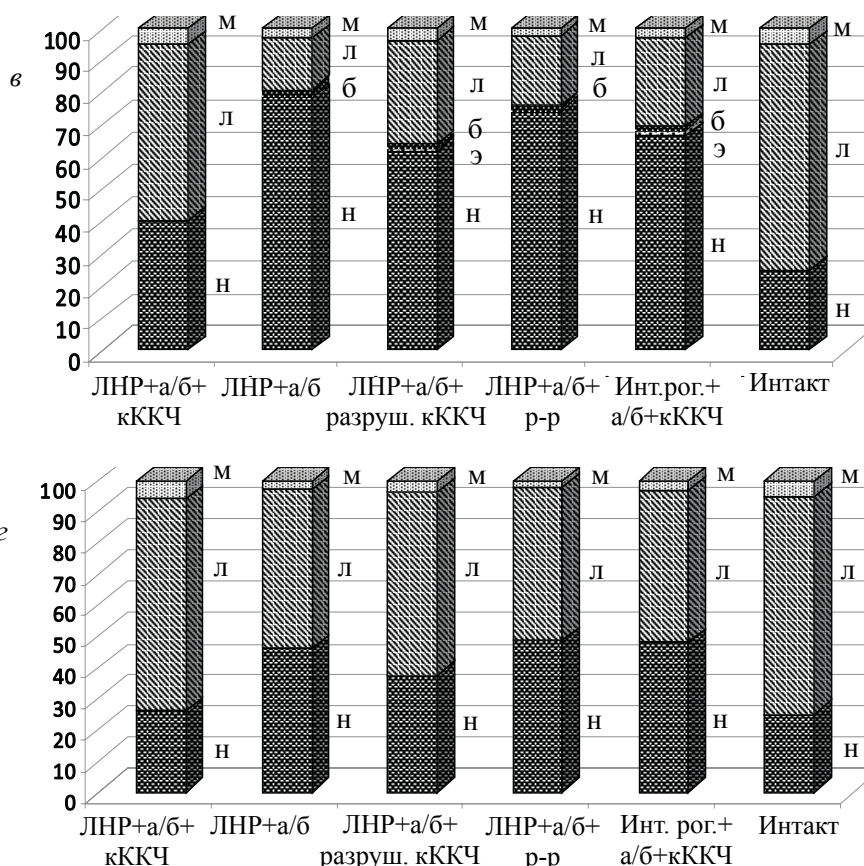


Рис. 2. Лейкоцитарная формула крови у кроликов после индукции ЛНР и лечения:
 а – 2-е сутки; б – 3-и; в – 7-е; з – 14-е;
 н – нейтрофилы; э – эозинофилы; б – базофилы; л – лейкоциты; м – моноциты

Данные изменения отмечались со вторых по 7-е сутки, подчёркивая значимость ответа иммунной системы на развитие патологии (табл. 2, рис. 2, а). На фоне применяемой терапии криоконсервированной кордовой кровью человека с антибиотиком у животных 1-й группы отмечали восстановление формулы крови уже с 3-х суток (табл. 2, рис. 2, б).

На 7-е сутки в этой группе животных примерно в 2 раза снизился процент нейтрофилов и повысился процент лимфоцитов (табл. 2, рис. 2, в), а на 14-е сутки эти показатели соответствовали норме (6-я группа), табл. 2, рис. 2, з. После применения разрушенных клеток криоконсервированной кордовой крови человека изменения в показателях лейкоцитарной формулы крови у кролей 3-й группы в течение всего периода наблюдения имели достоверные различия по сравнению с таковыми у кролей 1-й и 6-й групп.

Известно, что развитие в организме воспалительного процесса влияет и на состояние эритроцитов крови [15]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у кролей всех

опытных групп, за исключением 5-й, наблюдали снижение количества эритроцитов в крови уже на 2-е сутки развития патологии (табл. 3, рис. 3).

В данном случае причиной недостаточного содержания эритроцитов в периферическом русле у кролей с индукцией лимбальной недостаточности роговицы может быть не только ингибция пролиферации и дифференцировки клеток эритроидного ростка кроветворения, но и их диapedез в различные органы и ткани в результате повышения проницаемости сосудов при воспалительном процессе.

У кролей 1-й группы после применения терапии введением криоконсервированной кордовой крови человека количество эритроцитов в крови начало повышаться уже на 3-и сутки. И хотя на 7-е сутки данный показатель не достигал уровня нормы, однако достоверно ($p > 0,05$) превышал его по сравнению с таковым в других группах. На 14-е сутки количество эритроцитов в крови кролей этой группы превышало норму. Данный факт свидетельствует о том, что криоконсерви-

Таблиця 2. Лейкоцитарная формула крови у кролей после индукции ЛНР и лечения

Группа животных	Содержание в крови животных				
	нейтрофилы	эозинофилы	базофилы	лейкоциты	моноциты
<i>На 2-е сутки</i>					
1-я (ЛНР+а/б+кККЧ)	58,2±5,2 [#]	0	0,8±0,2 [#]	38,0±3,8 [#]	3,0±1,0 [#]
2-я (ЛНР+а/б)	70,0±3,0 ^{*#}	1,0±0,1 ^{*#}	0,7±0,3 ^{*#}	27,5±0,5 ^{*#}	1,3±0,03 [#]
3-я (ЛНР+а/б+ разруш. кККЧ)	64,0±4,0 ^{*#}	0	1,0±0,02 ^{*#}	31,0±2,0 [#]	4,0±0,7 [#]
4-я (ЛНР+а/б+р-р)	70,2±2,5 ^{*#}	0	0	27,8±2,8 ^{*#}	2,0±0,7 [#]
5-я (инт. роговица+ а/б+кККЧ, контроль)	62,0±2,0 [#]	0	2,0±0,00 ^{*#}	30,0±2,0 ^{*#}	6,0±1,0 [#]
6-я (норма, контроль)	25,0±2,0 [*]	0	0	70,0±1,5 [*]	5,0±0,5 [*]
<i>На 3-и сутки</i>					
1-я (ЛНР+а/б+кККЧ)	43,8±4,2 [#]	0	1,4±0,4 [#]	52,0±5,4	2,8±0,6 [#]
2-я (ЛНР+а/б)	80,0±4,0 ^{*#}	0	4,2±1,2 ^{*#}	14,5±2,5 ^{*#}	1,3±0,3 ^{*#}
3-я (ЛНР+а/б+ разруш. кККЧ)	70,0±6,0 ^{*#}	0,8±0,02 ^{*#}	4,2±1,2 ^{*#}	14,5±2,5 ^{*#}	6,0±3,0 ^{*#}
4-я (ЛНР+а/б+р-р)	76,0±5,0 ^{*#}	0	1,0±0,2 [#]	15,9±1,3 ^{*#}	7,2±1,0 ^{*#}
5-я (инт. роговица+ а/б+кККЧ, контроль)	55,0±5,7	0	1,5±0,5 [#]	39,7±3,3 ^{*#}	3,0±0,5 [#]
<i>На 7-е сутки</i>					
1-я (ЛНР+а/б+кККЧ)	40,5±4,5 [#]	0	0	54,7±5,5 [#]	4,8±1,2
2-я (ЛНР+а/б)	78,5±7,5 ^{*#}	0	2,5±0,5 ^{*#}	16,9±2,0 ^{*#}	3,0±1,0
3-я (ЛНР+а/б+ разруш. кККЧ)	62,0±6,0 ^{*#}	1,0±0,2 ^{*#}	1,0±0,2 ^{*#}	32,4±3,0 ^{*#}	3,6±1,6
4-я (ЛНР+а/б+р-р)	74,5±7,5 ^{*#}	0	1,3±0,3 ^{*#}	22,0±2,0 ^{*#}	2,2±0,2
5-я (инт. роговица+ а/б+кККЧ, контроль)	66,5±6,0 ^{*#}	2,0±0,2 ^{*#}	1,0±0,1 ^{*#}	27,5±2,7 ^{*#}	3,0±1,0
<i>На 14-е сутки</i>					
1-я (ЛНР+а/б+кККЧ)	26,0±2,8	0	0	68,4±6,0	5,6±1,2
2-я (ЛНР+а/б)	46,0±4,5	0	0	58,7±5,7	3,8±1,8
3-я (ЛНР+а/б+ разруш. кККЧ)	37,5±3,5	0	0	58,7±5,7	3,8±1,8
4-я (ЛНР+а/б+р-р)	48,6±4,9	0	0	49,3±4,3	2,1±0,9
5-я (инт. роговица+ а/б+кККЧ, контроль)	48,0±5,8	0	0	49,0±5,0	3,0±1,0

Таблиця 3. Динамика изменения количества эритроцитов в крови у кролей после индукции ЛНР и лечения

Группа животных	Количество эритроцитов, 10 ⁶ мл, в сроки, сут			
	2-е	3-и	7-е	14-е
1-я (ЛНР+а/б+кККЧ)	5,8±1,8 [#]	7,0±0,6 [#]	6,9±1,0 [#]	7,9±1,0
2-я (ЛНР+а/б)	5,4±1,4 [#]	5,2±1,5 ^{*#}	5,0±1,0 ^{*#}	6,4±1,0 ^{*#}
3-я (ЛНР+а/б+разруш. кККЧ)	5,8±1,1 [#]	6,3±1,3 ^{*#}	6,7±0,7 [#]	7,0±1,4 ^{*#}
4-я (ЛНР+а/б+р-р)	5,0±1,0 ^{*#}	5,3±1,3 ^{*#}	5,2±1,2 ^{*#}	6,7±0,7 ^{*#}
5-я (интактн. роговица+а/б +кККЧ контроль)	7,9±0,9 ^{*#}	7,2±1,2 [*]	7,8±0,8 [*]	7,6±1,0
6-я (норма, контроль)	7,5±1,7			

рованная кордовая кровь человека способна быстро мобилизовать организм животного для вывода эритроцитов в кровотоки как из депо (селезёнка), так и из участков их формирования (костный мозг).

При исследовании содержания гемоглобина в крови кролей с индукцией лимбальной недостаточности роговицы (2-я группа) наблюдали снижение его во все сроки (табл. 4, рис. 4). После введения криоконсервиро-

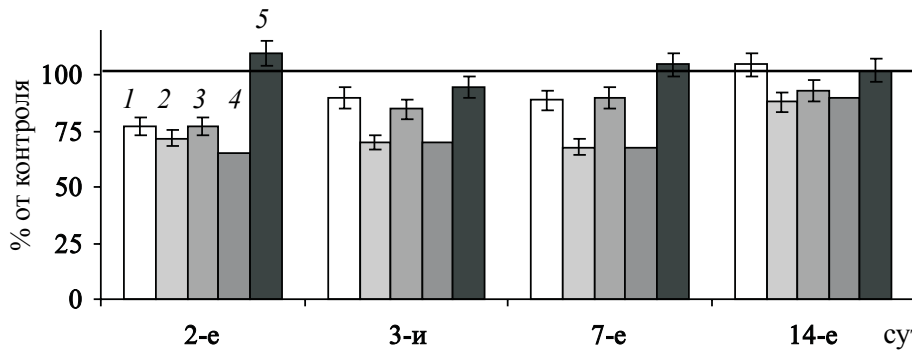


Рис. 3. Количество эритроцитов в крови у кролей после индукции ЛНР и лечения: 1 – 1-я группа (ЛНР+а/б+кККЧ); 2 – 2-я (ЛНР+а/б); 3 – 3-я (ЛНР+а/б+разруш. кККЧ); 4 – 4-я (ЛНР+а/б+р-р); 5 – 5-я (инт. рог.+ а/б+кККЧ); контроль – 100 %

Таблица 4. Содержание гемоглобина в крови у кролей после индукции ЛНР и лечения

Группа животных	Содержание Нв, г/л, в сроки, сут			
	2-е	3-и	7-е	14-е
1-я (ЛНР+а/б+кККЧ)	99,9±1,0 [#]	102,5±1,5 [#]	116,0±2,2 [#]	123,0±4,0 [#]
2-я (ЛНР+а/б)	90,3±2,3 ^{*#}	86,0±6,0 ^{*#}	82,0±8,0 ^{*#}	123,0±4,0 [#]
3-я (ЛНР+а/б+разруш. кККЧ)	92,8±0,1 ^{*#}	93,0±1,2 ^{*#}	98,0±0,4 ^{*#}	98,4±1,8 ^{*#}
4-я (ЛНР+а/б+р-р)	88,8±2,2 ^{*#}	86,4±2,8 ^{*#}	90,0±2,2 ^{*#}	110,0±2,0 ^{*#}
5-я (интактн. роговица+а/б +кККЧ контроль)	98,2±0,1 ^{*#}	90,8±2,2 ^{*#}	106,3±3,6 ^{*#}	93,8±2,2 ^{*#}
6-я (норма, контроль)	120,5±2,8			

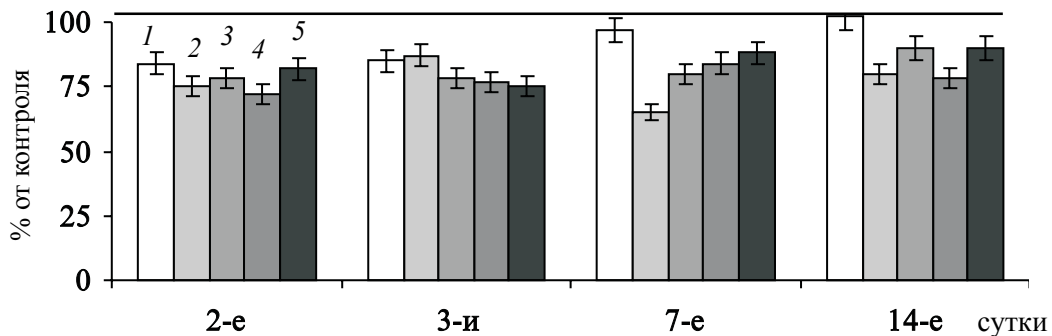


Рис. 4. Количество гемоглобина в крови у кролей после индукции ЛНР и лечения: 1 – 1-я группа (ЛНР+а/б+кККЧ); 2 – 2-я (ЛНР+а/б); 3 – 3-я (ЛНР+а/б+разруш. кККЧ); 4 – 4-я (ЛНР+а/б+р-р); 5 – 5-я (инт. рог.+ а/б+кККЧ); контроль – 100 %

ванной кордовой крови человека у кролей 1-й группы положительная динамика повышения содержания гемоглобина была очевидной уже на 3-и сутки. На 7-е сутки данный показатель оставался хотя и ниже нормы (6-я группа), но был выше, чем у животных других опытных групп. На 14-е сутки содержание гемоглобина у кролей 1-й группы несколько превышало норму.

Одним из манифестных показателей развития воспалительного процесса является СОЭ. Не являясь специфической для какого-либо заболевания, СОЭ всегда указывает на наличие воспалительного процесса в организме [16]. Причиной этого является снижение числа эритроцитов, изменение соотношений различных фракций белков крови, фибри-

ногена, а также повышение её вязкости. Так, при развитии патологии у животных 2-й группы наблюдали повышение СОЭ на фоне повышения вязкости крови, снижения эритроцитов и увеличения лейкоцитов начиная со вторых суток, а признаки сохраняющегося воспалительного процесса при развитии лимбальной недостаточности роговицы подтверждаются увеличением показателей СОЭ у животных, вплоть до 14-х суток (табл. 5, рис. 5).

Следует отметить, что изменения показателей СОЭ во всех группах опытных животных находились в пределах одних и тех же величин и не имели таких выраженных признаков различий с контролем, как другие показатели. Исключение составляли животные 2-й и 4-й групп, которым проводили те-

Таблиця 5. Показатели СОЭ в крови у кролей с индукцией ЛНР и после лечения

Группа животных	СОЭ, мм/ч, в сроки, сут			
	2-е	3-и	7-е	14-е
1-я (ЛНР+а/б+кККЧ)	2,9±0,4 [#]	2,7±0,02 [#]	2,6±0,2	2,5±0,4
2-я (ЛНР+а/б)	3,2±0,4 ^{*#}	3,4±0,5 ^{*#}	3,3±0,1 ^{*#}	3,4±0,8 ^{*#}
3-я (ЛНР+а/б+разруш. кККЧ)	2,8±0,1 ^{*#}	2,9±0,2 ^{*#}	2,6±0,2	2,5±0,6 [#]
4-я (ЛНР+а/б+р-р)	3,2±3,2 ^{*#}	3,4±0,8 ^{*#}	3,4±0,2 ^{*#}	3,4±0,6 ^{*#}
5-я (интактн. роговица+а/б +кККЧ контроль)	3,2±0,1 ^{*#}	3,0±0,2 ^{*#}	2,8±0,3 ^{*#}	2,6±0,6 ^{*#}
6-я (норма, контроль)	2,5±0,2			

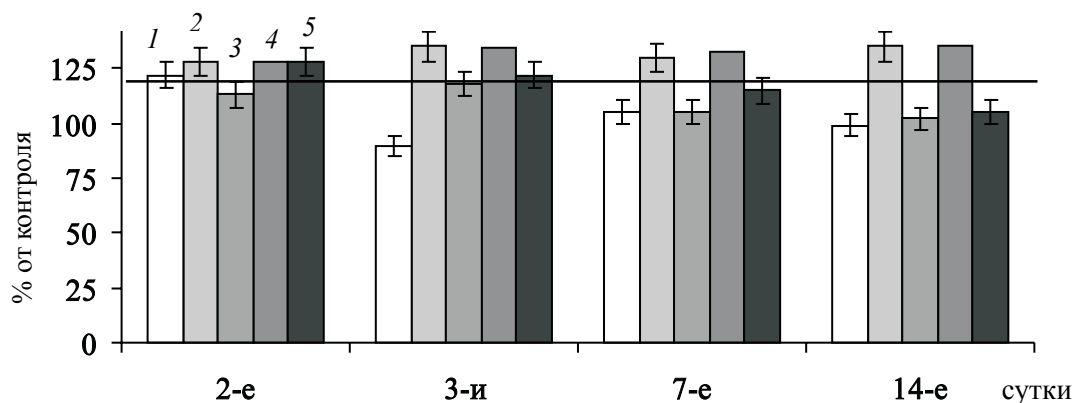


Рис. 5. Показатели СОЭ крови у кроликов после индукции ЛНР и лечения:

1 – 1-я группа (ЛНР+а/б+кККЧ); 2 – 2-я (ЛНР+а/б); 3 – 3-я (ЛНР+а/б+разруш. кККЧ); 4 – 4-я (ЛНР+а/б+р-р); 5 – 5-я (инт. рог.+а/б+кККЧ); контроль – 100 %

рапию лимбальной недостаточности роговицы антибиотиком и с введением изотонического раствора NaCl. Показатели СОЭ превышали контрольные величины во все сроки исследования.

Таким образом, выполненное экспериментальное исследование продемонстрировало выраженную эффективность применения криоконсервированной кордовой крови человека в лечении лимбальной недостаточности роговицы, что сопровождается восстановлением показателей периферической крови.

Список литературы

1. Cytokines and biologics in non-infectious autoimmune uveitis: Bench to Bedside / R. Agrawal, J. Iyer, J. Connolly [et al.] / Indian J. Ophthalmol. – 2014; Jan. – Vol. 62 (1). – P. 74–81.
2. Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови при артритах / Ю.О. Брыжатая, Л.В. Лукашенко, О.В. Синяченко, Г.А. Гончар // Міжнародн. вісник медицини. – 2011. – Т. 4, № 1–2. – С. 17–20.
3. Abu El-Asrar A.M. Evolving strategies in the management of diabetic retinopathy / A.M. Abu El-Asrar // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2013; Oct.-Dec. – Vol. 20 (4). – P. 273–282.
4. Sejpal K. Presentation, diagnosis and management of limbal stem cell deficiency / K. Sejpal, P. Bakhtiari, S.X. Deng // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2013; Jan. – Vol. 20 (1). – P. 5–10. doi: 10.4103/0974-9233.106381
5. Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency / D.F. Anderson, P. Ellies, R.T. Pires, S.C. Tseng // Br. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 85. – P. 567–575.
6. Гольцев А.Н. Пуповинная кордовая кровь человека как источник гемопоэтических клеток для клинического применения. Часть II. Иммунологическая характеристика / А.Н. Гольцев, Т.А. Калиниченко // Проблемы криобиологии. – 1998. – № 1. – С. 3–24.

7. Грищенко В.И. Перспективы и возможности использования плацентарной крови / В.И. Грищенко, О.С. Прокопюк // Мед. вести. – 1997. – Т. 4. – С. 26–27.
8. Кордовая кровь как компонент поддерживающей терапии // А.А. Цуцаева, А.В. Кудокоцева, А.В. Щеглов [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2001. – № 3. – С. 93.
9. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – К.: Вища шк., 1983. – 383 с.
10. Миллюдин Е.С. Экспериментальная модель недостаточности региональных стволовых клеток роговичного эпителия / Е.С. Миллюдин // Вестник СамГУ: Естественно-научная серия. – 2006. – № 9 (49). – С. 219–226.
11. Патент 31847А Україна МПК А01N1/02. Спосіб кріоконсервування кровотворних клітин кордової крові / А.О. Цуцаєва, В.І. Грищенко, О.В. Кудокоцева та ін. Заявл. 05.11.1998; Опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7. – С. 1–10.
12. Заготовка, кріоконсервирование и клиническое применение гемопоэтических клеток кордовой крови человека: Методические рекомендации / А.А. Цуцаева, В.И. Грищенко, О.С. Прокопюк [и др.]. – Харьков, 2000. – 18 с.
13. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / под ред. Е.А. Кост. – М.: Медицина, 1968. – 437 с.
14. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
15. Ашмарин И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. – Л.: Медицина, 1962. – С. 180.
16. Гусев Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 4. – С. 9–21.

К.М. Свідко, М.О. Бондарович, М.В. Останков, Ю.А. Дьомін, А.М. Гольцев
ВПЛИВ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ НА ПОКАЗНИКИ КРОВІ КРОЛІВ ЗА УМОВ ЛІМБАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ РОГІВКИ

Досліджували показники крові (ШОЕ, лейкоцити, еритроцити, гемоглобін) 38 кролів з експериментальною індукцією лімбальної недостатності рогівки (ЛНР) на 76 очах до і після застосування кріоконсервованої кордової крові людини (кККЛ). Результати показали, що використання кККЛ в поєднанні з антибіотикотерапією нормалізує показники крові кролів. Це свідчить про зменшення запальних процесів і відновлення імунного захисту, а відповідно про ефективність кККЛ в умовах даної патології.

Ключові слова: лімбальна недостатність рогівки, кріоконсервована кордова кров, лейкоцити, еритроцити, гемоглобін, ШОЕ.

К.М. Svidko, N.A. Bondarovich, M.V. Ostankov, Yu.A. Dyomin, A.N. Goltsev
INFLUENCE OF CRYOPRESERVED CELLS OF HUMAN CORD BLOOD ON RABBIT'S BLOOD IN LIMBAL STEM CELLS DEFICIENCY

Investigated blood parameters (ESR, leukocytes, red blood cells and hemoglobin) of 38 rabbits with experimental corneal limbal stem cells deficiency (LCD) on 76 eyes before and after application of cryopreserved cells of human cord blood (cCHCB). The results showed that using of cCHCB in conjunction with antibiotic therapy normalize blood parameters in rabbits. This indicates decrease of inflammation and restoration of immune protection, and shows an effectiveness of cCHCB in therapy of LCD.

Key words: corneal limbal stem cell deficiency, cryopreserved cells of cord blood, leukocytes, erythrocytes, hemoglobin, ESR.

Поступила 15.01.14

УДК 611.817.1:572.7:57.087:611.714/.716

А.Ю. Степаненко

Харьковский национальный медицинский университет

ЗАВИСИМОСТЬ ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ ВЕЛИЧИНЫ МОЗЖЕЧКА ОТ КРАНИОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Масса мозжечка человека зависит от величины мозгового отдела черепа, причём у мужчин в большей степени, чем у женщин. С возрастом происходит уменьшение массы мозжечка, у мужчин оно зависит от длины и ширины черепа: чем они больше, тем меньше снижается масса мозжечка; у женщин – не зависит. Линейные размеры мозжечка также уменьшаются с возрастом, но в меньшей степени, чем его масса.

Ключевые слова: человек, череп, мозжечок, индивидуальная изменчивость, возраст.

Актуальным направлением морфологических исследований является изучение индивидуальной анатомической изменчивости [1]. Необходимость подобных исследований обусловлена возросшими возможностями прижизненной диагностики состояния органов, в том числе ЦНС, с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии [2, 3].

Мозжечок является важнейшим центром равновесия и координации движений, как произвольных, так и непроизвольных, на этапах их планирования и осуществления [4]. Его величина зависит от пола, возраста, длины тела, типа телосложения, параметров черепа [5–12]. Сочетанное влияние антропометрических факторов и возраста на величину мозжечка ранее не исследовалось.

Целью данной работы было установить влияние длины и ширины мозгового черепа на величину мозжечка человека и динамику её возрастных изменений.

Материал и методы. Исследование проведено на базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы на 340 объектах – трупах людей обоего пола, умерших от причин, не связанных с патологией мозга, в возрасте 20–99 лет. В ходе судебно-медицинского вскрытия определяли краниометрические данные и проводили морфометрию мозжечка.

Длину черепа определяли от середины надпереносья (глабелла) до самой выступающей кзади точки наружной поверхности затылочной кости (опистокранион). Ширину

замеряли между двумя наиболее удалёнными от срединной плоскости точками на латеральной поверхности черепа (эурион). Вклад двух размеров в общую ёмкость черепа оценивали по величине среднего размера, который вычисляли по формуле $R = \sqrt{(d \times l)}$, где R – средний радиус черепа; d – длина; l – ширина черепа.

Морфометрию мозжечка проводили после его выделения из черепной коробки, рассечения ножек мозжечка и отделения от ствола мозга. Измеряли массу (взвешиванием на электронных весах с точностью 0,1 г) и линейные размеры. Ширину определяли между наиболее удалёнными друг от друга точками полушарий мозжечка, лежащими на поверхности верхних полулунных долек; длину – от наиболее выступающих кзади точек на поверхности нижних полулунных долек до наиболее выступающих кпереди точек на поверхности квадратных долек; высоту – от горизонтальной плоскости, проведённой через наиболее выступающие книзу точки на поверхности миндалина, до наиболее удалённой от неё точки на верхней поверхности червя мозжечка.

Полученные выборочные данные оценивали статистически.

Результаты и их обсуждение. Зависимость массы мозжечка от ширины, среднего размера и длины мозгового черепа у мужчин и женщин зрелого и старшего возраста представлена на рис. 1, а и б.

Как видно из рисунков, масса мозжечка почти линейно зависит от линейных размеров

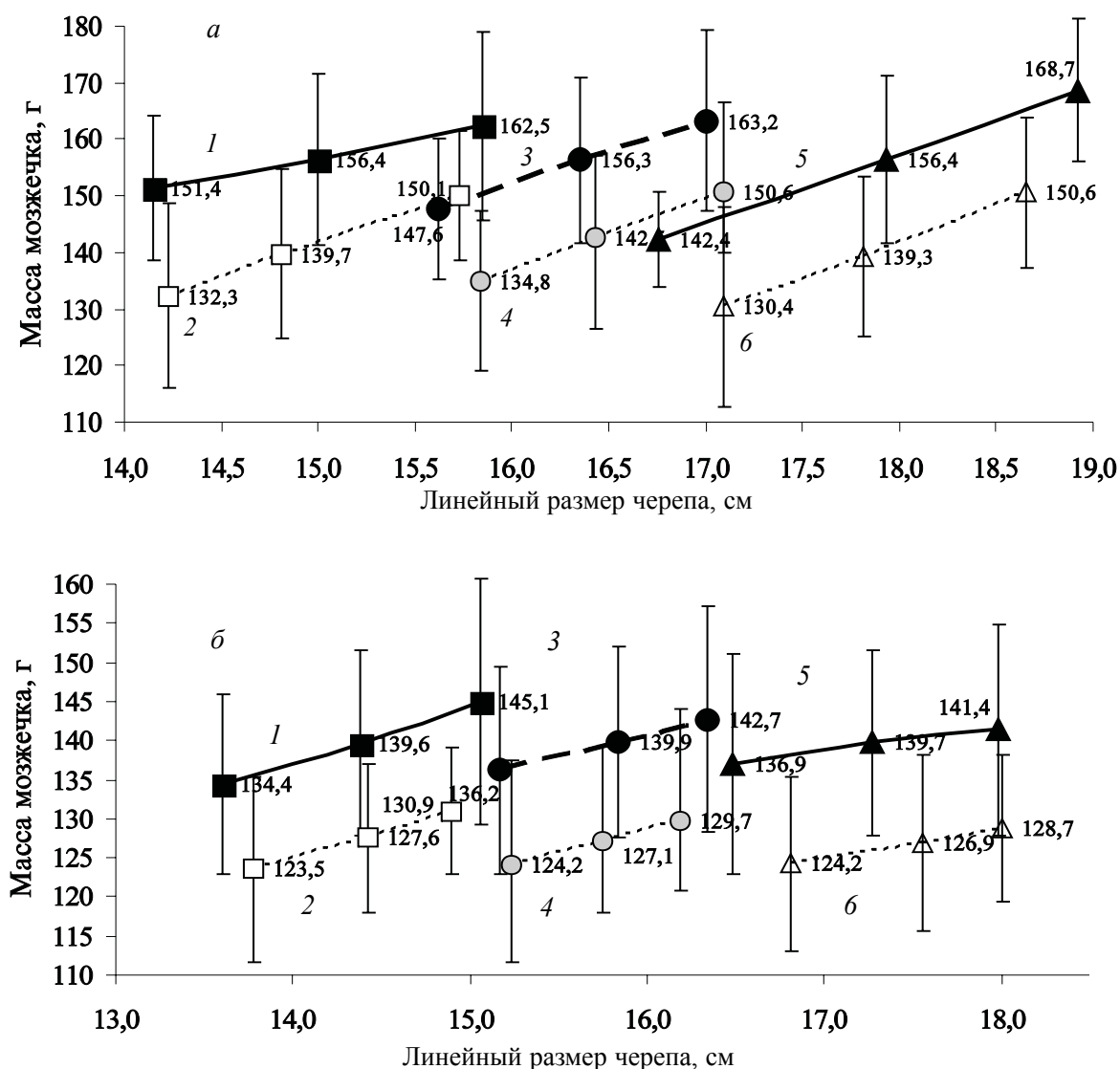


Рис. 1. Зависимость массы мозжечка от ширины (1, 2), среднего размера (3, 4) и длины (5, 6) черепа у мужчин (а) и женщин (б) зрелого (1, 3, 5) и старшего (2, 4, 6) возраста

черепа. У мужчин увеличение ширины черепа на 1 см сопровождается ростом массы мозжечка в среднем на 6,5 г в зрелом возрасте и на 11,9 г в старшем; увеличение длины соответственно на 12,2 и 12,9 г и среднего размера – на 11,3 и 12,5 г. У женщин увеличение на 1 см ширины черепа связано с ростом массы мозжечка на 7,3 г в зрелом возрасте и на 6,7 г в старшем; увеличение длины соответственно на 2,9 и 3,8 г и среднего размера – на 5,5 и 5,7 г. Следовательно, зависимость массы мозжечка от величины линейных размеров черепа у женщин выражена слабее, чем у мужчин.

Из рис. 1, а и б также отчётливо видно, что возраст влияет на данную зависимость, уменьшая массу мозжечка. У мужчин кривизна графиков и, следовательно, сама за-

висимость несколько усиливаются с возрастом.

На рис. 2–4 представлены соотношения значений массы мозжечка мужчин в трёх диапазонах: ширины, среднего размера и длины черепа, и трёх возрастных периодах: зрелом, пожилом и старческом.

Анализ представленных данных показывает, что масса мозжечка мужчин пожилого возраста составляет в среднем 91,3 %, старческого – 88,2 % от массы мозжечка мужчин зрелого возраста. При этом в группах мужчин, различающихся величиной исследуемого показателя черепа, отмечается неодинаковая возрастная динамика. Масса мозжечка в группах мужчин с малыми и средними значениями ширины, среднего размера и длины черепа уменьшается в среднем до

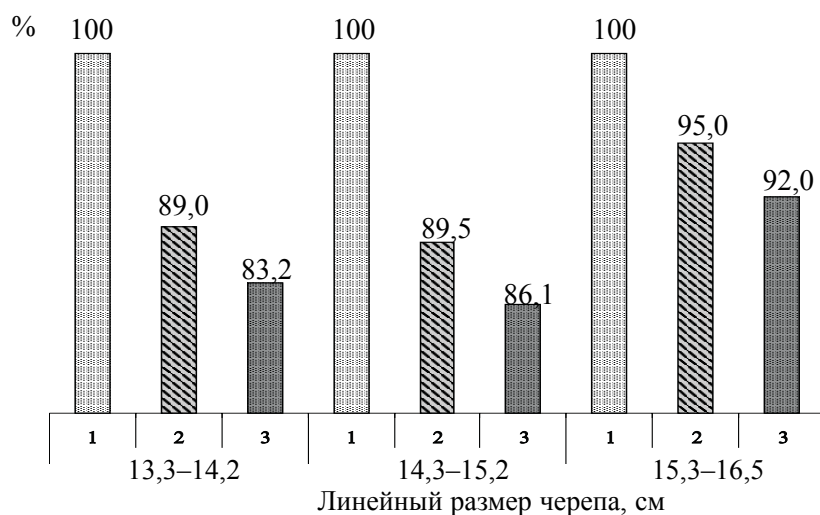


Рис. 2. Соотношение массы мозжечка мужчин зрелого (1), пожилого (2) и старческого (3) возраста в группах, различающихся диапазоном ширины черепа

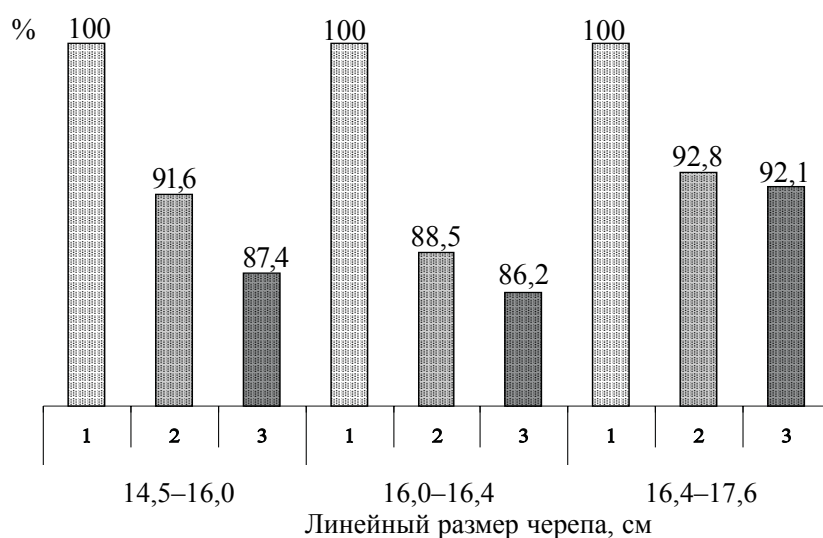


Рис. 3. Соотношение массы мозжечка мужчин зрелого (1), пожилого (2) и старческого (3) возраста в группах, различающихся диапазоном среднего размера черепа

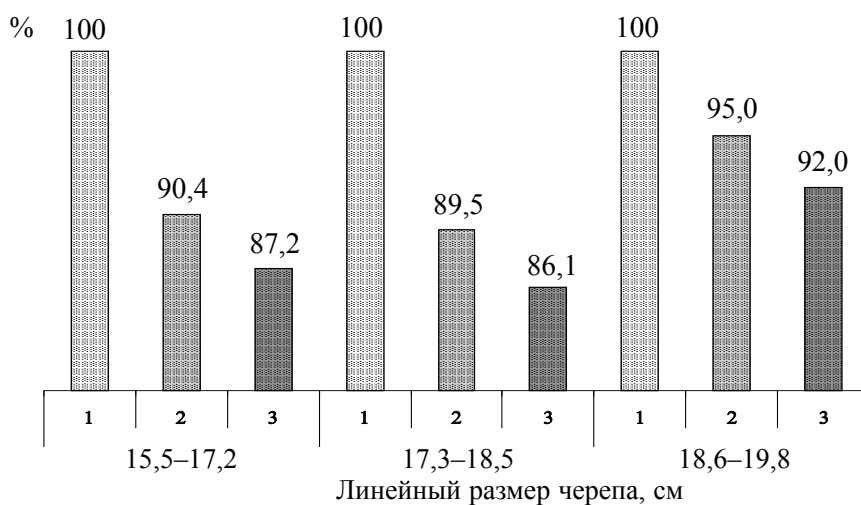


Рис. 4. Соотношение массы мозжечка мужчин зрелого (1), пожилого (2) и старческого (3) возраста в группах, различающихся диапазоном длины черепа

90 % в пожилом возрасте и до 87,0 % в старческом. Масса мозжечка в группах мужчин с большими значениями ширины, среднего размера и длины черепа уменьшается до 94,0 % в пожилом возрасте и до 91,4 % в старческом.

Таким образом, возрастное уменьшение массы мозжечка у мужчин зависит от величины черепа: чем крупнее мозговой отдел черепа, больше величина его размеров, тем меньше снижается масса мозжечка.

Масса мозжечка женщин второй возрастной группы составляет в среднем 91 % от массы мозжечка женщин первой группы. У женщин, в отличие от мужчин, возрастное уменьшение массы мозжечка происходит одинаково в разных диапазонах и, таким образом, не зависит от размеров черепа.

Вместе с массой уменьшаются и линейные размеры мозжечка. Ширина мозжечка мужчин в пожилом возрасте уменьшается до 97,6 %, в старческом – до 96,3 %, длина соответственно до 96,7 и 65,8 %, высота – до 97 и 95,6 %. У женщин показатели ширины моз-

жечка в старшей возрастной группе составляют 96,6 %, длины – 98,1 %, высоты – 94,0 %.

Выводы

1. Масса мозжечка человека зависит от величины мозгового отдела черепа, причём у мужчин данная зависимость выражена больше, чем у женщин.

2. Возрастное уменьшение массы мозжечка у мужчин зависит от длины и ширины черепа: чем они больше, тем меньше снижается масса мозжечка; у женщин не зависит.

3. Линейные размеры мозжечка также уменьшаются с возрастом, но в меньшей степени, чем его масса.

Перспективы дальнейших исследований. Анализ влияния антропометрических факторов на величину мозжечка необходим для установления закономерностей его индивидуальной изменчивости. Полученные данные могут быть использованы для диагностики заболеваний мозжечка, сопровождающихся его атрофией и дисплазией.

Список литературы

1. *Гайворонский И.В.* Индивидуальная анатомическая изменчивость: историко-методологические аспекты изучения / И.В. Гайворонский, С.Е. Байбаков // Вестник эксперим. и клин. хирургии. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 62–68.
2. *Бушенева С.Н.* Современные возможности исследования функционирования и реорганизации мозговых структур (обзор) / С.Н. Бушенева, А.С. Кадыков, М.В. Кротенкова // Неврол. журнал. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 37–41.
3. *Баев А.А.* Магнитно-резонансная томография головного мозга / А. А. Баев, О. В. Божко, В. В. Чураянц. – М. : Медицина 2000. – 128 с.
4. *Калиниченко С.Г.* Кора мозжечка / С.Г. Калиниченко, П.А. Мотавкин. – М. : Наука, 2005. – 320 с.
5. *Степаненко А.Ю.* Динамика возрастных изменений макроанатомических показателей мозжечка человека / А.Ю. Степаненко // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 47–50.
6. *Степаненко А.Ю.* Гендерные особенности макроанатомических показателей мозжечка человека / А.Ю. Степаненко // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Т. 2, вип. 2. – С. 253–256.
7. *Степаненко А.Ю.* Влияние размеров мозгового черепа на морфометрические показатели мозжечка человека / А. Ю. Степаненко // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 151–156.
8. *Степаненко А.Ю.* Морфометрические показатели мозжечка у людей с разной формой черепа (краниотипом) / А. Ю. Степаненко // Клінічна анатомія і оперативна хірургія. – 2011. – Т. 9, № 5. – С. 22–28.
9. *Степаненко А.Ю.* Влияние формы и величины мозгового черепа на линейные размеры мозжечка человека / А.Ю. Степаненко // Эксперим. і клін. медицина. – 2011. – № 1 (50). – С. 5–10.
10. *Степаненко А.Ю.* Морфометрические показатели мозжечка у людей с разным ростом / А.Ю. Степаненко // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип. 1. – С. 215–219.
11. *Степаненко А.Ю.* Морфометрические показатели мозжечка у людей с разным сомато-типом / А.Ю. Степаненко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2011. – Т. 11, вип. 3 (35). – С. 74–78.

12. Соловьев С.В. Размеры мозжечка человека по данным МР-томографии / С.В. Соловьев // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2006. – № 1. – С. 19–22.

О.Ю. Степаненко

ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІКОВОЇ ДИНАМІКИ ВЕЛИЧИННИ МОЗОЧКА ВІД КРАНІОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

Маса мозочка людини залежить від величини мозкового відділу черепа, причому у чоловіків у більшому ступені, ніж у жінок. З віком відбувається зменшення маси мозочка, у чоловіків воно залежить від довжини і ширини черепа: чим вони більше, тим менше знижується маса мозочка, а у жінок не залежить. Лінійні розміри мозочка також зменшуються з віком, але в меншій мірі, ніж його маса.

Ключові слова: людина, череп, мозочок, індивідуальна мінливість, вік.

A.Yu. Stepanenko

DEPENDENCE OF THE AGE DYNAMICS OF THE HUMAN CEREBELLUM SIZE ON THE CRANIOMETRICAL INDICATORS

A decrease of mass of the cerebellum comes with age. In men it depends on the length and width of the skull: the greater they are, the smaller the reduced mass of the cerebellum. In women it does not depend on the length and width of the skull. Linear dimensions of the cerebellum also decline with age, but less than its mass.

Key words: skull, cerebellum, individual variation, age.

Поступила 18.11.13

ТЕРАПІЯ

УДК 612.12-008.331;616.379-008.64;612.112.94.015.2

*Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, Сайєд Муджахід Аббас
Харківський національний медичний університет*

**МАРКЕРИ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ
З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ**

Обстежено 103 пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ), у 31 з яких діагностовано ЦД 2-го типу. Встановлено, що вміст прозапального цитокіну ІЛ-18 підвищується у хворих на АГ та у хворих на АГ з супутнім ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою. Достовірні взаємозв'язки між ІЛ-18 та показниками вуглеводного обміну свідчать про залучення прозапальної активації до формування глюкометаболічних порушень у хворих на АГ. У хворих на АГ спостерігається підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 порівняно з контрольною групою, що може розглядатися як протективна реакція з метою пригнічення активності прозапальних цитокінів. Пацієнти на АГ з ЦД 2-го типу характеризуються зменшеним рівнем ІЛ-10.

Ключові слова: імунозапалення, прозапальні цитокіни, інтерлейкін-18, протизапальні цитокіни, інтерлейкін-10, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу.

Останніми роками спостерігається зростання кількості пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями й коморбідною патологією. Яскравим прикладом такого сполучення є супутній перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Асоціація АГ і ЦД 2-го типу є найбільш агресивною в контексті серцево-судинної захворюваності та смертності. Метаболічні детермінанти ЦД 2-го типу потенційно здатні запускати цілий патофізіологічний каскад, що призводить до ендотеліальної дисфункції, ураження системи окислювально-антиоксидантного балансу, гемостазу, ремоделювання серця і судин, активації імунозапальних процесів [1–4].

На сучасному етапі найбільш значущими маркерами порушень процесів імунорегуляції при запальних процесах визнають цитокіни. При аналізі активності цитокінів слід враховувати, що їх вплив на проліферацію та диференціацію клітин-мішеней відбувається в певній послідовності; важливими є тривалість, концентрація і комбінація цитокінів. Оскільки всі цитокіни взаємодіють між собою, утворюючи єдину робочу мережу, то по-

слаблення або посилення продукції окремих із них, особливо тих, що володіють плейотропними властивостями, призводить до дисбалансу всієї цитокінової мережі [5–7].

Серед цитокінів виділяють велику групу інтерлейкінів (ІЛ), що отримали свою назву за здатність здійснювати внутрішні зв'язки між різноманітними видами лейкоцитів.

ІЛ-18 – прозапальний цитокін, структурно подібний до ІЛ-1, справляє сильний ефект на активацію Т-клітин. ІЛ-18 може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції або стимулювати міграцію та/або проліферацію судинних гладеньком'язових клітин, викликаючи судинні зміни, що характерні для АГ. Нещодавно виявлено зростання плазматичного рівня ІЛ-18 у пацієнтів з ЦД 2-го типу, у осіб з надмірною масою тіла і ожирінням [8, 9].

ІЛ-10 є одним із представників сімейства протизапальних цитокінів, що може розглядатися як антагоніст ряду цитокінів. В експерименті показано, що ІЛ-10 знижує запалення, ендотеліальну дисфункцію, рівень артеріального тиску при гіпертензії у щурів. Виявлено асоціацію ІЛ-10 і адипонектину при

метаболічному синдромі. З'ясовано підвищений циркулюючий рівень ІЛ-10 при ожирінні та низький рівень ІЛ-10, асоційований з метаболічним синдромом. Продемонстровано значну позитивну кореляцію між циркулюючим рівнем ІЛ-10 і тканинною чутливістю до інсуліну [8, 10, 11].

Метою дослідження було вивчення рівня про- та протизапальних цитокінів у хворих з АГ залежно від наявності у них супутнього ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи. Обстежено 103 хворих з АГ віком від 32 до 80 років, із них 59 жінок (57,3 %) і 44 чоловіки (42,7 %). Усім хворим було проведено загально-клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб (5 жінок і 5 чоловіків).

Вміст глюкози та інсуліну в плазмі крові визначали натще після 8–14-годинного нічного голодування. Концентрацію глюкози в плазмі венозної крові досліджували натще ферментативним методом з використанням стандартних наборів; концентрацію інсуліну в крові натще – з використанням набору реактивів DRG® Інсулін (EIA-2935), (DRG Instruments GmbH, Німеччина, Марбург). Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Плазматичний рівень ІЛ-18 встановлювали імуноферментним методом з використанням набору реагентів Human Interleukin 18, IL-18 ELISA Kit виробництва Wuhan EIAab Science Co., Ltd, Китай; плазматичний рівень ІЛ-10 – з використанням набору реагентів «Інтерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» виробництва «Вектор-Бест», Новосибірськ, Росія. Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Вивчення показників, що характеризують стан вуглеводного метаболізму, показало, що гіперглікемію натще встановлено у 24 хворих (23,3 %) на АГ, гіперінсулінемію – у 26 (25,2 %). У 59 хворих (57,3 %) виявлено підвищений рівень HbA1c. Інсулінорезистентність за індексом НОМА мали 35 хворих (39,8 %). Супутній ЦД 2-го типу діагностовано у 31 пацієнта з АГ (34,0 %).

Дослідження останніх років свідчать про можливість залучення імунозапальних механізмів, плазматичними біомаркерами яких є цитокіни, до патогенезу як АГ, так і ЦД 2-го типу. ІЛ-18 є регуляторним цитокіном, схожим за структурою, характером рецепції, способом проведення сигналу, прозапальними вла-

стивостями з цитокінами сімейства ІЛ-1. При вивченні взаємозв'язку між рівнем ІЛ-18 і активністю атеросклеротичного процесу отримано суперечливі результати. Так, показано, що підвищений вміст ІЛ-18 асоціювався з наявністю субклінічного атеросклерозу, визначеного за товщиною інтимамедії сонної артерії після коригування традиційних факторів ризику, СРБ та ІЛ-6. З іншого боку, було виявлено, що підвищений рівень ІЛ-18 асоціювався з товщиною інтимамедії сонної артерії при однофакторному аналізі, але без коригування традиційних факторів ризику. В дослідженні CUDAS не було виявлено взаємозв'язку між підвищеним рівнем ІЛ-18 і субклінічними проявами атеросклерозу. Крім того, при дослідженні пацієнтів з ЦД 2-го типу і каротидна товщина інтимамедії, і швидкість пульсової хвилі брахіальної артерії значно корелювали з рівнем ІЛ-18. Встановлено щільний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-18 і компонентами метаболічного синдрому при багатофакторному аналізі протягом трирічного спостереження [12–15].

У нашому дослідженні при порівнянні рівня маркерів імунозапалення у осіб контрольної групи та пацієнтів з АГ залежно від наявності у них ЦД 2-го типу визначено активацію прозапальної ланки імунної відповіді, про що свідчило достовірне зростання плазматичного рівня ІЛ-18 (рис. 1).

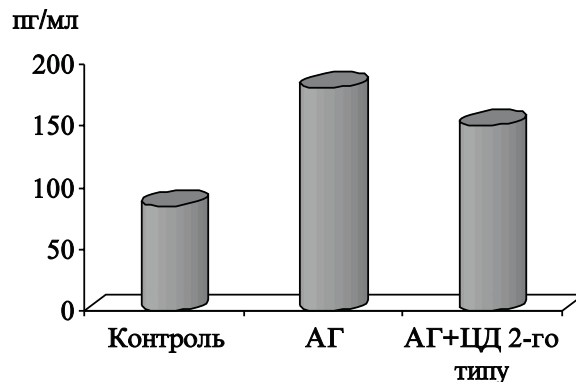


Рис. 1. Плазматичний рівень ІЛ-18 у хворих на АГ залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу та у осіб контрольної групи

Отримані нами результати узгоджуються з існуючими даними щодо щільної асоціації активності ІЛ-18 зі складовими метаболічного синдрому. В деяких дослідженнях з'ясовано взаємозв'язок між цим прозапальним цитокіном і ожирінням, інсулінорезистентністю, гіпертензією та дисліпідемією. Підвищений рівень циркулюючого ІЛ-18 мав місце

у хворих на ЦД 2-го типу, що призводило до мікроангіопатії, такої як нефропатія при ЦД 2-го типу. У двох проспективних когортах було показано, що підвищений рівень ІЛ-18 передував розвитку ЦД 2-го типу [16], що підтверджено і нашими результатами.

У двох дослідженнях було визначено ІЛ-18 у якості потенціального предиктора кардіоваскулярних подій в популяції з метаболічним синдромом. У великій когорті, що складалася із 1263 чоловіків і жінок з діагнозом ІХС, лише ІЛ-18 був незалежним предиктором серцево-судинної смертності в групі з метаболічним синдромом [14]. Було показано, що ІЛ-18 є сильним незалежним провісником кардіоваскулярних подій у 563 чоловіків похилого віку з метаболічним синдромом при синергічному ефекті ІЛ-18 і глюкози натще [17].

Подібні результати отримано і в нашому дослідженні. Так, встановлено зростання прозапальної активації у 23 хворих (31,9 %) на АГ з наявністю інсулінорезистентності, про що свідчило підвищення рівня ІЛ-18 [181 (174; 183) пг/мл] порівняно з 49 пацієнтами (68,1 %) з АГ без ознак інсулінорезистентності, рівень ІЛ-18 яких становив 178 (173; 182) пг/мл, $p < 0,05$. Підтвердженням патогенетичного значення імунозапальної активації в розвитку АГ і формуванні глюкометаболічних порушень є виявлені нами кореляційні взаємозв'язки між рівнем ІЛ-18 і масою тіла гіпертензивних пацієнтів ($r=0,45$; $p < 0,05$), рівнем ДАТ ($r=0,43$; $p < 0,05$), величиною ЧСС ($r=0,47$; $p < 0,05$), концентрацією глюкози ($r=0,27$; $p < 0,05$), інсуліну ($r=0,29$; $p < 0,05$), значенням НОМА ($r=0,32$; $p < 0,05$) у інсулінорезистентних гіпертензивних хворих.

Плазматичний рівень ІЛ-18 практично не відрізнявся у 24 хворих (33,3 %) на АГ з гіперглікемією та 48 пацієнтів (66,7 %) з нормальним рівнем глюкози натще [180 (176; 183)] і [178 (173; 187) пг/мл; $p > 0,05$]. Однак аналіз взаємозв'язків у групі пацієнтів з АГ і гіперглікемією показав наявність достовірної прямої залежності між рівнем ІЛ-18 та рівнем глюкози натще ($r=0,28$; $p < 0,05$), HbA1c ($r=0,47$; $p < 0,05$), значенням НОМА ($r=0,28$; $p < 0,05$).

Незважаючи на відсутність суттєвої та достовірної різниці між вмістом ІЛ-18 у 18 (25 %) пацієнтів з АГ і гіперінсулінемією [181 (176; 193) пг/мл] та у 54 (75 %) пацієнтів з АГ без гіперінсулінемії [179 (173; 186) пг/мл, $p > 0,05$] мали місце взаємозв'язки між вмістом

ІЛ-18 та масою тіла ($r=0,49$; $p < 0,05$), рівнем інсуліну ($r=0,44$; $p < 0,05$), величиною НОМА ($r=0,36$; $p < 0,05$).

Подібні результати було отримано в дослідженні [18], автори якого встановили достовірні взаємозв'язки між концентрацією ІЛ-18 та складовими метаболічного синдрому: АО, тригліцеридами, холестерином ліпопротеїдів високої щільності (зворотний зв'язок), глюкозою, інсуліном натще. Причому значення рівня ІЛ-18 прогресивно зростало залежно від кількості метаболічних факторів ризику.

Нами встановлено, що під час запальної реакції також спостерігається продукція протизапальних цитокінів з тенденцією модуляції запального процесу (рис. 2).

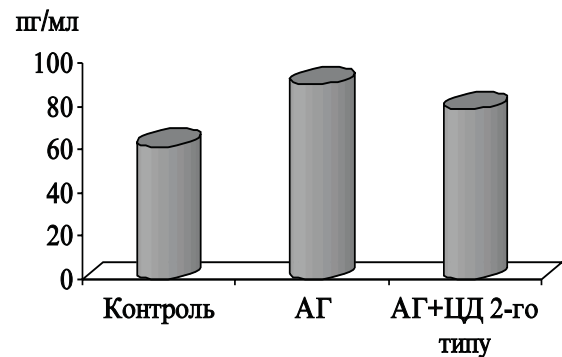


Рис. 2. Плазматичний рівень ІЛ-10 у хворих з АГ залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу та у осіб контрольної групи

Так, середній рівень ІЛ-10 зростав у хворих на АГ [90,30 (88,30; 90,80) пг/мл] порівняно з особами контрольної групи [61,50 (61,30; 62,10) пг/мл; $p < 0,05$], що може бути розцінено як протективна реакція. Можливо, зростання рівня ІЛ-10 є спробою зменшити продукцію прозапальних цитокінів, що продовжує тривати. Разом з тим, рівень цього протизапального цитокіну знижувався у хворих на АГ, що поєднана з ЦД 2-го типу [(78,54 (75,50; 80,12) пг/мл)].

Отримані нами результати підтверджують існуючі щодо асоціації низького рівня ІЛ-10 з погіршенням вуглеводного обміну та розвитком ЦД 2-го типу. Нещодавні дослідження продемонстрували взаємозв'язок між низькою концентрацією у сироватці крові ІЛ-10 і клінічними подіями: підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань. Іншими дослідниками було висунуто гіпотезу щодо впливу низької здатності до продукції ІЛ-10 на розвиток

метаболического синдрома та ЦД 2-го типу в осіб старечого віку. З метою перевірки даної гіпотези було обстежено 599 мешканців Лейдена віком 85 років і більше. В результаті виявлено пряму залежність між низькою продукцією ІЛ-10 (тобто прозапальною відповіддю, за думкою науковців) та високим рівнем у сироватці крові глюкози, HbA1c, ЦД 2-го типу та дисліпидемією [19]. У нашому дослідженні встановлено подібні дані, пацієнти на АГ з гіперглікемією мали достовірно нижчий рівень ІЛ-10 [88,50 (88,12; 90,20) пг/л], ніж гіпертензивні пацієнти з нормальним рівнем глюкози натще [90,45 (88,45; 90,85) пг/мл].

Висновки

1. Вміст прозапального цитокіну – інтерлейкіну-18 підвищується у хворих на арте-

ріальну гіпертензію та артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2-го типу порівняно з контрольною групою.

2. Достовірні взаємозв'язки між інтерлейкіном-18 і показниками вуглеводного обміну свідчать про залучення прозапальної активації до глюкометаболических порушень у хворих на артеріальну гіпертензію.

3. У хворих на артеріальну гіпертензію спостерігається підвищення вмісту протизапального цитокіну – інтерлейкіну-10 порівняно з контрольною групою, що може розглядатися як протективна реакція з метою пригнічення активності прозапальних цитокінів.

4. Хворі на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2-го типу мають зменшений рівень інтерлейкіну-10.

Список літератури

1. Амбросова Т.Н. Роль нарушенной углеводного обмена и активности провоспалительных цитокинов в развитии артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением / Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 5. – С. 61–65.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 1 (21). – С. 96–152.
3. Гопцій О.В. Активність адипоцитокінів залежно від наявності інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Гопцій, О.М. Ковальова // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 1. – С. 62–67.
4. Гіперцитокінемія та гіперлептинемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Гопцій, Т.В. Ащеулова, Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова // Журнал АМН України. – 2009. – Т.15, № 3. – С. 582–589.
5. Амбросова Т.Н. Взаимосвязи активности ФНО- α с развитием инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Ліки України. – 2009. – № 1. – С. 120–123.
6. Ащеулова Т.В. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлин- α та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлин- α у прогресуванні артеріальної гіпертензії / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С. 55–59.
7. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. – Харьков, 2007. – 226 с.
8. Интерлейкін-18 та інтерлейкін-10 залежно від глікемічного профілю хворих з артеріальною гіпертензією / О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, Х. Х. Аль Шейх Диб, Сайед Муджахид Аббас // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 1–2. – С. 83–87.
9. Ковальова О.М. Интерлейкін-18 та кардіометаболический ризик / О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, Сайед Муджахид Аббас // Журнал АМН України. – 2012. – №. – С. 74–80.
10. Интерлейкін-10 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з супутніми глюкометаболическими порушеннями / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, Т.М. Амбросова, Х.Х. Аль Шейх Диб // Імунологія та алергологія. – 2012. – № 4. – С. 49–54.
11. Ащеулова Т.В. Сигнальні молекули апоптозу та імунозапалення у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу / Т.В. Ащеулова, Х.Х. Аль Шейх Діб // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12. – Вип. 3 (39). – С. 8–12.
12. Interleukin-18 levels are not associated with subclinical carotid atherosclerosis in a community population. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS) / С.М. Chapman, В.М. McQuillan, J.P. Beilby [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 189. – P. 414–419.

13. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome / C. Espinola-Klein, H.J. Rupprecht, C. Bickel [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2008. – Vol. 15. – P. 278–284.
14. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. The Leiden 85-plus study / E. Exel, J. Gusssekloo, A.J.M. Craen [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 1088–1092.
15. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance / J. Hung, B.M. McQuillan, C.M.L. Chapman, [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 1268–1273.
16. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes / A. Nakamura, K. Shikata, M. Hiramatsu [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2890–2895.
17. Arterial stiffness is independently associated with interleukin-18 and components of the metabolic syndrome / M. Troseid, I. Seljeflot, T.W. Weiss [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 209 (2). – P. 337–339.
18. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome: synergistic effect of inflammation and hyperglycemia / M. Troseid, I. Seljeflot, E.M. Hjerkin, H. Arnesen // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 486–492.
19. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness / H. Yamagami, K. Kitagawa, T. Hoshi [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 1458–1462.

T.V. Ащеулова, О.Н. Ковалёва, Саед Муджахид Аббас

МАРКЕРЫ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Обследовано 103 пациента с артериальной гипертензией (АГ), у 31 из которых диагностирован СД 2-го типа. Установлено, что содержание провоспалительного цитокина ИЛ-18 повышается у больных АГ и АГ с сопутствующим СД 2-го типа по сравнению с контрольной группой. Достоверные взаимосвязи между ИЛ-18 и показателями углеводного обмена свидетельствуют о вовлечении провоспалительной активации в формирование глюкометаболических нарушений у больных АГ. У больных АГ наблюдается повышение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению с контрольной группой, что может рассматриваться как протективная реакция с целью подавления активности провоспалительных цитокинов. Больные АГ с СД 2-го типа характеризуются уменьшением уровня ИЛ-10.

Ключевые слова: иммуновоспаление, провоспалительные цитокины, интерлейкин-18, противовоспалительные цитокины, интерлейкин-10, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа.

T.V. Ashcheulova, O.N. Kovalyova, Sayed Mudzhaheed Abbas

MARKERS OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVATION IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS 2 TYPE

103 patients with AH were examined, in 31 patients of which (34.0 %) DM 2 type was diagnosed. It was found that proinflammatory cytokine – IL-18 levels were elevated in AH and AH with concomitant type 2 DM as compared with control group. Significant correlations between IL-18 and carbohydrates metabolism parameters suggest proinflammatory cytokines involving in glucometabolic disorders in patients with AH. It was detected elevation of anti-inflammatory cytokine – IL-10 content in AH that can be considered as protective reaction to suppress proinflammatory cytokines activity. Patients with AH with DV 2 type were characterized by IL-10 levels reducing.

Key words: immunoinflammation, proinflammatory cytokines, interleukin-18, anti-inflammatory cytokines, interleukin-10, arterial hypertension, diabetes mellitus 2 type.

Поступила 19.11.13

УДК 616.12-008.331.1-056.52:577.175.722:577.152.34]-07

Є.О. Болокадзе

Харківський національний медичний університет

СТАН СИСТЕМИ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ТА ЇХ ТКАНИННИХ ІНГІБІТОРІВ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Визначено значну роль системи матриксних металопротеїназ (ММП) і тканинного інгібітора матриксних протеїназ (ТІМП) у ремоделюванні позаклітинного матриксу у хворих з метаболічним синдромом. У хворих з наявністю метаболічного синдрому, а також артеріальної гіпертензії з метаболічними порушеннями у вигляді інсуліно-резистентності та ожиріння зниження рівня ММП-1 і підвищення рівня ТІМП-1 в плазмі крові супроводжується ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу міокарда з подальшим формуванням певного типу геометрії лівого шлуночка.

Ключові слова: метаболічний синдром, система матриксних металопротеїназ, ремоделювання міокарда, артеріальна гіпертензія

Метаболічний синдром (МС) є поліетіологічним захворюванням, в основі якого можуть лежати генетична схильність, надлишкове за калорійністю харчування, знижена фізична активність, літній вік, деякі захворювання (атеросклероз, полікістоз нирок, цироз печінки, хронічна ниркова недостатність, сепсис, травми), а також лікарські препарати. Існують дані про несприятливий вплив стероїдних препаратів на перебіг симптомів у хворих із МС. Поширеність даної патології становить близько 10–20 %, в основному серед населення старше 30 років; частіше хворіють чоловіки, у жінок частота зустрічальності МС зростає в період менопаузи [1–5]. Несприятливо впливають на тканинну утилізацію глюкози такі зовнішні фактори, як гіподинамія й надлишкове споживання жиру. Це свідчить із даних [4], де вказується на той факт, що у 25 % осіб, які ведуть малорухливий спосіб життя, виявляється інсулінорезистентність.

Останнім часом багато уваги приділяється вивченню ролі позаклітинного матриксу (ПМ) в процесах геометричної перебудови міокарда при захворюваннях серцево-судинної системи. Згідно з даними літератури, визначена важлива роль різних субстанцій в регулюванні обміну компонентів позаклітинного простору. Загальні висновки щодо системи матриксних металопротеїназ (ММП) в основному базуються на результатах експе-

риментальних досліджень на тваринах або культивованих тканинах людини, однак механізми впливу цих ендопептидаз на серце і досі залишаються нез'ясованими [6–10].

Матеріал і методи. Обстежено 76 хворих з МС і 24 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), поєднаною з ожирінням і інсуліно-резистентністю. Контрольну групу склали 20 практично здорових добровольців. Усім обстеженим хворим проведено УЗД серця з розрахунком параметрів гемодинаміки та дослідження системи ММП-1 і тканинного інгібітора матриксних протеїназ (ТІМП-1).

Результати та їх обговорення. Порівняльний аналіз рівнів проММП-1 та ТІМП-1 у хворих з МС і осіб контрольної групи показав, що у загальній групі хворих з МС середні рівні цих показників перебільшували аналогічні показники в групі контролю: $(3,49 \pm 0,16)$ і $(397,0 \pm 3,02)$ нг/мл та $(1,49 \pm 0,63)$ і $(364,6 \pm 4,1)$ нг/мл відповідно; $p < 0,05$ в обох випадках).

Для вивчення взаємозв'язків артеріального тиску (АТ), пульсового АТ (ПАТ) та середнього АТ ($АТ_{cp}$) з середнім рівнем проММП-1 та ТІМП-1 порівнювали зазначені показники в групах хворих з 4- та 3-компонентним МС (табл. 1).

Як видно із даних табл. 1, у хворих з МС усі показники АТ мали достовірні розбіжності з аналогічними показниками контрольної групи. У хворих з 4-компонентним МС спо-

© Є.О. Болокадзе, 2014

Таблиця 1. Порівняльний аналіз активності проММП-1 та ТІМП-1 у хворих з МС і осіб контрольної групи (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі з МС	
		4-компонентним (n=36)	3-компонентним (n=40)
САТ, мм рт. ст.	117,5±2,9	173,7±3,6 [^]	166,7±3,2 [^]
ДАТ, мм рт. ст.	76,5±1,3	102,1±2,6 [^]	100,8±1,9 [^]
ПАТ, мм рт. ст.	48,2±3,2	72,3±3,3 [^]	65,9±2,1*
АТ _{ср} , мм рт. ст.	75,5±1,5	137,5±7,6 [^]	134,5±6,8 [^]
проММП-1, нг/мл	1,49±0,63	4,15±0,26* [#]	3,13±0,19*
ТІМП-1, нг/мл	364,60±4,10	406,20±5,50*	392,70±3,47*

Примітка. * p<0,05 та [^]p<0,001 – розбіжності з контрольною групою статистично достовірні; [#]p<0,05 – розбіжності між групами хворих статистично достовірні.

стерігалися достовірно збільшені значення проММП-1 не тільки в порівнянні з групою контролю, а і в порівнянні з хворими з 3-компонентним МС. Показник ТІМП-1 у цій групі мав достовірні відмінності лише з показником контрольної групи. У хворих з 3-компонентним МС середні значення проММП-1 і ТІМП-1 також перебільшували аналогічні значення контрольної групи (p<0,05).

Аналогічні результати отримані у хворих на АГ з метаболічними порушеннями (табл. 2). Так, рівень проММП-1 в групах хворих був достовірно вищим за контрольне

розвитку патологічних процесів у міокарді у вигляді його ремоделювання з подальшою дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). У зв'язку з цим проаналізовано рівні проММП-1 і ТІМП-1 в залежності від типу ремоделювання ЛШ (табл. 3).

Як видно із даних табл. 3, в усіх групах хворих спостерігалось достовірно збільшення систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), що обумовлено наявністю АГ у всіх хворих з МС.

Аналіз кожного типу ремоделювання міокарда показав, що у хворих з нормальною

Таблиця 2. Порівняльний аналіз активності проММП-1 та ТІМП-1 у хворих на АГ в комінації з інсулінорезистентністю (ІР) та ожирінням і осіб контрольної групи (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Група хворих з АГ+ІР (n=12)	Група хворих з АГ+Ож (n=12)
САТ, мм рт. ст.	117,50±2,90	162,80±9,07	159,20±8,07
ДАТ, мм рт. ст.	76,50±1,30	92,14±6,80	97,90±3,40
ПАТ, мм рт. ст.	48,20±3,20	70,70±5,23	61,20±7,06
АТ _{ср} , мм рт. ст.	75,50±1,50	119,10±7,60	115,80±6,80
проММП-1, нг/мл	1,49±0,63	2,95±0,78*	3,43±0,34*
ТІМП-1, нг/мл	364,60±4,10	389,30±2,80*	391,70±4,60*

Примітка. * p<0,05.

значення. У хворих з АГ+ІР він становив (2,95±0,78) нг/мл, а у хворих на АГ з ожирінням – (3,43±0,34) нг/мл. Між собою ці показники статистично не різнилися, але існували достовірні відмінності між середніми значеннями проММП-1 у хворих на АГ з інсулінорезистентністю та 4-компонентним МС. Показники ТІМП-1 у хворих на АГ з інсулінорезистентністю та на АГ з ожирінням достовірно перебільшували контрольні значення.

Результати проведених експериментальних досліджень вказують, що зниження рівня активності ММП-1 і підвищення рівня активності ТІМП-1 в плазмі крові сприяють

геометрією ЛШ (НГЛШ) середні показники маси міокарда ЛШ (ММЛШ) та індексу ММЛШ (іММЛШ), хоча і не перебільшували нормативних величин (по А. Ganaou), але були статистично більшими за аналогічні показники в групі контролю. Група хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ (КРЛШ) характеризувалась, нарівні зі збільшенням середніх показників ММЛШ та іММЛШ, також збільшеними середніми значеннями відносної товщини задньої стінки ЛШ (ВТЗСЛШ), відносної товщини міжшлуночкової перегородки (ВТМШП) та відносної товщини стінки ЛШ (ВТСЛШ). Найбільш яскраві результати спостерігались у хворих із

Таблиця 3. Рівень проММП-1, ТІМП-1, гемодинамічні показники та ехокардіографічні параметри ЛШ у хворих з метаболічними порушеннями в залежності від типу ремоделювання міокарда (M±m)

Показник	НГЛШ (n=27)	КРЛШ (n=25)	КГЛШ (n=13)	ЕГЛШ (n=11)	Контроль (n=20)
САТ, мм рт. ст	169,10±4,40 [^]	166,10±3,30 [^]	181,20±5,15 [^]	167,50±4,15 [^]	117,50±2,90
ДАТ, мм рт. ст.	102,10±2,50 [^]	100,90±2,80 [^]	101,20±2,21 [^]	105,70±5,70 [^]	76,50±1,30
Тривалість АГ, років	11,02±1,07	12,02±1,50	13,50±2,37	13,10±2,88	–
ПАТ, мм рт. ст.	67,20±2,90	65,20±2,70	80,60±4,01 [^]	62,50±4,92	48,20±3,20
ЗПСО	2,91±0,18	3,07±0,17	3,60±0,32*	2,27±0,10	2,71±0,20
ПЗПСО	5,51±0,34	5,71±0,36	7,59±1,12*	4,43±0,06	4,91±0,30
ФВ, %	62,80±1,15	65,1±1,03	62,90±2,05	56,10±2,20*	64,50±0,98
ММЛШ, г	161,60±3,56*	164,3±3,25*	199,80±6,56 [^]	224,8±10,6 [^]	122,60±4,60
іММЛШ, г/м ²	85,00±1,80*	87,8±1,9*	106,90±4,46 [^]	114,6±2,42 [^]	77,02±2,70
ВТЗСЛШ	0,41±0,003	0,48±0,006*	0,49±0,17*	0,38±0,01	0,38±0,006
ВТМШП	0,41±0,003	0,49±0,005*	0,51±0,02*	0,39±0,01	0,39±0,006
ВТСЛШ	0,40±0,003	0,49±0,006*	0,50±0,02*	0,38±0,02	0,39±0,011
проММП-1, нг/мл	2,43±0,15	3,31±0,10 [#]	5,33±0,29 [^]	8,14±0,14 [^]	1,49±0,63
ТІМП-1, нг/мл	373,03±3,35	405,40±2,67 [#]	427,0±5,41 [^]	453,02±9,40 [^]	364,40±4,10

Примітка. * p<0,05, # p<0,01 та ^ p<0,001 – розбіжності з контрольною групою статистично достовірні.

гіпертрофічними типами ремоделювання міокарда ЛШ. Так, в групі з концентричною гіпертрофією ЛШ (КГЛШ), в порівнянні з групою контролю, спостерігалися достовірне збільшення пульсового АТ (ПАТ), загального периферичного судинного опору (ЗПСО) та питомого загального периферичного судинного опору (ПЗПСО), а також ММЛШ, іММЛШ та ВТЗСЛШ, ВТМШП і ВТСЛШ. Група хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (ЕГЛШ) характеризувалась максимальними показниками ММЛШ та іММЛШ на фоні нормальних відносних величин товщини стінок ЛШ і зменшення фракції викиду (ФВ).

Плазмовий рівень проММП-1 і ТІМП-1 в усіх групах перебільшував аналогічні показники групи контролю та мав тенденцію до збільшення паралельно зі збільшенням ММЛШ. Так, у хворих з НГЛШ, хоча і не було статистично достовірних розбіжностей з аналогічними показниками контролю, та середні показники були дещо більшими. В групі хворих з КРЛШ відмінності рівнів проММП-1 та ТІМП-1 набувають статистичну достовірність з групою контролю (p<0,01). Та більш показові результати отримані в групах хворих з гіпертрофічними типами ремоделювання міокарда. Так, середні значення рівнів проММП-1 та ТІМП-1 в групах з КГЛШ і ЕГЛШ були максимальними.

З метою подальшого вивчення ролі системи ММП-1/ТІМП-1 в міокарді проаналізували

такі структурно-функціональні характеристики ЛШ, як кінцеві систолічний та діастолічний розміри та об'єми, а також ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ), хвилинний об'єм (ХО), серцевий індекс (СІ), в залежності від певного типу ремоделювання серцевого м'яза (табл. 4).

Не виявлено достовірних відмінностей між показниками в групі контролю та групі хворих з НГЛШ. У хворих з КРЛШ спостерігалась тенденція до зменшення усіх розмірів і об'ємів ЛШ (КДР, КСР, КДО та КСО) в порівнянні з показниками контрольної групи. Для хворих з ЕГЛШ була характерною зворотна ситуація – переважно збільшені показники розмірів і об'ємів, а також їх індексованих значень (іКДР, іКДО, іКСР, іКСО) та достовірно підвищені УО та УІ в порівнянні з контролем. Група хворих з КГЛШ займала проміжне положення між максимально збільшеними та зменшеними середніми значеннями в групах з КРЛШ та ЕГЛШ і мала достовірні відмінності з групою контролю лише у випадку іКДР.

Висновки

Отримані загальні характеристики кожного типу ремоделювання міокарда ЛШ співпадають з більшістю експериментальних даних попередніх досліджень, які віддають перевагу теорії клітинної трансформації в процесі структурно-геометричної перебудови

Таблиця 4. Ехокардіографічні параметри ЛШ у хворих з МС в залежності від типу ремоделювання міокарда ($M \pm m$)

Показники	НГЛШ (n=27)	КРЛШ (n=25)	КГЛШ (n=13)	ЕГЛШ (n=11)	Контроль (n=20)
УО, мл	81,10±2,70	71,20±2,49	72,10±4,97	102,00±8,9 [^]	69,70±2,13
УІ, мл/м ²	42,90±1,57	39,30±1,50	39,10±3,07	51,40±2,27 [#]	37,90±1,60
ХО, л/хв	6,52±0,28	5,80±0,22	6,34±0,50	7,41±0,27	6,43±0,54
СІ, л/м ²	3,45±0,15	3,19±0,15	3,44±0,31	3,78±0,09	3,14±0,19
КДР, см	5,19±0,05	4,75±0,06 [*]	4,86±0,13	6,01±0,32 [*]	5,15±0,08
КДО, мл	130,10±3,01	105,90±3,15	112,70±6,95	186,10±24,70 [*]	127,70±4,54
КСР, см	3,36±0,06	2,97±0,05	3,13±0,11	4,21±0,37	3,32±0,06
КСО, мл	46,60±2,1	34,60±1,66 [^]	40,30±3,59	82,2±16,1	45,40±2,29
іКДР, см/м ²	2,76±0,03	2,56±0,04 [*]	2,58±0,1 [*]	2,98±0,08 [*]	2,73±0,04
іКДО, мл/л ²	70,30±2,25	57,06±1,57	59,50±3,85	92,08±7,9 [^]	70,30±4,05
іКСР, см/м ²	1,78±0,03	1,60±0,03 [*]	1,66±0,09	2,13±0,06 [^]	1,76±0,03
іКСО, мл/м ²	26,40±1,32	20,30±1,55	21,50±2,24	40,10±5,04 [^]	26,30±1,8
іВМН, кПа/мм	52,30±2,17	44,40±1,2	47,50±1,54	58,24±3,18 [^]	47,80±3,3

Примітка. * $p < 0,05$, # $p < 0,01$, ^ $p < 0,001$ – розбіжності з контрольною групою статистично достовірні.

ЛШ. У хворих з наявністю МС, а також АГ з метаболічними порушеннями у вигляді інсулінорезистентності та ожиріння зниження рівня ММП-1 і підвищення рівня ТІМП-1 в плазмі крові супроводжуються ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу міокарда з подальшим формуванням певного типу геометрії ЛШ. У свою чергу, спрямованість змін дистанційних маркерів фіб-

розу залежить від кількості та комбінацій ознак МС. У осіб з 4-компонентним МС частіше відмічалися гіпертрофічні типи (КГЛШ – 25 % та ЕГЛШ – 25 %) ремоделювання ЛШ у порівнянні з хворими з 3-компонентним МС (КГЛШ – 10 % та ЕГЛШ – 5 %). Встановлено чіткий позитивний взаємозв'язок між рівнями проММП-1, ТІМП-1 та показниками ММЛШ та іММЛШ.

Список літератури

1. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому / О.І. Мітченко // Нова медицина. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
2. Мартынов А.И. Метаболический синдром: теоретические и практические аспекты / А.И. Мартынов, В.С. Зодионченко // Кардиология. – 2000. – № 8. – С. 77–80.
3. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases / F.S. Facchini, N. Hua, F. Abbasi, G.M. Reaven // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 3574–3578.
4. Reaven G.M. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease / G.M. Reaven // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 286–288.
5. Мітченко О.І. Менопаузальний метаболічний синдром / О.І. Мітченко // Нова медицина. – 2005. – № 4. – С. 18–23.
6. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications / K.J. Mather, A.E. Hunt, H.O. Steinberg [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 54–64.
7. Spinalle F.G. Matrix metalloproteinase inhibition during developing congestive heart failure in pigs, effects on left ventricular geometry and function / F.G. Spinalle // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 364–376.
8. Defects in matrix metalloproteinase inhibitory stoichiometry and selective MMP induction in patients with nonischemic or ischemic dilated cardiomyopathy / M.L. Coker, J.L. Zellner, A.J. Crumbley, F.G. Spinalle // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 878. – P. 559–562.
9. Петрова Т.В. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертензии, гиперинсулинемии и нарушении толерантности к глюкозе / Т.В. Петрова, Р.И. Стрюк, И.П. Бобровицкий // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 30–33.

10. Despres J.P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? / J.P. Despres // Int. J. Obes. – 2003. – Vol. 27. – P. 22–24.

Е.А. Болокадзе

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Определена значительная роль системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевого ингибитора матриксных протеиназ (ТИМП) в ремоделировании внеклеточного матрикса у больных с метаболическим синдромом. У больных с наличием метаболического синдрома, а также АГ с метаболическими нарушениями в виде инсулинорезистентности и ожирения снижение уровня ММП-1 и повышение уровня ТИМП-1 в плазме крови сопровождаются ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса миокарда с последующим формированием определённого типа геометрии левого желудочка.

Ключевые слова: метаболический синдром, система матриксных металлопротеиназ, ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия.

Е.О. Bolokadze

STATE OF THE SYSTEM OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND TISSUE INHIBITORS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

It was identified a significant role in the system of matrix metalloproteinases (MMP) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP) in the remodelling of extracellular of matrix in patients with metabolic syndrome. In patients with the presence of MS, as well as arterial hypertension, obesity and insulinresistance decrease in the level of MMP-1 and increase TIMP-1 in plasma is accompanied by heart remodelling with subsequent formation of a certain type geometry of the left ventricle

Key words: metabolic syndrome, matrix metalloproteinases, remodelling of myocardium, arterial hypertension.

Поступила 12.12.13

УДК 616.12-005.4:616.24-003.6-057-074-092:612.451

В.А. Капустник, В.М. Братусь

Харківський національний медичний університет, м. Харків

АКТИВНІСТЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ДИНАМІЦІ ПРОГРЕСУВАННЯ СИЛІКОЗУ

Вивчено стан симпатоадреналової системи у хворих на силікоз у сполученні з ішемічною хворобою серця шляхом визначення в сечі вмісту катехоламінів та їх попередника діоксифенілаланіну. У хворих незалежно від стадії клінічного перебігу та наявності патології серцево-судинної системи виявлено статистично значуще збільшення порівняно з контролем екскреції діоксифенілаланіну, дофаміну, норадреналіну, адреналіну. Встановлені зміни можна розглядати як компенсаторно-приспосувальну реакцію нейроендокринної системи організму обстежених хворих і враховувати при обґрунтуванні терапевтичних заходів.

Ключові слова: силікоз, ішемічна хвороба серця, діоксифенілаланін, дофамін, норадреналін, адреналін.

Силікоз займає одне з провідних місць серед професійних захворювань бронхолегеневої системи пилової етіології, маючи неухильну тенденцію до зростання [1, 2]. Незважаючи на певні успіхи у вивченні патогенезу силікозу, все ще залишається багато нез'ясованих питань, особливо тих, що стосуються поєднання даного захворювання з іншими. Одним з найменш вирішених питань є поєднання силікозу з ішемічною хворобою серця (ІХС). На сьогодні доведено роль екзогенних і ендогенних факторів ризику в розвитку силікозу та ІХС, у тому числі й техногенного характеру, встановлено загальну поширеність цих захворювань у різних регіонах України, особливо серед робітників машинобудівних підприємств [3, 4]. Зростання частоти хронічних хвороб та їх поєднання з іншими викликають певні труднощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування цієї категорії хворих.

Відсутність полісистемного підходу в розкритті патогенезу силікозу з ІХС, а саме різних ланок забезпечення гомеостазу і внутрішньоклітинного метаболізму в кореляції з клінічними проявами свідчить про необхідність вивчення й уточнення багатьох аспектів даної проблеми з урахуванням цілісності організму, його багаторівневої системи регуляції та пріоритетності формування мета-

болічних порушень. Важлива роль у нейрогуморальному комплексі гомеостазу та формуванні адаптаційних процесів належить симпатоадреналовій системі (САС). На основі клініко-фізіологічних досліджень виявлено, що розвиток багатьох патологічних процесів організму пов'язаний з порушенням її тону [5]. Одним із адекватних методів оцінки активності САС є дослідження екскреції катехоламінів з сечею. Незважаючи на те, що вільні катехоламіни, що виявляються в сечі, складають 4–5 % від кількості, яка піддається метаболізму в організмі, зміна їх вмісту відображає загальні напрямки зсувів у гормональному і медіаторному ланцюгах САС. Відомо, що адреналін сечі має переважно надниркове походження, а норадреналін в основному виділяється закінченнями симпатичних нервів. Слід відзначити, що дофамін виявляється не тільки у місцях, де відбувається синтез адреналіну і норадреналіну, але й незалежно від них його знаходять в різних органах – печінці, легенях, кишечнику. Це вказує на те, що дофамін має самостійне значення як біологічно активна речовина, що регулює в організмі трофічні процеси на клітинному рівні. У наднирниках дофамін складає усього 2 % від усіх катехоламінів, у нервовій тканині – приблизно 50 %, а в легенях, тонкому кишечнику, печінці – понад 90 % [6].

© В.А. Капустник, В.М. Братусь, 2014

Метою дослідження було вивчення активності САС у хворих на силікоз, поєднаний з ІХС, шляхом визначення рівня екскреції з сечею катехоламінів та їх попередника діоксифенілаланіну.

Матеріал і методи. Обстежений 141 хворий з підтвердженим діагнозом силікоз, які знаходились на лікуванні в клініці НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. Основну групу склали 64 хворих на силікоз з ІХС, яку поділили на підгрупи в залежності від стадії клінічного перебігу силікозу: 42 пацієнти з силікозом І стадії, 22 – ІІ стадії. Групу порівняння склали 77 хворих на силікоз без ІХС, яку теж поділили на підгрупи: 56 пацієнтів з І стадією, 21 – з ІІ стадією. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, які не мали контакту з промисловими факторами виробництва, зокрема з вдиханням кварцвмісного пилу, достовірно не відрізнялися за статтю і віком від пацієнтів основної групи. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації з прав людини (1975) з доповненнями Конвенції Ради Європи «Про права людини у біомедицині» (1996), законів України (вимог і норм ІСН GCP (2008), положень GLP (2002).

Вміст діоксифенілаланіну (ДОФА), дофаміну, адреналіну, норадреналіну в сечі визначали методом хроматографічного аналізу

згідно [7]. Адсорбування проводили на колонці з Al_2O_3 (рН 8,2-8,5), елюцію здійснювали 0,25 н CH_3COOH і 1 н HCl . Кількісний вміст оцінювали флуориметрично на спектрофлуориметрі MPF-4A фірми «Хітачі» (Японія) для адреналіну, норадреналіну та ДОФА при 365-535 нм, дофаміну – при 365–436 нм. Отримані дані статистично обробили з використанням критерію Манна–Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У хворих на силікоз з різною стадією клінічного перебігу при наявності та відсутності ІХС виявлено порушення екскреції з сечею катехоламінів (табл. 1). Так, вміст їх попередника ДОФА статистично значуще ($p < 0,001$) підвищувався порівняно з контролем у всіх підгрупах пацієнтів, крім пацієнтів з силікозом І стадії в групі порівняння ($p = 0,057$). Рівень ДОФА при силікозі І стадії в основній групі та групі порівняння практично знаходився в межах фізіологічної норми. Найбільш виразним (майже у 8 разів) підвищення ДОФА було характерним для хворих на силікоз ІІ стадії в поєднанні з ІХС, залишаючись при цьому збільшеним ($p < 0,001$) й порівняно з хворими на силікоз ІІ стадії (у 2,6 раза) та хворими на силікоз І стадії в поєднанні з ІХС (майже в 4 рази). Достовірно значуща ($p < 0,001$) різниця

Таблиця 1. Вміст катехоламінів і їх попередника діоксифенілаланіну в сечі хворих на силікоз у залежності від стадії клінічного перебігу та наявності ІХС, мкг/добу, Ме [25 %; 75 %]

Показник	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=77)		Контрольна група (n=30)
	I стадія (n=42)	II стадія (n=22)	I стадія (n=56)	II стадія (n=21)	
Дофа	110,35 [79,6; 134,2] $p < 0,001^{**}$	435,50 [402,3; 466,9] $p < 0,001^{***\#\#}$	81,35 [64,4; 91,9] $p = 0,057^*$	165,0 [139,7; 180,8] $p < 0,001^{**}$	54,60 [38,3; 65,6]
Дофамін	177,4 [156,5; 241,3] $p < 0,001^{**}$	669,4 [610,3; 714,2] $p < 0,001^{**}$ $p = 0,072^{\#\#}$	352,3 [273,8; 394,4] $p < 0,001^*$	571,0 [505,4; 703,0] $*p < 0,001^{**}$	280,1 [189,8; 342,9]
Норадреналін	113,3 [86,3; 156,4] $p < 0,001^*$ $p = 0,021^{\#}$	224,5 [200,8; 280,3] $*p < 0,001^{***\#\#}$	94,4 [71,6; 121,8] $p < 0,001^*$	118,3 [102,8; 152,1] $p < 0,001$ $p = 0,0018^{**}$	50,4 [20,8; 60,8]
Адреналін	31,8 [22,8; 45,2] $p < 0,001^{**}$	29,4 [18,4; 42,2] $p < 0,001^{***\#\#}$ $p = 0,184^{**}$	19,2 [12,4; 22,7] $p < 0,001^*$	16,0 [12,1; 21,8] $p < 0,001$ $p = 0,277^{**}$	4,4 [2,9; 5,3]

Примітка. * порівняно з контролем; ** порівняно з І стадією силікозу в межах основної групи або групи порівняння; # порівняно з І стадією силікозу в групі порівняння; ## порівняно з ІІ стадією силікозу в групі порівняння.

Тут і в табл. 2.

виявлена також при порівнянні вмісту ДОФА у хворих на силікоз I стадії та хворих на силікоз II стадії як в основній групі, так і в групі порівняння.

В основній групі пацієнтів визначалася різноспрямована динаміка змін вмісту дофаміну в сечі. Так, у випадку силікозу I стадії з ІХС рівень дофаміну в загальній статистичній картині достовірно значуще знижувався ($p < 0,001$) порівняно з контролем, але знаходився в межах фізіологічної норми (112–450 мкг/добу). При силікозі II стадії з ІХС відмічалось суттєве збільшення екскреції дофаміну порівняно з контролем (у 2,4 рази) та силікозом I стадії з ІХС (у 3,8 раза). Порівняння вмісту дофаміну в підгрупах пацієнтів з силікозом II стадії при наявності та відсутності ІХС статистично значущих відмінностей не виявило ($p = 0,072$). У пацієнтів з силікозом I стадії в групі порівняння в загальному випадку визначалася порівняно з контролем тенденція до його підвищеної екскреції з сечею ($p < 0,001$), але вміст знаходився в межах фізіологічної норми. При цьому у хворих на силікоз II стадії спостерігалось збільшення ($p < 0,001$) рівня дофаміну майже в 2 рази порівняно з контролем, залишаючись статистично значуще ($p < 0,001$) підвищеним на 62 %, та порівняно з силікозом I стадії. Оскільки рівень дофаміну є показником резервних можливостей САС, можна передбачати, що збільшення його синтезу є вагомим фактором активізації синтезу катехоламінів.

В основній групі пацієнтів визначалася виразна тенденція до зростання рівня норадреналіну в сечі. Так, у підгрупі хворих з силікозом I стадії, сполученим з ІХС, спостерігалось збільшення на 125 % рівня норадреналіну порівняно з контролем ($p < 0,001$) та лише на 20 % порівняно з силікозом цієї ж стадії, але у відсутності ІХС ($p = 0,021$). У випадку силікозу II стадії з ІХС екскреція норадреналіну зазнавала суттєвого збільшення ($p < 0,001$): порівняно з контролем майже в 4,5 раза, з силікозом II стадії у відсутності ІХС та I стадії при наявності ІХС – майже в 2 рази. У групі порівняння при силікозі I стадії вміст норадреналіну знаходився в межах фізіологічної норми, але в загальній статистичній картині він незначно, але достовірно значуще ($p < 0,001$) збільшувався порівняно з контролем. При силікозі II стадії у відсутності ІХС екскреція норадреналіну дещо збільшувалася порівняно з контролем ($p < 0,001$) і силікозом I стадії ($p = 0,002$).

Рівень адреналіну в сечі хворих усіх підгруп підвищувався ($p < 0,001$) порівняно з контролем: при силікозі I і II стадії та при наявності ІХС у середньому в 7 разів, у відсутності ІХС в 4 рази. Порівняння рівня цього показника при силікозі I і II стадії та наявності і відсутності ІХС між собою статистично значущих відмінностей не виявило ($p = 0,184$ і $p = 0,277$ відповідно). Але слід відзначити, що у пацієнтів з силікозом I стадії в сполученні з ІХС вміст адреналіну був збільшеним ($p < 0,001$) у середньому на 66 % порівняно з силікозом цієї стадії клінічного перебігу, але у відсутності сполученої патології. Аналогічно визначено статистично достовірну різницю показників вмісту адреналіну у хворих на силікоз II стадії у відсутності та наявності ІХС ($p < 0,001$). Рівень адреналіну в сечі значною мірою характеризує стан мозкової речовини наднирників. З суттєвим підвищенням секреції адреналіну у хворих на силікоз I стадії з ІХС, порівняно з іншими підгрупами, можливо, пов'язане зменшення виведення з сечею його попередника дофаміну.

У цілому аналіз результатів свідчить про хвилеподібні зміни вмісту катехоламінів та їх попередника ДОФА в сечі, але в усіх досліджуваних підгрупах вони відображують стан активації САС. Щоб детальніше охарактеризувати напрямок змін її активності, доцільним вважали розрахувати для кожної з підгруп хворих співвідношення: норадреналін/дофамін, адреналін/дофамін, дофамін/ДОФА (табл. 2).

При силікозі I стадії у відсутності ІХС спостерігалось статистично значуще збільшення співвідношень норадреналін/дофамін ($p < 0,001$) і адреналін/норадреналін ($p = 0,0124$) в середньому на 86 % порівняно з контролем, що свідчить про зростання функціональної активності САС. При цьому співвідношення дофамін/ДОФА характеризувалося деяким падінням на 21 %, але воно було статистично недостовірним ($p = 0,127$). У разі наявності при цій стадії силікозу ІХС динаміка змін була аналогічною, але більш суттєво виразною: зростання співвідношення норадреналін/дофамін складало 330 % порівняно з контролем і 130 % порівняно з силікозом I стадії; зростання адреналін/норадреналін – відповідно 198 і 61 %; падіння дофамін/ДОФА – відповідно 65 і 56 %. Останнє свідчить про підвищення обміну ДОФА для стимуляції біосинтезу катехоламінів.

Таблиця 2. Співвідношення між вмістом катехоламінів і їх попередника діоксифеніланіну в сечі хворих на силікоз у залежності від стадії клінічного перебігу та наявності ІХС, ум. од., Ме [25 %; 75 %]

Показник	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=77)		Контрольна група (n=30)
	I стадія (n=42)	II стадія (n=22)	I стадія (n=56)	II стадія (n=21)	
НА/ДА	0,662 [0,409; 0,851] p<0,001*#	0,334 [0,280; 0,424] p<0,001*###	0,288 [0,210; 0,373] *p<0,001	0,220 [0,175; 0,275] p=0,048* p=0,018**	0,154 [0,080; 0,241]
A/HA	0,304 [0,207; 0,397] p<0,001*# p<0,001	0,139 [0,067; 0,180] p=0,824* p<0,001** p=0,789##	0,189 [0,117; 0,245] p=0,0124*	0,120 [0,093; 0,195] p=0,804* p=0,008**	0,102 [0,054; 0,224]
ДА/ДОФА	1,859 [1,383; 2,266] p<0,001*#	1,478 [1,304; 1,698] p<0,001*### p=0,043**	4,260 [3,564; 5,038] p=0,127*	3,807 [3,158; 4,449] p=0,038* p=0,073**	5,368 [3,100; 7,982]

При силікозі II стадії у відсутності ІХС теж відзначалося підвищення активності САС порівняно з контролем, але порівняно з силікозом I стадії воно було менш виразним. Так, зростання співвідношення норадреналін/дофамін складало 43 % порівняно з контролем (p=0,048), зменшення порівняно з силікозом I стадії – 24 % (p=0,018); для співвідношення адреналін/норадреналін спостерігалася така ж динаміка змін, що складало відповідно 18 % (p=0,804) і 36,5 % (p=0,008). На цьому фоні співвідношення дофамін/ДОФА знижувалося на 29 % порівняно з контролем (p=0,038) та лише на 11 % порівняно з силікозом I стадії (p=0,073). Такі результати свідчать про деяке падіння функціональної активності САС по мірі прогресування силікозу. Але при сполученні силікозу II стадії з ІХС відбувалося збільшення (p<0,001) співвідношення норадреналін/дофамін на 117 % порівняно з контролем та на 52 % порівняно з силікозом II стадії у відсутності ІХС. Що стосується співвідношення адреналін/норадреналін, то його зміни були статистично незначущими: збільшення порівняно з контролем на 36 % (p=0,824) та порівняно з силікозом II стадії без ІХС на 16 % (p=0,789). На цьому фоні співвідношення дофамін/ДОФА зазнавало суттєвого зниження (p<0,001): на 72 % порівняно з контролем та на 61 % порівняно з силікозом II стадії у відсутності ІХС. Поступове знижен-

ня співвідношення дофамін/ДОФА при переході від I стадії силікозу до II стадії як у відсутності, так і при наявності ІХС може бути інформативним показником його прогресування.

Висновки

1. При силікозі, незалежно від стадії клінічного перебігу та наявності патології серцево-судинної системи, реактивність і можливості синтезу симпатoadреналової системи знаходяться в активованому стані, що можна розглядати як компенсаторно-приспосувальну реакцію нейроендокринної системи організму хворих.

2. Враховуючи, що норадреналін і дофамін у сечі в основному нервового походження, тоді як адреналін з мозкової речовини наднирників, можна говорити про участь як гормонального, так і медіаторного ланцюгів симпатoadреналової системи в патогенезі силікозу при наявності та відсутності ІХС.

3. Корекція рівнів катехоламінів і їхнього попередника ДОФА є патогенетично обґрунтованою та необхідною складовою терапії силікозу при наявності і відсутності ІХС.

Перспективи подальших досліджень.

Планується провести комплекс досліджень, спрямованих на розкриття патохімічних механізмів порушень нейрогуморальної регуляції у хворих на силікоз в поєднанні з ІХС з метою оптимізації терапевтичних заходів.

Список літератури

1. Бабанов С. Пылевые заболевания легких: диагностика, лечение / С. Бабанов, О. Аверина // Врач. – 2013. – № 2. – С. 25–28.

2. *Sherson D.* Silicosis in the twenty first century / D. Sherson // *Occup. Environ. Med.* – 2012. – № 11. – P. 721–722.
3. *Кундієв Ю.І.* Пневмокониоз: епідеміологія, рання діагностика, профілактика / Ю.І. Кундієв, А.В. Басанець. – К. : Авіценна, 2012. – 192 с.
4. Ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические особенности сочетаний и лечения / А.М. Шилов, М.В. Мельник, О.Ф. Тарасенко [и др.] // *Фармакотерапия.* – 2008. – № 2. – С. 28–34.
5. *Meerson F.Z.* Adaptation defense of the organism / F.Z. Meerson, M.G. Pshennicova, T.Y. Malyshev // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1996. – № 793. – P. 371–385.
6. *Булыгин И.А.* Катехоламины в симпатических ганглиях / И.А. Булыгин, В. М. Репринце-ва. – Минск : Наука и техника, 1983. – 158 с.
7. *Камышников В.С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников / Справочник: В 2-х т. – 2-е изд. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – С. 409–420.

В.А. Капустник, В.Н. Братусь

АКТИВНОСТЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ДИНАМИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СИЛИКОЗА

Изучено состояние симпатоадреналовой системы у больных силикозом в сочетании с ишемической болезнью сердца путём определения в моче содержания катехоламинов и их предшественника диоксифенилаланина. У больных независимо от стадии клинического течения и наличия патологии сердечно-сосудистой системы выявлено статистически значимое повышение по сравнению с контролем экскреции диоксифенилаланина, дофамина, норадреналина, адреналина. Данные изменения можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию нейроэндокринной системы организма обследуемых больных и учитывать при обосновании терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: силикоз, ишемическая болезнь сердца, диоксифенилаланин, дофамин, норадреналин, адреналин.

В.А. Капустник, В.Н. Братусь

ACTIVITY OF SYMPATHETIC-ADRENAL SYSTEM IN DYNAMICS OF SILICOSIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE PROGRESSION

The state of sympathetic-adrenal system in patients with silicosis in combination with ischemic heart disease was studied by evaluation of catecholamines and their precursor dioxyphenylalanine contents in urine. A statistically significant increase of dioxyphenylalanine, dophamine, noradrenaline, adrenaline secretion was revealed regardless of the stage of clinical course and presence of cardiovascular pathology. These changes may be a compensatory-adaptive reaction of patients neuroendocrine system and this should be considered in proving of therapeutic measures.

Key words: silicosis, ischemic heart disease, dioxyphenylalanine, dophamine, noradrenaline, adrenaline.

Поступила 28.11.13

УДК 612.015.327(021.5)

*В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек, Н.Д. Телегина,
Л.Б. Бутенко, Н.И. Галагура*

Харьковский национальный медицинский университет

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Изложены современные подходы к антиоксидантной терапии, перекисному окислению липидов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что комплексная терапия антиоксидантами и симвастатином вызывает снижение выраженности процессов перекисного окисления липидов и оказывает гипополипидемическое действие.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксиданты, симвастатин.

Своевременная диагностика и эффективное лечение больных ишемической болезнью сердца (ИБС) неразрывно связаны с определением ведущих патогенетических механизмов развития коронарного атеросклероза. Несмотря на то, что существует несколько теорий возникновения атеросклероза, не вызывает сомнений, что в развитии клинически значимого процесса участвуют клеточные, гуморальные, гемодинамические и сосудистые факторы [1, 2]. Большое значение имеет влияние метаболических нарушений, которые наблюдаются при заболеваниях эндокринных органов, на характер развития атеросклеротических поражений [3, 4].

Сахарный диабет (СД) является своеобразной моделью, в которой комбинируются несколько атерогенных факторов, значительно ускоряющих развитие атеросклеротических поражений [5, 6]. Как известно, у больных СД на фоне хронической гипергликемии особенно активно протекают процессы неферментативного гликозилирования липопротеидов, в результате чего возникает модификация липопротеидов, вызывающих повреждение эпителия [1, 7]. И если обычно у человека гликировано около 2 % лизиновых остатков липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), то при СД их уровень возрастает в 2–3 раза [1, 2]. В результате такого гликирования в наибольшей степени модифицируются ЛПНП, и их доля в общем объеме изменённых липидов оказывается наибольшей

[4, 8]. Наряду с этим, важным фактором атерогенной модификации ЛПНП является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Такая двойная модификация липопротеидов при СД называется гликооксидацией. Это одна из возможных причин ускоренного развития атеросклероза при СД 2-го типа [4, 7, 9]. Причиной модификации ЛПНП может быть выброс клетками свободных радикалов и продуктов ПОЛ, повышенная концентрация в крови межклеточной жидкости таких метаболитов, как глюкоза, а также некоторых ферментов [2, 6, 8]. Высказано предположение, что уровень ПОЛ отражает выраженность атеросклеротического процесса [1, 6, 9]. Развивающийся при этом окислительный стресс усиливает многие реакции атерогенеза [3, 5, 10]. В последнее время получены данные об ускорении ПОЛ при развитии гипертриглицеридемии [5, 11]. Сопутствующий дефицит антиоксидантов, их низкий уровень в крови больных способствуют ускорению атерогенеза [5, 12–14].

Цель исследования – изучить влияние антиоксидантной терапии на процессы ПОЛ у больных ИБС и СД 2-го типа.

Материал и методы. Изучено состояние ПОЛ у здоровых лиц (1-я контрольная группа, 21 чел.), больных ИБС (стенокардия напряжения II–III ФК, 2-я группа, 23 чел.), больных СД 2-го типа (3-я группа, 24 чел.), у больных, страдающих ИБС и СД 2-го типа (4-я группа, 26 чел.).

© В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек и др., 2014

Состояние процессов свободнорадикального ПОЛ изучали путём определения количества общих продуктов свободнорадикального ПОЛ в плазме крови и эритроцитах по методу Т. Asakawa и S. Matsushita [12], а также перекисной резистентности эритроцитов по методике В.Н. Воскресенского с соавт. [9, 15], показатели липидного обмена определяли с использованием автоматического биохимического анализатора Cobas 4 С311 (Швейцария).

Результаты. Количество общих продуктов свободнорадикального ПОЛ было наиболее высоким в группе больных, страдающих ИБС и СД 2-го типа – $(92,4 \pm 8,4)$ ммоль/л белка, что достоверно выше, чем в контрольной группе – $(40,34 \pm 2,51)$ нмоль/л ($p < 0,05$), и в группе больных, страдающих только СД 2-го типа – $(72,8 \pm 4,3)$ нмоль/л белка ($p < 0,05$). Что касается перекисной резистентности эритроцитов в % гемолиза, то в 1-й группе этот показатель был равен $(20,34 \pm 2,18)$ %, что достоверно меньше, чем во 2-й [$(62,49 \pm 5,04)$ %, $p < 0,05$], 3-й [$(56,30 \pm 4,91)$ %, $p < 0,05$] и 4-й [$(71,28 \pm 6,5)$ %, $p < 0,05$] группах. Не выявлено достоверных различий между показателями больных 2-й и 3-й групп [$(62,49 \pm 5,04)$ и $(56,30 \pm 4,91)$ %, $p > 0,05$], а также 2-й и 4-й [$(62,49 \pm 5,04)$ и $(73,38 \pm 6,5)$ %, $p > 0,05$]. Перекисная резистентность эритроцитов в % гемолиза была достоверно выше в 4-й группе по сравнению со 2-й [$(73,38 \pm 6,5)$ и $(56,30 \pm 4,91)$ %, $p < 0,05$].

Приведённые данные свидетельствуют о том, что активность процессов ПОЛ существенно повышается при наличии ИБС, СД 2-го типа, ИБС и СД 2-го типа в сравнении с контрольной группой. Наиболее выражены эти процессы у больных 4-й группы (ИБС и СД 2-го типа). С учётом полученных результатов, а также данных о том, что активизация ПОЛ способствует развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атеросклероза, изучили влияние антиоксидантных средств: альфа-токоферола, убихинона (коэнзима Q10) и аскорбиновой кислоты, на активность ПОЛ у больных ИБС (1-я подгруппа, 21 больной) и у больных ИБС и СД (2-я подгруппа, 23 больных). Обоснованность применения антиоксидантных средств у больных ИБС, ИБС и СД базируется на полученных в последнее время экспериментальных и клинических данных [3, 9]. Так, было показано, что из всех классов липопротеидов наиболее подвержены перекисной

модификации ЛПНП, самая атерогенная фракция. Считается, что предрасположенность ЛПНП к перекиссации объясняется некоторыми особенностями их состава. Было установлено, что на одну частицу ЛПНП у человека приходится приблизительно 1300 молекул полиненасыщенных жирных кислот и всего 6–12 молекул альфа-токоферола [12, 16, 17], одного из основных антиоксидантов ЛПНП. Содержание других антиоксидантов, таких как коэнзим Q10, бета-каротин, гамма-токоферол, также незначительное [16, 18, 19]. Дополнительное назначение жирорастворимых антиоксидантов, таких как альфа-токоферол и пробукол, которые инкорпорируются ЛПНП, обеспечивает резистентность к окислителю ЛПНП [1, 20]. Антиоксидантная активность альфа-токоферола дополняется коэнзимом Q10, витаминоподобной субстанцией, обладающей свойствами «ловушки» свободных радикалов [9, 10, 21]. В эксперименте было показано, что аскорбиновая кислота, водорастворимый витамин С, также защищает ЛПНП от окисления, хотя в состав ЛПНП не включается. Бета-каротин, несмотря на то, что он встраивается в состав ЛПНП, не защищает ЛПНП от окисления [14]. Альфа-токоферол из соевого масла в капсулах в дозе 400 МЕ в сутки, аскорбиновая кислота в дозе 150 мг в сутки в виде драже и коэнзим Q10 в дозе 60 мг в сутки назначались больным в комплексе открытым способом без назначения плацебо на протяжении 12 недель. Препараты больные принимали во время или после еды 2–3 раза в сутки. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Как видно из приведённых данных, в процессе лечения и в одной и в другой группе наблюдалась сходная динамика. Отмечалось достоверное снижение содержания общих продуктов ПОЛ в эритроцитах, увеличение перекисной резистентности эритроцитов в % гемолиза. Нужно отметить, что уровень общего холестерина в плазме крови при проведении лечения антиоксидантами не изменился.

В экспериментах на животных и в процессе проведения клинических исследований было показано, что приём антиоксидантов способствует снижению риска развития осложнений коронарного атеросклероза, хотя не оказывает влияния на общую смертность [20–22]. С учётом того, что наиболее эффективная группа гиполипидемических средств, статины, мало влияет на процессы

Таблиця 1. Показатели перекисного окисления липидов в динамике лечения антиоксидантами

Показатель	Группы обследованных			
	1-я – контрольная (n=21)		2-я – ИБС +СД 2-го типа (n=23)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество общих продуктов свободнорадикального ПОЛ, нмоль/мг белка				
в плазме крови	89,6±9,21	52,3±6,94 p<0,05	100,1±12,9 p ₂ >0,05	64,9±8,4 p ₁ <0,05
в эритроцитах	433,9±52,7	303,8±36,9 p<0,05	451,4±60,2 p ₂ >0,05	298,7±38,42 p ₁ <0,05
Перекисная резистентность эритроцитов в % гемолиза	64,52±5,53	49,61±4,86 p<0,05	79,14±6,2 p ₂ >0,05	61,11±5,4 p ₁ <0,05
Уровень общего холестерина, ммоль/л	6,01±0,31	5,99±0,42 p<0,05	5,99±0,42 p<0,05	6,88±0,34 p ₁ >0,05

Примечание. p – достоверность различий между показателями до лечения и после лечения больных 1-й группы; p₁ – больных 2-й группы; p₂ – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп до лечения.

ПОЛ, снижает уровень таких антиоксидантов, как убихинон (коэнзим Q10) и альфа-токоферол, входящих в состав ЛПНП, и, кроме того, уменьшает устойчивость ЛПНП к окислению медью [13, 23, 24, 25], представляется рациональным изучить эффективность комбинированного лечения статинами и антиоксидантами (альфа-токоферолом и коэнзимом Q10) больных, страдающих ИБС и СД 2-го типа. Нами изучено влияние лечения симвастатином, коэнзимом Q10 и альфа-токоферолом на состояние ПОЛ и уровень липидов в динамике 6-недельного лечения у 14 больных ИБС и СД 2-го типа. Симвастатин назначали в дозе 20 мг однократно перед сном, альфа-токоферол по 200 МЕ 2 раза в сутки и коэнзим Q10 по 30 мг 2 раза в сутки. Результаты лечения приведены в табл. 2.

в эритроцитах. И хотя уровень ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП достоверно не изменялся, подобная динамика в целом является достаточно благоприятной; при этом снижается потенциал гемолиза плазмы крови как за счёт уменьшения субстрата для окисления и модификации, так и за счёт понижения активности процессов ПОЛ и свободнорадикального ПОЛ. Последнее имеет значение для больных СД 2-го типа, так как окислительный стресс особенно усиливает атерогенность липидов, ускоряя развитие коронарного атеросклероза.

Выводы

У больных ИБС и СД 2-го типа наблюдается активация процессов ПОЛ.

Назначение антиоксидантов убихинона и аскорбиновой кислоты приводит к снижению

Таблиця 2. Показатели липидного обмена у больных СД и ИБС в динамике лечения симвастатином и антиоксидантами

Показатель	До лечения	После лечения
Общий ХС, ммоль/л	7,38±0,46	5,09±0,39*
ТГ, ммоль/л	3,21±0,29	2,33±0,21*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,08	1,11±0,09*
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,46±0,41	3,41±0,32*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,61±0,27	1,18±0,24 [#]
Коэффициент атерогенности	5,84±0,54	3,21±0,41*

Как видно из представленных данных, на фоне комбинированного лечения симвастатином и антиоксидантами отмечалось не только значительное снижение уровня общего холестерина (ХС), уровня триглицеридов (ТГ), но и снижение продуктов свободнорадикального ПОЛ как в плазме крови, так и

активности ПОЛ, а дополнительный приём симвастатина обеспечивает выраженный гиполипидемический эффект. Сочетанное назначение антиоксидантов и гиполипидемического препарата обеспечивает дополнительное антиатерогенное действие, снижая выраженность сосудистых поражений.

Список литературы

1. *Климов А.Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
2. *Libby P.* The pathogenesis, prevention and treatment of atherosclerosis / P. Libby // *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition 2008. Part 9, section 5, Ch. 235. – P. 1501–1508.
3. *Славина Е.С.* Поражение сердца и сосудов при заболеваниях желез внутренней секреции. В 4-х т.; под ред. Е.И. Чазова / Е.С. Славина. – М.: Медицина, 1982. – Т. 4. – С. 5–49.
4. *Stout R.W.* Гормоны и атеросклероз / пер. с англ. / R.W. Stout. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
5. *Bierman E.L.* Disorders of lipid metabolism / E.L. Bierman, 3.A. Glomset // *Williams Textbook of Endocrinology*; ed. 7. – Philadelphia, W. Saunders, 1998. – P. 1108–1136.
6. *Powers A.C.* Diabetes Mellitus / A.C. Powers // *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. – 2008. – P. 15, section 1, Ch. 338. – P. 2275–2304.
7. Diabetes mellitus, the metabolic syndrome and atherosclerotic vascular disease. Braunwald's Heart Diseases. A Textbook of Cardiovascular Medicine / P. Libby, R. Bonnow, D. Mannet [et al.], 2008. – Ch. 43. – P. 1093–1106.
8. *Randle P.J.* Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: Role of lipid fuels and hormones / P.J. Randle, A. Kerbey, S. Espinal // *Diabetes Metab. Rev.* – 1988. – № 4. – P. 623–638.
9. *Воскресенский О.Н.* Ангиопротекторы / О.Н. Воскресенский, В.П. Туманов. – К.: Здоров'я, 1981. – 181 с.
10. *Pepe S.* Coenzyme Q10 in cardiovascular disease mitochondrion / S. Pepe, S.F. Marascd, S.T. Maas. – 2007. Suppl. 1. – P. 154–167.
11. *Bowry V.W.* High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors / V.W. Bowry, K.K. Stanley, R. Stocker // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 10316–10320.
12. *Asakawa T.* Coloring condition of thiobarbituric acid test for detection lipid peroxydes and hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushita // *Lipid.* – 1980. – Vol. 15, № 3. – P. 137–140.
13. Hyperlipidemia and coronary disease: correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction / L. Lacoste, J.Y. Lam, J. Hung, [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 3172–3177.
14. A randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease / N.G. Stephens, A. Parsons, P.M. Schofield [et al.]. The Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 781–786.
15. *Гаврилов В.Б.* Спектрографическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, И.И. Мишкорудная // *Лабораторное дело.* – 1983. – № 3. – С. 33–36.
16. *Ланкин В.В.* Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В.В. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // *Кардиология.* – 2004. – № 2. – С. 72–81.
17. *Traber M.Y.* Vitamin C and E beneficial effects from a mechanistic perspective / M.Y. Traber, S.F. Stavens // *Free Radiol. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 51. – P. 1000–1013.
18. *Аронов Д.М.* Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике / Д.М. Аронов // *Российский медицинский журнал.* – 2004 – Т. 12, № 15 – С. 305–309.
19. *Mohr D.* Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol within circulation lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation / D. Mohr, V.W. Bowry, R. Stochoer // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1992. – Vol. 1126. – P. 247–254.
20. Antioxidants and atherosclerotic heart disease / M.N. Diaz, B. Frei, J.A. Vita, J.F.Jr. Keaney // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337, № 6. – P. 408–416.
21. *Drahe V.S.* Vitamin C in human disease prevention / V.S. Drahe, B. Frei // *Vitamins in the prevention of human disease.* – Berlin: Walter de Gruyter, 2011. – P. 347–362.
22. *Traber M.Y.* Vitamin E // M.Y. Traber, D. Manor // *Adv. Nutr.* – 2012. – Vol. 3. – P. 330–331.
23. *Горохова С.Г.* Коэнзим 10: эффективность и безопасность применения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С.Г. Горохова // *Биологические и клинические аспекты применения коэнзима Q10 в кардиологической практике.* – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 5–13.

24. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins / Y. Caso, P. Relly, M.A. Menurlan, W.E. Sawson // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 15, № 99, 9. – P. 1409–1412.

25. *Esterbauer H.* Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL / H. Esterbauer, H. Puhl, M. Dieber-Rothened // *Annals Med.* – 1991. – Vol. 23, № 5. – P. 573–581.

В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек, Н.Д. Телегіна, Л.Б. Бутенко, Н.І. Галагура
ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНА І ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Наведені сучасні підходи до антиоксидантної терапії, перекисного окиснення ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу. Показано, що комплексне лікування антиоксидантами і симвастатином сприяє зниженню виразності процесів перекисного окиснення ліпідів і справляє гіполіпідемічну дію.

Ключові слова: *перекисне окиснення ліпідів, антиоксиданти, симвастатин.*

V.A. Kapustnik, O.D. Kucherenko, V.V. Brek, N.D. Telegina, L.B. Butenko, N.I. Galagura
LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT AND HYPOLIPIDEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS

In article analyses contemporary approaches in antioxidant therapy, lipid peroxidation in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus. It is illustrated that complex therapy by antioxidants and simvastatin causes the decline of severity in the processes of peroxide oxygenation of lipids and provides hypolipidemic action.

Key words: *peroxide oxygenation of lipids, antioxygenation, Simvastatin.*

Поступила 05.02.14

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64:612.017(048.8)

О.М. Ковальова, О.А. Кочубей

Харківський національний медичний університет

ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ ПРИ ПОЄДНАННІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ: РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ

Розглянуто дані літератури щодо глюкометаболічних порушень у хворих при поєднанні гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу. Обговорюється діагностична і прогностична цінність прозапальних цитокінів на стадії формування порушень вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу. Наведено відомості про експериментальні та клінічні дослідження, присвячені цьому питанню.

Ключові слова: порушення вуглеводного обміну, прозапальні цитокіни, онкостатин М, інтерлейкін-6.

Актуальність проблеми поєднання порушення вуглеводного обміну з захворюваннями серцево-судинної системи (атеросклерозом, гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця та патологією, обумовленою ішемічними порушеннями в інших судинних басейнах) є настільки гострою, що це призвело до створення Європейським товариством кардіологів і Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету рекомендацій з ведення пацієнтів з предіабетом, діабетом та серцево-судинними захворюваннями. В рекомендаціях надано сучасні класифікації порушень вуглеводного обміну: підвищення рівня глюкози крові натще, порушення толерантності до глюкози і розвиток цукрового діабету (ЦД) [1].

Головним проявом порушення вуглеводного обміну є підвищення вмісту глюкози в крові, що негативно впливає на судинну функцію, ліпідний обмін та коагуляцію. Гіперглікемія підсилює секрецію ферментів, які беруть участь у продукції колагену, затримують реплікацію ендотелію, сприяють апоптозу клітин внаслідок активації оксидативних процесів і глікозилювання, що веде до прискорення атерогенного процесу [2].

Розвитку явного ЦД 2-го типу передують приховані зміни вуглеводного обміну, що отримали назву предіабет, – гіперглікемія натще та порушення толерантності до вуглеводів, останнє характеризується постпрандіаль-

ною гіперглікемією. Саме інформація про постпрандіальний рівень глюкози є більш точною щодо прогнозування ризику серцево-судинних захворювань, ніж рівень глюкози натще. Крім того, виявлення підвищеного постпрандіального рівня глюкози є предиктором підвищеного ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з нормальним рівнем глікемії натще [1]. Це також підтверджено в дослідженні DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Trial), в якому оцінювали ризик смерті при різних варіантах гіперглікемії, і наявність гіперглікемії через 2 години після перорального навантаження глюкозою супроводжувалася достовірним збільшенням ризику смерті від будь-яких причин [3]. Тому особливе значення в даний час надається підвищенню рівня глюкози через 2 години після їжі або вуглеводного навантаження. Такі зміни можуть бути як при порушенні толерантності до вуглеводів (глюкоза >7,8 і <11,1 ммоль/л), так і при ЦД (глюкоза >11,1 ммоль/л). Цей показник зазвичай досліджується після проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) з 75 грамами глюкози. Як було виявлено, якщо його не проводити, а орієнтуватися тільки на рівень глюкози натще, то у 31 % хворих можна не виявити ЦД. Тому було зроблено висновок, що ранні стадії гіперглікемії і асимптоматичний ЦД краще всього діагностувати за допомогою ПГТТ, при прове-

денні якого визначається не лише рівень глюкози натще, але й рівень 2-годинної глюкози. ПГТТ найдоцільніше проводити у осіб з високим ризиком розвитку ЦД.

Первинний скринінг для виявлення потенційних хворих на ЦД 2-го типу ефективно проводити, використовуючи шкалу для неінвазивного визначення ризику FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score) у поєднанні з проведенням діагностичного ПГТТ у осіб з високим ступенем ризику за даною шкалою. До показників шкали відносять вік, індекс маси тіла, об'єм талії, відомості про фізичну активність, продукти, що вживаються, наявність артеріальної гіпертонії, гіперглікемії в анамнезі, сімейного анамнезу ЦД [3].

Метааналіз численних клінічних досліджень виявив взаємозв'язок між розвитком серцево-судинних захворювань і збільшенням рівня глюкози в плазмі крові [4]. При цьому рівень глікемії у пацієнтів був нижче прийнятих на сьогоднішній день значень для діагностики ЦД 2-го типу [5]. Таким чином, незалежно від переходу в діабет порушення вуглеводного обміну відносять до факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (DECODE Study, 1999), що вимагають ранньої діагностики і профілактики.

Враховуючи поширеність порушень вуглеводного обміну, а саме ЦД, та порушення толерантності до глюкози, необхідно розглядати це питання з точки зору співвідношення з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. За результатами проведених досліджень встановлено, що підвищення рівня глюкози плазми супроводжується перманентним зростанням серцево-судинних захворювань. У дослідженні DECODE, що тривало 10 років з участю 25 тис. пацієнтів, була виявлена кореляційна залежність між рівнем глюкози через 2 години після їжи та показником смертності від будь-яких причин. Тому хворим з підтвердженим серцево-судинним захворюванням рекомендується обов'язкове проведення перорального глюкозотолерантного тесту для характеристики їх вуглеводного обміну.

ЦД 2-го типу є гетерогенним захворюванням, що розвивається в результаті комбінації вроджених і набутих факторів [6]. Причиною його розвитку є або інсулінорезистентність з відносним дефіцитом інсуліну, або секреторні дефекти з інсулінорезистентністю або без неї [1].

У масштабному проспективному дослідженні ARIC було виявлено, що за 6 років із 5221 осіб середнього віку у 19 % розвинулась ГХ, а у 4 % хворих ГХ була поєднана з ЦД або дисліпідемією. Було встановлено, що гіперінсулінемія асоціювалась з розвитком ГХ і була її предиктором при сполученні з метаболічними порушеннями [7]. Гіперінсулінемія викликає дисфункцію ендотелію судин, підвищення активності симпатичної нервової системи, стимулює гіпертрофію лівого шлуночка, порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі і підвищення реабсорбції натрію в ниркових каналцях, що веде до підвищення загального периферичного опору судин, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і, таким чином, до розвитку ГХ [8]. Інсулін через мітоген-активовану протеїнкіназу підсилює ушкоджуючі судинні ефекти із-за стимуляції різноманітних факторів росту, що веде до проліферації та міграції гладком'язових клітин, проліферації фібробластів судинної стінки, накопичення позаклітинного матриксу. Ці процеси призводять до втрати еластичності судинної стінки, порушення мікроциркуляції, зростання опору судин та стабілізації ГХ.

Іншим найважливішим фактором розвитку ЦД 2-го типу є ожиріння [9]. В економічно розвинених країнах 16–25 % мешканців мають масу тіла, яка перевищує норму на 15 % [10]. В Європі більше половини дорослого населення мають надмірну масу тіла або ожиріння [11], у США на ожиріння страждають до 25,6 % осіб старше 20 років [12]. У нашій країні поширеність ожиріння серед осіб старше 45 років складає близько 52 %, а надмірної маси тіла – 33 %. Нормальна маса тіла спостерігається лише у 15 % дорослого населення [13]. За даними епідеміологічних досліджень, серед міського населення лише 51 % чоловіків і 45 % жінок мають нормальну масу тіла, а у 12 % чоловіків і 20 % жінок діагностують ожиріння [14].

Епідеміологічні дослідження показали тісний зв'язок між ожирінням і такими захворюваннями, як ЦД 2-го типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, атеросклероз [15]. Також встановлено, що ускладнення, які супроводжують ожиріння, тісно пов'язані з характером розподілу жирової тканини в організмі [10]. Порушення толерантності до вуглеводів і ЦД 2-го типу зустрічаються при абдомінальному ожирінні значно частіше, ніж

при інших формах розподілу жирової тканини.

Основними показниками, що характеризують стан вуглеводного обміну, є рівень глікемії та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), тому що гіперглікемія, безумовно, відіграє найважливішу роль у розвитку будь-якого ускладнення ЦД. Підтвердженням цього факту є доведена залежність між глікемічними показниками та ризиком розвитку ангіопатій [16]. Проспективні дослідження продемонстрували чітку залежність якості контролю ЦД (оцінка як за рівнем глікемії, так і за рівнем HbA1c) та ризиком судинних катастроф [17]. Аналіз даних UKPDS показав, що підвищення рівня HbA1c лише на 1 % підвищує ризик смертності, що пов'язана з ЦД, на 21 %, інфаркту міокарда на 14 %, мікросудинних ускладнень на 37 %. Ризик макро- і мікроангіопатій у хворих на ЦД 2-го типу прямо залежав від рівня глікемії [18]. Частота виникнення будь-яких ускладнень ЦД, враховуючи смерть хворих, зростає прямо пропорційно середньому рівню HbA1c.

На сьогодні отримано незаперечні докази підвищення ризику розвитку судинних ускладнень навіть при незначному підвищенні рівня HbA1c (> 6,5 %) [19]. На підставі проведення багатоцентрових клінічних досліджень (DCCT, UKPDS) Європейська група з вивчення ЦД встановила, що ризик розвитку діабетичних ангіопатій низький при HbA1c < 6,5 %, помірний при HbA1c від 6,6 до 7,5 % та високий при недостатній компенсації метаболічних порушень (HbA1c > 7,5 %). Сучасні критерії компенсації ЦД 2-го типу, що запропоновані International Diabetes Federation European Region, допускають глікемію натще нижче 6,0 ммоль/л, а через 2 години після їжі – нижче 7,5 ммоль/л, глікозильований гемоглобін нижче 6,5 %, нормоліпідемію, АТ нижче 130/80 мм рт. ст., індекс маси тіла менший за 25 кг/м². У Європі частка хворих з задовільним глікемічним контролем (HbA1c < 6,5 %) складає 31 % [20].

Поряд з порушенням вуглеводного обміну, для більшості хворих з ГХ та ЦД характерним є порушення ліпідного обміну. Велике багатоцентрове дослідження UKPDS виявило, що підвищення на 1 ммоль/л холестерину (ХС) ЛПНЩ супроводжувалося підвищенням ризику розвитку ІХС в 1,57 раза. У Фремінгемському дослідженні встановлено, що високий рівень загального ХС є незалежним фактором ризику для розвитку серцево-су-

динної патології, а збільшення маси тіла на 10 % супроводжувалося підвищенням концентрації ХС в плазмі на 0,3 ммоль/л [21]. Результати дослідження MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) продемонстрували достовірний зв'язок між рівнем загального ХС і смертністю від ІХС [22].

Роль асептичного запалення в розвитку атеросклерозу вивчена достатньо [23–25]. Останнім часом з'явилося багато робіт, присвячених ролі запалення в патогенезі таких захворювань, як ГХ, ЦД [26, 27] та їх ускладнень [28]. Передбачається, що запалення і активація імунної системи можуть бути пов'язані з патогенезом ЦД 2-го типу [29].

Цитокіни є ключовими медіаторами міжклітинних взаємодій, зокрема в процесі запалення. До системи цитокінів в даний час відносять більше 100 індивідуальних поліпептидних речовин [30]. Таким чином, цитокіни можуть бути виділені в нову самостійну систему регуляції основних функцій організму, що існує разом з нервовою і ендокринною системами регуляції і пов'язана в першу чергу з підтриманням гомеостазу при впровадженні патогенів і порушенні цілісності тканин [31].

Останнім часом з'являються епідеміологічні докази того, що запальні маркери передбачають розвиток діабету і глюкозного дисбалансу, але даних не так багато в порівнянні з даними про індукцію серцево-судинних захворювань.

Враховуючи біологічні ефекти цитокінів, їх підвищену експресію у пацієнтів з ГХ, інсулінорезистентністю, ожирінням, можна припустити, що запалення відіграє чималу роль в патогенезі раннього розвитку ЦД 2-го типу та його ускладнень.

Плейотропні цитокіни сімейства ІЛ-6 (онкостатин М та інтерлейкін-6) грають ключову роль в багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах, що включають запалення, кровотворення, тканинну реконструкцію, розвиток і зростання клітин [32].

Сумісний розгляд показників концентрації цитокінів при оцінці прогнозу дозволяє підвищити діагностичну і прогностичну значущість. Так, згідно даних, отриманих в ході Women's Health Study [33], підвищення рівня одночасно двох параметрів — С-реактивного білка і ІЛ-6 істотно підвищує ризик розвитку ЦД серед здорових жінок середнього віку. Жінки, у яких в подальшому розвинувся ЦД 2-го типу, мали вищий середній ІМТ, вони

частіше мали в анамнезі діабет серед найближчих родичів, високу частоту ГХ та гіперліпідемії, а також менше фізичних навантажень.

ІЛ-6 прямо і опосередковано впливає на метаболізм і гомеостаз глюкози внаслідок дії на клітини скелетної мускулатури, адипоцити, гепатоцити, β -клітини підшлункової залози та нейроендокринні клітини [34]. ІЛ-6 призводить до гіпертригліцеридемії внаслідок збільшення ліполізу, печінкової секреції тригліцеридів в дослідженнях *in vivo* [35]. В дослідженні на щурах показано, що ІЛ-6 пригнічує стимулювання глюкозою секреції інсуліну β -клітинами [36]. ІЛ-6 експресується та вивільнюється як з підшкірної, так і з вісцеральної жирової тканини, проте, за даними *in vitro*, його вивільнення з вісцеральної жирової тканини в 3 рази більше, ніж з підшкірної.

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* на щурах і *in vitro* на клітинних культурах доведена здатність ІЛ-6 знижувати інсуліночутливість гепатоцитів внаслідок взаємодії з інсуліновими сигнальними шляхами [37–39]. Ангіотензин II підвищує продукцію ІЛ-6 гепатоцитами, що також сприяє розвитку інсулінорезистентності [40]. В цілому вважається, що підвищення рівня ІЛ-6 призводить до збільшення інсулінорезистентності внаслідок пригнічення GLUT4. При сумісній дії ІЛ-6 з іншими цитокінами спостерігався цитотоксичний ефект відносно β -клітин підшлункової залози [41]. Було встановлено, що за декілька років до прояву ЦД ресструється підвищений рівень циркулюючого ІЛ-6, на підставі чого було зроблено припущення, що підвищення рівня ІЛ-6 може бути предиктором розвитку ЦД 2-го типу [33, 42, 43]. Крім того, інсулін, вміст глюкози в плазмі крові, фактор зростання фібробластів, а також продукти пероксидації ліпідів і білків здатні індукувати синтез цитокінів сімейства ІЛ-6 [44, 45].

ІЛ-6 і онкостатин М шляхом активізації PAI-1 в жировій тканині можуть сприяти збільшенню ризику серцево-судинних

ускладнень у пацієнтів з ожирінням [46]. Ожиріння асоціюється з резистентністю до інсуліну, розвитком ЦД 2-го типу і іншими метаболічними порушеннями, синдромом резистентності до інсуліну. Всі пацієнти, які страждають ожирінням, зазнають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань [47–49]. Жирова тканина в даний час сприймається як ендокринний орган, у якому відбувається секреція різних цитокинів, гормонів і інших метаболітів, таких як інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1), ІЛ-6, ІЛ-8, лептин, резистин та ін. [50–52]. Збільшення PAI-1 експресує фактори серцево-судинного ризику, особливо у пацієнтів з інсулінорезистентністю [53]. Нещодавно проведені дослідження показали, що жирова тканина в надлишку присутня при інсулінорезистентності і продукує значну кількість PAI-1, а плазмові рівні PAI-1 тісно корелюють з індексом маси тіла. Онкостатин М активізує PAI-1 в кардіоміоцитах, астроцитах і ендотеліальних клітинах [54]. Крім того, сироваткові рівні ІЛ-6 значно вище у пацієнтів з ожирінням і суттєво корелюють з індексом маси тіла. Отже, можна вважати, що ІЛ-6 і онкостатин М при активізації PAI-1 в жировій тканині сприяють збільшенню серцево-судинного ризику у хворих з ожирінням і інсулінорезистентністю [46]. Згідно з останніми дослідженнями, запальні маркери можуть бути прогностичними факторами не тільки ЦД 2-го типу, але й ускладнень, що пов'язані з діабетом.

Таким чином, цитокіни є важливими факторами, що беруть участь в патогенезі більшості серцево-судинних захворювань, у тому числі в патогенезі гіпертонічної хвороби, що супроводжується порушеннями вуглеводного обміну. Тому вивчення клінічного, біохімічного та імунного статусу хворих, визначення факторів, що можуть сприяти розвитку предіабету, ЦД 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу, є актуальним і своєчасним та має велике теоретичне і практичне значення.

Список літератури

1. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: full text: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. Suppl. – 2007. – Jun. (№ 9), suppl. C. – P. C3–C74.
2. NIDDM and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: the ARIC study / V. Salomaa, W. Riley, J.D. Kark [et al.] // Circulation. – 1995. – № 91. – P. 1432–1443.

3. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria. – *Lancet*. – 1999. – P. 617–621.
4. Маньковський Б.Н. Роль гипергликемии в развитии микрососудистых и кардиовас-кулярных осложнений сахарного диабета / Б.Н. Маньковский // Ліки України. – 2010. – № 6. – С. 11–15.
5. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы / В. С. Зади-онченко, Т.В. Адашева, О. Ю. Демичева, О. Н. Порывкина // *Cons. Medicum*. – 2005. – № 7. – С. 725–733.
6. John E. Physiology of glucose homeostasis / E. John // *Gerich Diabetes Obesity and Metabolism*. – 2000. – Vol. 2, December (issue 6). – P. 345–350.
7. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension / C. Stumpf, S. John, J. Jukic [et al.] // *J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 23. – P. 995–1000.
8. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension / S. Julius, T. Gudbrandsson, K. Jamerson [et al.] // *J. Hypertens*. – 1991. – № 9. – P. 983–986.
9. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders / A. Pradhan // *Nutr. Rev*. – 2007. – Vol. 65. – P. S152–S156.
10. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K Hoffman [et al.] // *New England J. Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 2105–2120.
11. Seidell J.C. Assessing obesity: classification and epidemiology / J.C. Seidell, K.M. Flegal // *Br. Med. Bull*. – 1997. – P. 238–252.
12. Codario R.A. Type 2 diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome / R.A. Codario. – 2 ed. – LLC, 2011. – 384 p.
13. Титаренко О. Ожирение и избыточная масса тела: современные тенденции и подходы к рациональной терапии / О. Титаренко // *Здоров'я України*. – 2009. – июнь (№ 13/14). – С. 58–59.
14. Ожирение: в поисках решения проблемы : по итогам международного образовательного курса, 11–13 июня, г. Киев / И. М. Горбась, В. И. Панькив, Ю. В. Булдыгина [и др.] // *Здоровье Украины*. – 2009. – ноябрь (№ 17). – С. 64–65.
15. Fernandez-Real J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandez-Real, W. Ricart // *Endocrinol. Rew*. – 2003. – Vol. 24. – P. 278–301.
16. Рунихин А.Ю. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Рунихин, Ю.В. Новикова // *Рус. мед. журн. Эндокринология*. – 2007. – № 15. – С. 2060.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38 // *Br. Med. J*. – 1998. – № 317. – P. 705–713.
18. Association of systolic bloodpressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 abetes (UKPDS 36): prospective observational study / A. Adler, I.M. Stratton, H. Neil [et al.] // *Br. Med. J*. – 2000. – № 321. – P. 412–419.
19. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk / K. T. Khaw, N. Wareham, S. Bingham [et al.] // *Ann. Intern. Med*. – 2004. – Vol. 141. – P. 413–420.
20. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005. [Электроний ресурс] // Режим доступу : <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>
21. Dawber T.R. Incidence of coronary heart disease, stroke and peripheral arterial disease in the Framingham Study: the Epidemiology of Atherosclerotic Disease / T.R. Dawber. – Cambridge : M. A. Harvard University Press, 1980. – P. 59–75.
22. Neaton J.D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316099 white men (Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group) / J. D. Neaton, D. Wentworth // *Arch. Intern. Med*. – 1992. – Vol. 152. – P. 56–64.
23. Kher N. Pathobiology of atherosclerosis – a brief review / N. Kher, J.D. Marsh // *Semin. Thromb Hemost*. – 2004. – № 30. – P. 665–672.
24. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease / U. Ikeda // *Curr. Vase Pharmacol*. – 2003. – № 1. – P. 65–70.
25. Ferroni P. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia / P. Ferroni, S. Basili, G. Davi // *Curr. Vase. Pharmacol*. – 2003. – № 1. – P. 157–169.

26. Usefulness of high-sensitivity IL-6 measurement for clinical characterization of patients with coronary artery disease / V. Lubrano, F. Cocci, B. Battaglia [et al.] // *Clin. Lab. Anal.* – 2005. – № 19. – P. 110–114.
27. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease / P. Bogaty, J.M. Brophy, L. Boyer [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – № 24 (1659). – P. 221–226.
28. Effects of different degrees of sympathetic antagonism on cytokine network in patients with ischemic dilated cardiomyopathy / G. Cinquegrana, L. D'Aniello, M. Landi [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2005. – № 11. – P. 213–219.
29. *Giulietti A.* Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory / A. Giulietti // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – Jul. (№ 77). – P. 47–57.
30. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ашеулова, С.В. Демьянец. – Харьков : СПД ФЛ, 2006. – 226 с.
31. *Симбирцев А.С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – № 1. – С. 7–9.
32. *Pelletier J.P.* Oncostatin M: foe or friend? / J. P. Pelletier, J. Martel-Pelletier // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 3301–3303.
33. C-Reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus / A.D. Pradhan, J.E. Manson, N. Rifai [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2001. – Vol. 286. – P. 327–334.
34. Kristiansen O.P. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? / O.P. Kristiansen, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetes.* – 2005. – № 54 (suppl. 2). – P. 114–124.
35. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats / K. Nonogaki, G.M. Fuller, N.L. Fuentes [et al.] // *Endocrinology.* – 1995. – № 136. – P. 2143–2149.
36. IL-6 protects pancreatic islet beta cells from proinflammatory cytokines-induced cell death and functional impairment in vitro and in vivo / S.E. Choi, K.M. Choi, I.H. Yoon [et al.] // *Transpl. Immunol.* – 2004. – № 13. – P. 43–53.
37. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo / H.J. Kim, T. Higashimori, S.Y. Park [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – № 53. – P. 1060–1066.
38. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice / P.J. Klover, T.A. Zimmers, L.G. Koniaris, R.A. Mooney // *Diabetes.* – 2003. – № 52. – P. 2784–2789.
39. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes / J.J. Senn, P.J. Klover, I.A. Nowak [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – № 278. – P. 13740–13746.
40. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri, A. Bandyopadhyay // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 2422–2429.
41. *Eizirik D.L.* A choice of death the signaltransduction of immune-mediated beta-cell apoptosis / D.L. Eizirik, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia.* – 2001. – № 44. – P. 2115–2133.
42. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women / F.B. Hu, J.B. Meigs, T.Y. Li [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – № 53. – P. 693–700.
43. Suganami T. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha / T. Suganami, J. Nishida, Y. Ogawa // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2005. – № 25. – P. 2062–2068.
44. *Marney A.M.* Aldosterone and end-organ damage / A.M. Marney, N. Brown // *J. Clin. Sci. (Lond.).* – 2007. – Vol. 113 (6). – P. 267–278.
45. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways / D.H. Freed [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – № 60. – P. 365–375.
46. *Rega G.* Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin M induce plasminogen activator inhibitor-1 in Human Adipose Tissue / G. Rega, C. Kaun, T.W. Weiss // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1938–1945.
47. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk / I. Juhan-Vague, M.C. Alessi, A. Mavri, P.E. Morange // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – № 1. – P. 1575–1579.

48. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow up of participants in the Framingham Heart Study / H.B. Hubert, M. Feinleib, P.M. McNamara, W.P. Castelli // *Circulation*. – 1983. – № 67. – P. 968–977.
49. Poirier P. Obesity and cardiovascular disease / P. Poirier, R.H. Eckel // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2002. – № 4. – P. 448–453.
50. Ahima R.S. Adipose tissue as an endocrine organ / R.S. Ahima, J.S. Flier // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2000. – № 11. – P. 327–332.
51. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha in vivo / V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 4196–4200.
52. Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human plasminogen activator inhibitor-1 / M. Eren, C.A. Painter, J.B. Atkinson [et al.] // *Circulation*. – 2002. – № 106. – P. 491–496.
53. Kohler H.P. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease / H.P. Kohler, P.J. Grant // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 342. – P. 1792–1801.
54. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the inflammatory mediators interleukin-1alpha, tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta and oncostatin M in human cardiac myocytes / K. Macfelda, T.W. Weiss, C. Kaun // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002. – № 34. – P. 1681–1691.

О.Н. Ковалёва, О.А. Кочубей

ГЛЮКОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПРИ СОЧЕТАНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА: РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

Рассмотрены данные литературы, касающиеся глюкометаболических нарушений у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность провоспалительных цитокинов на стадии формирования нарушений углеводного обмена у больных гипертонической болезнью. Приведены сведения об экспериментальных и клинических исследованиях, посвящённых этой проблеме.

Ключевые слова: нарушения углеводного обмена, провоспалительные цитокины, онкостатин М, интерлейкин-6.

О.М. Kovalyova, O.A. Kochubei

VIOLATIONS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES

Review is represented analysis of literature data on the violations of carbohydrate metabolism in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The diagnostic and prognostic significance of proinflammatory cytokines at a formative stage carbohydrate metabolism disorders in hypertensive patients are considered. Results of experimental and clinical studies on this issue are represented.

Key words: violation of carbohydrate metabolism, proinflammatory cytokines, oncostatin M, interleukin-6.

Поступила 13.11.13

УДК 616.12-008.331.1-036.22 (477.54) (575.122)

О.Н. Ковалёва, Р.Н. Юлдашев, С.Ю. Турсунов*, И.В. Сытина, Н.М. Ибрагимова*,
Н.Д. Касимова*, Д.М. Каландаров*, Абдель Нур Абдель Нур**

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина
Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ Г. ХАРЬКОВА (УКРАИНА) И Г. АНДИЖАНА (УЗБЕКИСТАН)

Изучена распространённость факторов сердечно-сосудистого риска у лиц с артериальной гипертензией. При проведении сравнительного анализа выявлены различия в распространённости факторов риска среди обследуемых лиц г. Харькова и г. Андижана. Активные профилактические мероприятия способствуют повышению выявляемости больных гипертонической болезнью. Коррекция факторов риска способствует оптимизации эффективности антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, первичная профилактика.

В современном медицинском обществе изучению проблемы, связанной с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, придаётся огромное значение. Актуальность борьбы с сердечно-сосудистой патологией продиктована высокой заболеваемостью, ранней инвалидизацией и смертностью.

В настоящее время в структуре причин смертности населения экономически развитых стран мира 50–55 % приходится на сердечно-сосудистые заболевания.

Среди основных сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к тяжёлым заболеваниям сердца, мозга и других органов, лидирующее место принадлежит артериальной гипертензии (АГ). Согласно данным ВОЗ, 12,8 % смертей в мире обусловлены гипертонической болезнью [1, 2]. Наибольшая распространённость АГ отмечается в развивающихся странах. Возрастная структура распространённости АГ, по данным ряда исследователей [3, 4], составляет: в возрасте старше 50 лет – более половины населения, старше 60 лет – 60–80 %. Осведомлённость о наличии у них АГ составляет среди мужчин 37 %, среди женщин 59 %. При этом только 21,6 % мужчин и 46,7 % женщин принимают гипотензивные препараты, эффективность же проводимой антигипертензивной терапии значительно ниже – 5,7 и 17,5 % соответственно.

Возникновение, развитие и прогноз АГ во многом определяют факторы риска – это различные условия внешней и внутренней среды. Они повышают риск развития гипертонии посредством различных нарушений обмена веществ и изменений деятельности внутренних органов. Согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2013), основными факторами риска АГ признаны возраст, уровень артериального давления (АД), абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, курение, повышенные уровни глюкозы и липидов.

Действуя одновременно и на протяжении длительного времени, факторы риска способствуют более тяжёлому течению болезни и развитию различных осложнений. Устранение этих факторов, напротив, облегчает лечение.

Высокая распространённость сердечно-сосудистых заболеваний отмечается как среди городского, так и среди сельского населения. Проведённые исследования выявили недостаточную информированность населения относительно профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и роли здорового образа жизни, а также несоблюдение уже известных и широко рекомендуемых профи-

© О.Н. Ковалёва, Р.Н. Юлдашев, С.Ю. Турсунов и др., 2014

лактических мероприятий. Недостаточен контроль эффективности лечения, мероприятий вторичной профилактики, отмечается позднее взятие на диспансерный учёт.

Таким образом, перед здравоохранением встают новые ответственные задачи по разработке и внедрению рациональной формы организации кардиологической помощи, в частности, борьбы с таким распространённым заболеванием, как гипертоническая болезнь.

Цель исследования – изучение распространённости факторов кардиоваскулярного риска среди больных в городах Харьков и Андижан.

Материал и методы. Проведено скринирующее обследование лиц городов Харьков и Андижан, выборки обследуемых лиц были сопоставимы по полу и возрасту, количество обследованных составило 1000 человек.

Верификация АГ проводилась согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) – 2011. АД у пациентов измеряли в положении сидя, на правой руке, дважды, с интервалом 3 мин. При оценке результатов учитывали среднее значение измерений.

Изучали следующие модифицированные факторы риска: данные о курении, физической активности, концентрации в крови общего холестерина, наличие АГ, а также при помощи анкетирования выясняли наличие и приверженность к антигипертензивной терапии, род профессиональных обязанностей, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний. Антропометрические данные включали измерение роста и массы с последующим расчётом индекса массы тела.

Была оценена ситуация в отношении АГ, изучены некоторые характеристики обследуемых (образование, профессия, вредные привычки и др.), прослежена динамика параметров (частота и эффективность лечения).

Исследование модифицированных факторов риска АГ среди лиц г. Андижана показало, что количество курящих мужчин составляет 48,9 %, употребляющих алкогольные напитки – 43,5 %; среди женщин курящих и употребляющих алкогольные напитки не было. При сравнительной характеристике больных г. Харькова и г. Андижана достоверной разности между количеством курящих мужчин выявлено не было; что касается женщин, то наличие вредной привычки выявлено

у 6,25 % украинок, преимущественно в возрастной категории до 55 лет.

Влиянию курения на развитие и прогрессирование АГ посвящены многочисленные исследования – Multinational INTERHEART study, WHO MONICA, International Studies of Infarct Survival (ISIS) [5–7] и др. В этих исследованиях показано, что среди курящих АГ встречается в 2 раза чаще, чем среди некурящих. Отмечено несколько вероятных механизмов ассоциации курения с АГ. Под воздействием веществ, входящих в состав табачного дыма, происходит повышение С-реактивного белка, действие которого на рецепторы ангиотензина 1-го типа приводит к последующей пролиферации гладкомышечных клеток. Свободные радикалы дыма сигарет индуцируют оксидативный стресс и развитие эндотелиальной дисфункции, а также влияют на активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушают высвобождение окиси азота из аминокислоты L-аргинина, что приводит к нивелированию роли NO в регуляции базального тонуса сосудов. Известно прямое влияние на спазм периферических сосудов никотина, что играет существенную роль в развитии АГ. Одним из механизмов развития АГ у курильщиков может быть также индуцированное курением поражение почек [8].

При исследовании антропометрических данных выявлено, что избыточную массу тела имеют 9,4 % лиц, обследованных в г. Андижане, причём у мужчин таковая встречается чаще, чем у женщин, – 13,9 и 9,8 % соответственно. Анализ индекса Кетле показал, что среди лиц г. Харькова избыточную массу тела имеют 12 % мужчин и 22,8 % женщин.

Влияние избыточной массы тела на формирование АГ можно объяснить гормонально-метаболическими нарушениями. Основную роль играют гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, вызывающие нарушение реабсорбции ионов натрия в почках с последующим развитием гиперволемии и увеличением нагрузки на сердце. Под влиянием инсулинорезистентности активируется симпатoadреналовая система с развитием гиперкортизолемии, повышением активности ренин-ангиотензиновой системы и последующим повышением сосудистого тонуса [9, 10]. Механизм повышения тонуса сосудов потенцируют также и биологические активные вещества, секретирующиеся собственно жировой тканью. Дисрегуляция сосудистого тонуса приводит к повышению перифери-

ческого сосудистого сопротивления и повышению АД.

Гиперхолестеринемия как критерий дислипидемии определялась у 28,8 % обследованных лиц г. Андижана. Анализ содержания общего холестерина (ОХС) по гендерному признаку показал достоверное его повышение у женщин на 12 % по сравнению с мужчинами. Повышение концентрации ОХС крови среди обследуемых г. Харькова было выявлено у 34,3 %, при гендерном анализе достоверное увеличение на 17 % было отмечено у лиц женского пола. Характерно повышение содержания ОХС с возрастом с максимумом в возрастной категории более 55 лет. Комбинация АГ и гиперхолестеринемии является прогностически неблагоприятным фактором. Так, согласно данным исследования, наличие АГ у лиц с дислипидемией повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза, при сочетании с другими факторами риска – в 5–6 раз [11], а повышение уровня холестерина у больных АГ на 1 % повышает риск развития ИБС на 2 % [12].

Ассоциация АГ и дислипидемии может как сочетать два различных фактора сердечно-сосудистого риска, так и иметь общую почву возникновения – инсулинорезистентность. В условиях инсулинорезистентности происходит активный липолиз жировой ткани с усиленной секрецией свободных жирных кислот и поглощением их печенью. Повышение содержания свободных жирных кислот в печени стимулирует синтез проатерогенных частиц: холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, с одновременным снижением липопротеидов высокой плотности [13]. Гиперхолестеринемия также является важным фактором в развитии эндотелиальной дисфункции с выбросом биологически активных веществ и последующим нарушением сосудистого тонуса и развития АГ.

Среди обследованных больных г. Харькова преобладали лица с АГ 2-й степени. При детальной характеристике АД установлено, что в возрастной категории до 40 лет преобладала АГ 1-й степени, в возрастной категории 40 – 55 лет – АГ 2-й и 3-й степени, причём отмечалось увеличение в 1,4 раза числа мужчин с АГ 3-й степени по сравнению с женщинами, что может быть обусловлено влиянием эстрогенов и их кардиопротективными свойствами. В возрастной группе более 55 лет отмечалось выравнивание уровня АД за счёт его повышения в женской популяции.

Подобная картина наблюдалась и при обследовании лиц в г. Андижане. Риск сердечно-сосудистых осложнений растёт в зависимости от повышения уровня АД, а увеличение АД на каждые 20/10 мм рт. ст. приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий в 2 раза. У лиц с повышенным АД увеличивается риск развития сердечной недостаточности в 6 раз, ишемической болезни сердца в 4 раза и возникновение инсульта в 7 раз [14].

По характеру трудовой деятельности в г. Харькове преобладали служащие – 68,3 %, а лица, занимающиеся физическим трудом, составили 31,7 %; среди обследованных г. Андижана эти лица составили 18,2 и 81,8 % соответственно.

Исследования показали, что среди обследуемых г. Харькова 40,2 % лиц с АГ не были осведомлены о наличии у них повышенного АД. Среди знавших о наличии АГ регулярно принимали гипотензивные средства около 33 %. Среди обследуемых г. Андижана о наличии АГ знали 50 % лиц, лечился лишь 21 % лиц, причём эффективность лечения была низкой.

По данным обследования в г. Андижане, в результате трёхлетнего проспективного наблюдения и осуществления комплекса профилактических мероприятий количество осведомлённых о своём заболевании больных АГ увеличилось до 84,6 %, охват лечением – до 71,7 %, а эффективность лечения увеличилась в 9,5 раза.

Выводы

1. Установлено, что наиболее распространёнными факторами риска развития артериальной гипертензии являются вредные привычки, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела.

2. Выявлены различия в распространённости факторов риска развития артериальной гипертензии среди лиц г. Харькова и г. Андижана.

3. Эффективными мероприятиями первичной профилактики следует считать проспективные наблюдения населения, что позволяет увеличивать количество вновь выявленных больных с артериальной гипертензией.

4. Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска способствует повышению приверженности больных к лечению и оптимизации антигипертензивной терапии.

Список литературы

1. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. – Geneva, WHO, 2009.
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, WHO, 2010.
3. Чепурина Н. А. Оценка прогностической значимости суммарного сердечно-сосудистого риска и факторов, его определяющих, в когорте мужчин – государственных служащих : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Чепурина. – М., 2009. – 16 с.
4. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, О.В. Вихирева [и др.] // Проф. заболевания и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3–7.
5. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): Case–Control Study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. – 2004. – № 364. – P. 937–952.
6. WHO MONICA Project. Current smoking and the risk of nonfatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project Populations / M.S. Mahonen, P. Mcelduff, A.J. Dobson [et al.] // Tob Control. – 2004. – № 13. – P. 244–250.
7. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the united kingdom. The international studies of infarct survival (ISIS) collaborators / S. Parish, R. Collins, R. Peto [et al.]. // BMJ. – 1995. – № 311. – P. 471–477
8. Ещенко К.Н. Сердечно-сосудистая система и курение / К.Н. Ещенко, А.В. Жадан, Н.Ф. Шустваль // http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2013-06-21/distan.pdf
9. Мельниченко Г.А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составная часть метаболического синдрома / Г.А. Мельниченко, Е.А. Пышкина // Терап. архив. – 2001. – № 12. – С. 5–8.
10. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В.П. Лупанов // Российск. мед. журнал. – 2003. – № 6. – С. 331–338.
11. Кухарчук В.В. Артериальная гипертония, нарушения липидного обмена и атеросклероз / В.В. Кухарчук // Руководство по артериальной гипертонии / Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. – М.: Медиа Медика, 2005. – С. 289–299.
12. Balantyne C. Lipids and CVD management: towards a global consensus / C. Balantyne, B. Arroll, J. Shepherd // Eur. Heart J. – 2005. – № 26. – P. 2224–2231.
13. Безродная Л.В. Артериальная гипертензия и дислипидемия / Л.В. Безродная // Здоровье Украины. – 2007. – № 8. – С. 28–29.
14. Сиренко Ю.Н. Классификация, диагностика и стратификация риска при артериальной гипертензии / Ю.Н. Сиренко // Артериальная гипертензия.– 2007. – № 216 (тематич. номер). – С. 25–26.

О.М. Ковальова, Р.Н. Юлдашев, С.Ю. Турсунов, І.В. Ситіна, Н.М. Ібрагімова, Н.Д. Касимова, Д.М. Каландаров, Абдель Нур Абдель Нур

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОШИРЕНОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ м. ХАРКОВА (УКРАЇНА) ТА м. АНДИЖАНА (УЗБЕКИСТАН)

Вивчено поширеність факторів кардіоваскулярного ризику в осіб з артеріальною гіпертензією. При проведенні порівняльного аналізу виявлено відмінності в поширеності чинників ризику серед обстежуваних осіб Харкова і Андижана. Активні профілактичні заходи дозволяють збільшити виявлення хворих на гіпертонічну хворобу. Корекція факторів ризику сприяє оптимізації ефективності антигіпертензивної терапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фактори ризику, первинна профілактика.

О.Н. Kovalyova, R.N. Yuldashev, S.Yu. Tursunov, I.V. Sytina, N.M. Ibragimova, N.D. Kasimova, D.M. Kalandarov, Abdel Nur Abdel Nur

COMPARATIVE ANALYSIS OF PREVALENCE RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF KHARKIV (UKRAINE) AND ANDIZHAN (UZBEKISTAN)

Prevalence of cardiovascular risk factors was studied in persons with the arterial hypertension. During the leadthrough of comparative analysis found out differences in prevalence of risk factors among the inspected persons of Kharkiv and Andizhan. Active preventive measures lead to increased detection of patients with hypertension. Correction of risk factors enhances the effectiveness of antihypertensive therapy.

Key words: arterial hypertension, risk factors, primary prevention.

Поступила 23.11.13

УДК 616.12-009.72-056.52-085.225.1

П.Г. Кравчун, Ю.О. Ковальова, Б.О. Шелест, Н.Г. Риндіна, О.М. Шелест

Харківський національний медичний університет

ЕФЕКТИ РАМІПРИЛУ З СИМВАСТАТИНОМ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ НАПРУГИ З ОЖИРІННЯМ

Обстежено 62 хворих на стабільну стенокардію напруги з конституційно-екзогенним ожирінням та без нього. Хворих з нормальною масою тіла було 16 (25,81 %), з надлишковою масою і ожирінням – 46 (74,19 %). Застосування раміприлу (10 мг на добу) з симвастатином (20 мг на добу) протягом 12 тижнів сприяє нормалізації ліпідного обміну у хворих на стабільну стенокардію напруги, більш вираженому при ожирінні. Раміприл в комбінації з симвастатином пригнічує ефекти ангіотензину II, відновлює баланс між основними вазоактивними факторами і може сприяти нормалізації функції ендотелію. На фоні терапії раміприлом з симвастатином відмічалось статистично значуще зниження рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску.

Ключові слова: *стабільна стенокардія напруги, ендотелін, оксид азоту, раміприл, симвастатин.*

Ожиріння є значущим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Усі відомі фактори ризику розвитку атеросклерозу, які сконцентровані у хворих з ожирінням (гіперліпопротеїдемія, гіперглікемія, артеріальна гіпертензія тощо), несприятливо впливають на ендотелій, визиваючи його дисфункцію. Ендотелій судинної стінки – це перший прошарок клітин, свого роду перешкода, що стикається з несприятливим впливом гемодинамічних і метаболічних порушень.

Термін дисфункція ендотелію (активація ендотелію) широко використовується для позначення комплексу функціональних і біохімічних змін ендотеліальних клітин, що сприяють атеросклерозу, а на думку багатьох авторів, і започатковують розвиток цього процесу в судинній стінці.

Відомо, що ендотелій не просто утворює бар'єр між кров'ю і гладенькою мускулатурою судин, але й виробляє ряд вазоактивних речовин, що регулюють місцеві процеси гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку і судинний тонус. Дисбаланс між чинниками, що забезпечують ці процеси, розглядають як ключовий момент у патогенезі атеросклерозу [1, 2].

Дисфункція ендотелію також відіграє суттєву роль у виникненні коронарнопатії. У хворих з коронарним атеросклерозом ендотеліальна вазоактивна функція прогресивно

погіршується, починаючи від селективного порушення функції ендотелію до повної втрати ендотелійзалежної вазодилатації [3].

Ендотелій судин є складним паракринним органом, якій відіграє важливу роль у судинному гомеостазі. Його підтримка відбувається шляхом регулювання тонусу судин (рівновага між процесами вазодилатації й вазоконстрикції), будови судин (синтез і інгібування процесів проліферації) та місцевого запалення (синтез про- та протизапальних факторів) [2].

Ендотелій судин відповідає за найпотужніший з відомих ендогенних вазодилаторів – оксид азоту (NO), який синтезується з L-аргініну трьома основними ізоформами NO-синтази: двома конститутивними; нейрональною, ендотеліальною (eNOS) і індукційною (iNOS) [4]. Існує два рівня секреції NO – базальний і стимульований. Постійна базальна продукція NO відіграє важливу роль у регулюванні тонусу судинної стінки, перешкоджаючи її констрикції.

У перетвореннях і функціонуванні NO в живих системах важливу роль відіграють S-нітрозотіоли: вони можуть виступати, поперше, як депо, і, по-друге, як транспортний засіб NO, можуть забезпечувати трансформацію нейтральних молекул NO при фізіологічних значеннях рН в іони нітрозонію,

© П.Г. Кравчун, Ю.О. Ковальова, Б.О. Шелест та ін., 2014

стабілізувати й переносити останні в клітинах і тканинах.

Метою даного дослідження було встановлення закономірних взаємовідношень інтегральних маркерів ліпідного обміну і дисфункції ендотелію у хворих на стабільну стенокардію в залежності від маси тіла в динаміці лікування.

Матеріал і методи. Обстежено 62 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з конституційно-екзогенним ожирінням та без нього, що знаходилися на лікуванні в кардіологічному і інфарктному відділеннях 27-ї міської клінічної лікарні м. Харкова.

Серед хворих було 16 (25,81 %) осіб з надлишковою масою тіла і 46 (74,19 %) – з надлишковою масою і ожирінням у віці 52–78 років, середній вік – (66,81±7,82) року, з тривалістю захворювання від 6 місяців до 15 років, середня тривалість захворювання – (7,90±3,42) року. Діагноз стабільна стенокардія напруги (згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів – Canadian Cardiovascular Society's functional classification system) [1, 5] виставляли на основі рекомендацій Українського кардіологічного товариства за 2002 і 2004 рр. та Наказу МОЗ України від 14.02.02 р. № 54.

Групу порівняння склали 20 осіб, із них 8 чоловіків і 12 жінок, середній вік яких був (60,26±5,4) року і які за віком і статтю були схожими з обстеженими хворими (не було достовірних відмінностей ні з однією із груп). При ретельному обстеженні, що включало ЕКГ, навантажувальні тести, ЕхоКГ, ХМ ЕКГ, Ro-телебачення органів грудної клітки, біохімічні дослідження крові, у них не виявлено ознак ІХС і ожиріння. Особи контрольної групи не мали уражень клапанного апарату серця, АГ, захворювань бронхолегеневого апарату та міокарда, патології печінки і нирок, ендокринної патології тощо.

Вміст похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) в сироватці крові вимірювали спектрофотометричним методом M. Marzinzig et al. [6] в модифікації О.М. Ковальової зі співавт. [7].

Біохімічні дослідження ліпідів включали визначення в плазмі загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів і ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ферментативним методом з використанням наборів фірми ЗАО «ДИАКОН-ДС» (Росія). Визначення тригліцеридів включало розщеплення їх ліпазою з утворенням гліцерину і жирних кислот.

ЛПВЩ отримували шляхом осадження Апо-В ЛП гепарином у присутності іонів Mn^{2+} , з подальшим центрифугуванням при +4 °С протягом 30 хв.

Вміст ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою

$$\text{ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)} = \text{ТГ} : 2,2,$$

рівень ХС ЛПНЩ – по різниці між ЗХС і ХС, в решті фракцій ЛП ХС ЛПНЩ (ммоль/л) = ЗХС – (ТГ:2,2+ХС ЛПВЩ).

Межами норми вибирали критерії, які найбільш часто використовуються в клінічних і епідеміологічних дослідженнях [1]. Фенотипування гіперліпопротеїдемії проводили згідно рекомендацій експертів ВООЗ (2000 р.). Масу тіла оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ), що рекомендований ВООЗ. Оптимальним вважався ІМТ = 18,5–24,9 ОД., критерієм надлишкової маси був ІМТ = 25,0–29,9 ОД. і ожиріння – більше 30,0 ОД. Окрім маси тіла та росту до уваги брали співвідношення об'єму талії (ОТ) до об'єму стегон (ОС), установлювали тип розподілу жирової клітковини: центральний тип превалював у жінок при ОТ/ОС 0,85, а у чоловіків при ОТ/ОС 1,0 [8].

Цифрові дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. При застосуванні раміприлу з симвастатином (табл. 1.) у хворих з надлишковою масою тіла відмічено зменшення рівня ЗХС у крові з (6,14±0,17) до (5,87±0,16) ммоль/л через 2–3 тижні ($p > 0,05$) і до (5,52±0,15) ммоль/л через 12 тижнів лікування ($p < 0,01$). Аналогічною була динаміка рівня ЗХС у групі хворих з ожирінням. Слід відмітити, що виразність ліпідознижувального ефекту (за рівнем ЗХС) зростала через 12 тижнів лікування. В групі хворих на стабільну стенокардію напруги з ожирінням рівень ЗХС в сироватці крові через 2–3 тижні лікування зменшився лише на 1,24 % ($p > 0,05$), а через 12 тижнів – на 6,15 % ($p < 0,01$).

Рівень тригліцеридів в сироватці крові був меншим, хоча мав аналогічні закономірності. Через 2–3 тижні лікування рівень тригліцеридів знижувався на 15,05 % ($p > 0,1$) у хворих з надлишковою масою тіла і на 11,75 % ($p > 0,1$) у хворих з ожирінням при поєднанні раміприлу з симвастатином та через 12 тижнів лікування на 19,47 % ($p < 0,05$) у хворих з надлишковою масою тіла і на 16,29 % ($p < 0,05$) у хворих з ожирінням.

Рівень ХС ЛПВЩ в крові теж вірогідно змінювався при лікуванні: підвищувався ($p > 0,1$) через 2–3 і особливо достовірно через

Таблиця 1. Показники змін ліпідів у хворих на стабільну стенокардію напруги в процесі лікування ($M \pm t$)

Показник	Термін	Хворі	
		з НМТ (Δ)	з ожирінням (Δ)
<i>Базисна терапія</i>			
ЗХС, моль/л	До лікування	6,08±0,13	6,16±0,16
ТГ, ммоль/л		2,18±0,17	2,59±0,16
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,36±0,05	1,06±0,04
ЗХС, моль/л	Через 2–3 тижні	5,96±0,11 (-1,98)	6,10±0,15 (-0,98)
ТГ, ммоль/л		2,07±0,12 (-5,05)	2,46±0,14 (-5,02)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,42±0,06 (+4,41)	1,15±0,05 (+7,83)
ЗХС, моль/л	Через 12 тижнів	5,81±0,09 (-4,45)	5,96±0,14 (-3,25)
ТГ, ммоль/л		1,94±0,13 (-11,01)	2,34±0,14 (-3,66)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,53±0,07 (+11,11)	1,26±0,06 (+15,88)
<i>Терапія раміприлом з симвастатином</i>			
ЗХС, моль/л	До лікування	6,14±0,17	6,18±0,16
ТГ, ммоль/л		2,26±0,18	2,64±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,37±0,05	1,08±0,04
ЗХС, моль/л	Через 2–3 тижні	5,87±0,16 (-4,4)	6,11±0,16 (-1,24)
ТГ, ммоль/л		1,92±0,17 (-15,05)	2,33±0,15 (-11,75)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,47±0,06 (+7,29)	1,16±0,05 (+7,4)
ЗХС, моль/л	Через 12 тижнів	5,72±0,15* (-6,85)	5,80±0,14* (-6,15)
ТГ, ммоль/л		1,82±0,15* (-19,47)	2,21±0,14* (-16,29)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,61±0,06* (+14,91)	1,33±0,06* (+18,8)

Примітка. $p < 0,05$; *рівень значущої розбіжності у порівнянні з величинами до лікування; Δ – відсоток збільшення (+)/зменшення (-) у порівнянні з величинами до лікування.

Тут і в табл. 2.

12 тижнів лікування раміприлом з симвастатином як у осіб з нормальною, так і надлишковою масою тіла.

Еквівалентом дисфункції ендотелію є зниження синтезу і підвищена деградація NO [9] – потужного судинорозширювального і антиатерогенного фактора. Згідно з сучасними уявленнями ушкодження ендотелію відіграє ключову роль у розвитку судинних змін і ураженні органів-мішеней, прогресуючи у відсутності терапії від порушень функції ендотелію і структурних змін судинної стінки і до серцево-судинних ускладнень [10].

Інгібітори АПФ, які подавляють ефекти ангіотензину II, відновлюють баланс між основними вазоактивними факторами і можуть сприяти нормалізації функції ендотелію. Значна кількість даних, які розширили уявлення про механізми дії інгібіторів АПФ: роль тканинної РАС, кардіо-нефрон- і вазопротекторні властивості [11, 12], дозволяє позиціонувати інгібітори АПФ в якості не тільки потужних антигіпертензивних препаратів, але й препа-

ратів вибору для профілактики і лікування серцево-судинних ускладнень при ожирінні.

Вміст МОА (S-нітрозотіолів) зберігався зниженим протягом усього курсу терапії раміприлом з симвастатином (табл. 2). У хворих на стабільну стенокардію напруги як з надлишковою масою тіла, так і з ожирінням рівень підвищення не досягав достовірної значущості через 2–3 тижні лікування, але за 3 місяці майже досягав значень контрольної групи [(0,187±0,057) і (0,198±0,021) ммоль/л] і був достовірним у хворих з ожирінням ($p < 0,05$). У той час як при базовій терапії у хворих на стабільну стенокардію напруги і з надлишковою масою тіла і ожирінням підвищення цього показника за 2–3 тижні лікування також було не достовірним, через 3 місяці терапії це підвищення було значним [(0,176±0,046) і (0,167±0,039) ммоль/л відповідно], проте не досягало значень контрольної групи ($p > 0,1$).

Інгібітор АПФ раміприл у цієї категорії хворих, по можливості, повинен володіти до-

Таблиця 2. Динаміка вмісту MAO (S-нітрозотіолів) у плазмі крові хворих на стабільну стенокардію напруги (ССН) з різною масою тіла в процесі терапії раміприлом і симвастатином

Термін лікування	Вміст MAO у хворих з ССН			
	з НМТ		з ожирінням	
	базисна терапія	терапія раміприлом і симвастатином	базисна терапія	терапія раміприлом і симвастатином
До лікування	0,0137±0,048	0,144±0,051	0,125±0,032	0,136±0,044
Через 2 тижні (Δ)	0,0158±0,047 (+13,3)	0,167±0,056 (+2,08)	0,146±0,041 (+14,39)	0,147±0,029 (+8,08)
Через 3 міс (Δ)	0,176±0,046 (+22,16)	0,187±0,057 (+9,2)	0,167±0,039 (+25,15)	0,198±0,021* (+45,58)

датковими вазопротекторними властивостями, які впливають на профілактику судинних ускладнень і зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Середній рівень САТ у хворих з ожирінням складав (158,4±12,2) мм рт. ст., без ожиріння – (152,6±10,3) мм рт. ст.; ДАТ – (97,7±6,3) і (95,8±6,1) мм рт. ст. відповідно. На тлі терапії раміприлом з симвастатином відмічалися статистично значущі зниження рівнів САТ до (132,4±8,6) і (130,7±7,2) мм рт. ст. та ДАТ до (85,6±5,2) і (84,5±4,9) мм рт. ст. відповідно, по даним повторного обстеження. Усі зміни були статистично значущими. Відмічалася також значна позитивна динаміка максимальних рівнів АТ.

Крім того, був проведений аналіз динаміки рівнів АТ по критеріях ефективності їхнього контролю в залежності від початкового рівня АТ (вище 150/95 мм рт. ст.). Цільовий рівень АТ досягли близько половини пацієнтів без ожиріння, а з ожирінням – 43 % пацієнтів.

Отримані нами дані з високою антигіпертензивною ефективністю раміприлу узгоджуються з результатами міжнародних багаточентрових досліджень із застосуванням

різних інгібіторів АПФ [13, 14]. Проте основним результатом включення раміприлу в комплексну терапію стало, на наш погляд, не тільки досягнення цільового рівня АТ у 42 % пацієнтів з раніше неефективним його контролем, але й покращення показників, які характеризують функціональний стан ендотелію. Слід підкреслити, що результати були отримані, незважаючи на наявність виражених порушень функції ендотелію, у 92 % пацієнтів.

Висновки

1. Застосування раміприлу з симвастином сприяє нормалізації ліпідного обміну у хворих на стабільну стенокардію напруги більш виразно при наявності ожиріння.

2. Раміприл у комбінації з симвастином подавляє ефекти ангіотензину II, відновлює баланс між основними вазоактивними факторами і може сприяти нормалізації функції ендотелію.

3. На тлі терапії раміприлом з симвастином відмічалася статистично значуще зниження рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску.

Список літератури

1. Амосова Е.Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липид-снижающую терапию. Ч. II / Е.Н.Амосова // Серце і судини. – 2011. – № 2. – С. 12–23.
2. Волков В.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин / В.И. Волков, В.И. Страна; под ред. О.Я. Бабака. – К.: Четверта хвиля, 2011. – 480 с.
3. Вебер В.Р. Половые и возрастные особенности распределения метаболического синдрома и отдельных факторов его развития / В.Р. Вебер, М.Н. Конечна // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 10–12.
4. Амброскина В.В. Инсулинорезистентность и системное воспаление как эффекторные механизмы прокоронарогенного действия алиментарных липидов / В.В. Амброскина, Т.А. Крячок // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С. 82–89.
5. Амбросова Т.М. Роль гіперінсулінемії у формуванні порушень адипокінового профілю у хворих із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла й ожирінням / Т.М. Амбросова // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 47–54.

6. *Marzinzin M.* Improved methods end products of nitric oxide in biological fluids: nitrites, nitrates and S-nitrosotriols / *M. Marzinzin, A.K. Nussler, J. Stadler* // *Nitric oxide*. – 1997. – Vol. 1. – P. 177–189.
7. *Ковальова О.М.* Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту (методичні рекомендації) / *О.М. Ковальова, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач* – К.: СПД ФО Тарасенко В.П., 2007. – С. 12–16.
8. Антиатерогенные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с позиций медицины, основанной на доказательствах. Ч. 1 / *Д.В. Преображенский, Т.А. Батыралиев, М.К. Пересыпко* [и др.] // *Кардиология*. – 2006. – № 3. – С. 57–63.
9. Значение определения нитратов-нитритов как маркеров дисфункции при сердечно-сосудистой патологии / *Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, Г.Ю. Титова, О.В. Глебова* // *Український медичний часопис*. – 2009. – № 6 (74). – С. 49–53.
10. Кардиоренальная патология при сахарном диабете 1 типа: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции / *М.В. Шестакова, И.Р. Ярек-Мартынова, С.С. Кухаренко* [и др.] // *Терап. архив*. – 2005. – № 6. – С. 40–46.
11. *Лупанов В.П.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении и прогнозировании больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Фокус на рамиприл / *В.П. Лупанов* // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 1. – С. 36–42.
12. *Soler M.J.* Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system / *M.J. Soler, J. Loveras, D. Batlle* // *Med. Clin. (Barc.)*. – 2008. – Vol. 131. – P. 230–236.
13. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function / *K. Cruickshank, L. Riste, S.G. Anderson* [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2085–2090.
14. *Azra M.* Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system / *M. Azra, J. Feely* // *JRAAS*. – 2004. – Vol. 5. – P. 102–108.

П.Г. Кравчун, Ю.А. Ковалёва, Б.А. Шелест, Н.Г. Рындина, А.Н. Шелест
ЭФФЕКТЫ РАМИПРИЛА С СИМВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ С ОЖИРЕНИЕМ

Обследовано 62 больных стабильной стенокардией напряжения с конституционно-экзогенным ожирением и без него. Больных с нормальной массой тела было 16 (25,81 %), с избыточной массой и ожирением – 46 (74,19 %). Применение рамиприла (10 мг в сутки) с симвастатином (20 мг в сутки) в течение 12 недель способствует нормализации липидного обмена у больных стабильной стенокардией напряжения, более выраженному при ожирении. Рамиприл в комбинации с симвастатином подавлял эффекты ангиотензина II, восстанавливал баланс между основными вазоактивными факторами и способствовал нормализации функции эндотелия. На фоне терапии рамиприлом с симвастатином отмечалось статистически значимое снижение уровней систолического и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, эндотелин, оксид азота, рамиприл, симвастатин.

P.G. Kravchun, Yu.O. Kovalova, B.O. Shelest, N.G. Ryndina, O.M. Shelest
EFFECTS OF RAMIPRIL AND SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS ASSOCIATED WITH OBESITY

In this clinical study there were examined 62 patients with stable angina pectoris with constitutional exogenous obesity and without one. Among the patients with isolated SAP there were revealed 16 (25.81%) patients with normal body weight and 46 (74.19%) patients with overweight and obesity. The 12 week treatment by Ramipril (10 mg daily) with Simvastatin (20 mg daily) is effective for normalizing lipid metabolism in patients with stable angina pectoris, but more significantly in patients with obesity. Ramipril combined with Simvastatin suppress the effects of angiotensin II, restoring the balance between the major vasoactive factors and may play role in normalizing of endothelial function. Under the treatment by Ramipril with Simvastatin it were marked statistically significant reduction in systolic and diastolic blood pressure.

Key words: stable angina pectoris, endothelin, nitric oxide, Ramipril, Simvastatin.

Поступила 22.11.13

УДК 616.12-009.72-058.84-073

В.Н. Погорелов, В.В. Брек, В.Л. Прохоренко, И.В. Волкова, М.С. Бирюков*

Харьковский национальный медицинский университет

**Дорожная клиническая больница ст. Харьков*

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЁГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ, ОСЛОЖНЁННЫМ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

У 73 больных хроническим лёгочным сердцем с застойной сердечной недостаточностью, получавших пентоксифиллин, из них 42 больных – пентоксифиллин с торасемидом, изучали показатели лёгочной гемодинамики, вентиляционной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксида азота, а также динамику интерлейкинов 1 β и 4. В группе больных, получавших пентоксифиллин с торасемидом, отмечались более выраженные положительные клинико-лабораторные изменения, направленные на уменьшение застоя в лёгких и других органах, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: *хроническое лёгочное сердце, застойная сердечная недостаточность, пентоксифиллин, торасемид.*

С современных позиций хроническое лёгочное сердце – это клинический синдром, характеризующийся задержкой жидкости, периферическими отёками и повышением венозного давления у больных с заболеваниями лёгких при отсутствии других причин вентрикулярной дисфункции. Задержка жидкости в малом круге кровообращения ухудшает газообмен. Нарастающая гиперкапния повышает периферическое сосудистое сопротивление, приводит к венозному застою и перемещению жидкости из сосудистого русла в ткани. Снижение эффективной циркуляции крови стимулирует продукцию ренина и секрецию вазопрессина, что способствует нарушению микроциркуляции, а также повышению систолического давления в лёгочной артерии. Нарушение микроциркуляции способствует развитию микротромбоза в малом круге кровообращения. Включение в терапию больных хроническим лёгочным сердцем пентоксифиллина сопровождалось выбросом оксида азота (NO), вазодилатацией сосудов малого круга кровообращения, снижением систолического давления в лёгочной артерии и улучшением вентиляционной функции лёгких [1]. Кроме того, пентоксифиллин ингибирует провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерферон- γ , фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV ФК, то есть

задерживает ФНО-индуцированный путь апоптической гибели клеток миокарда [2–4].

У больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких с СН, наряду с другими лекарственными средствами, используются петлевые диуретики фуросемид и торасемид [5, 6]. Уникальное свойство торасемида блокировать альдостероновые рецепторы позволило применить его у больных с ХСН и артериальной гипертензией. Торасемид имеет сродство к Na⁺-2Cl-K⁺ ко-транспортным каналам, ингибирует открытие каналов хлора. Ему присущи свойства тиазидоподобных и калийсберегающих диуретиков [7–9], а биодоступность в 2 раза выше, чем у фуросемида, и достигает 80–90 % при застойной СН. Период полувыведения – до 5 часов. Препарат на 80 % метаболизируется в печени. По сравнению с фуросемидом он имеет более выраженную вазодилатирующую способность, аналогичную тиазидоподобным диуретикам. Его дополнительный вазодилатирующий эффект связан с ингибированием ангиотензина II (АП) опосредованной вазоконстрикции, а также способностью блокировать каналы хлора, что вызывает деполаризацию мембраны и приводит к открытию Ca²⁺-каналов. Кроме того, антиальдостероновое действие даёт торасемиду некоторые преимущества в лечении больных застойной СН по сравнению с фуросемидом [5, 7–10].

© В.Н. Погорелов, В.В. Брек, В.Л. Прохоренко и др., 2014

Цель данной работы – оценка вазодилатирующей и терапевтической эффективности пентоксифиллина с торасемидом у больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца.

Материал и методы. В терапевтическом отделении ДКБ ст. Харьков в 2010–2014 гг. под наблюдением находились 73 больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца, средний возраст которых составил (63 ± 7) лет. Все больные получали общепринятые лекарственные средства. Больным 1-й группы (31 чел.) в комплексную терапию дополнительно включали пентоксифиллин (Латрен®), который вводили в/в капельно 100 мг раствора N7-10. Больным 2-й группы (42 чел.) – пентоксифиллин в комбинации с торасемидом 20 мг в сутки. Обе группы больных были сходны по полу, возрасту, клинико-функциональной форме заболевания, отмечалась их клинико-лабораторная идентичность. В контрольную группу вошло 15 условно-здоровых лиц. Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали с помощью ЭхоКГ, систолическое давление в лёгочной артерии – с помощью доплерЭхоКГ. Функцию внешнего дыхания изучали методом спирографии. Газовый состав артериальной крови оценивали по показателям pCO_2 и PO_2 . Уровень NO определяли модифицированным методом [10]. Уровень эндотелина-1 и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), содержание про- и противовоспалительного цитокинов – интерлейки-

нов (ИЛ-1 β , ИЛ-4) – определяли иммуноферментным методом [3, 4, 8, 10].

Результаты и их обсуждение. На фоне проводимой терапии с включением пентоксифиллина и его комбинации с торасемидом у больных 1-й и 2-й групп отмечалось снижение веса, уменьшение размеров печени и отёков нижних конечностей, значительное улучшение общего состояния. Увеличился порог переносимости физической нагрузки без заметного для больного прироста ЧСС (рис. 1).

Динамика представленных на рис. 1 показателей до и после лечения пентоксифиллином и его комбинацией с торасемидом свидетельствует о достоверном снижении систолического давления в лёгочной артерии и уменьшении частоты сердечных сокращений. Полученные показатели позволяют предположить, что эти лекарственные средства подавляют прессорные сосудистые эффекты, вызванные АП, устраняют признаки лёгочного застоя. Положительные гемодинамические эффекты подтверждают кардиопротекторную направленность указанных лекарственных средств. Улучшение показателей лёгочной кардиогемодинамики на фоне терапии пентоксифиллином и его комбинацией с торасемидом сопровождалось увеличением объёма форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), изменением показателей газового состава крови и уменьшением признаков дыхательной недостаточности (рис. 2).

Показатели ренина, ангиотензина II, альдостерона и содержание натрия в плазме

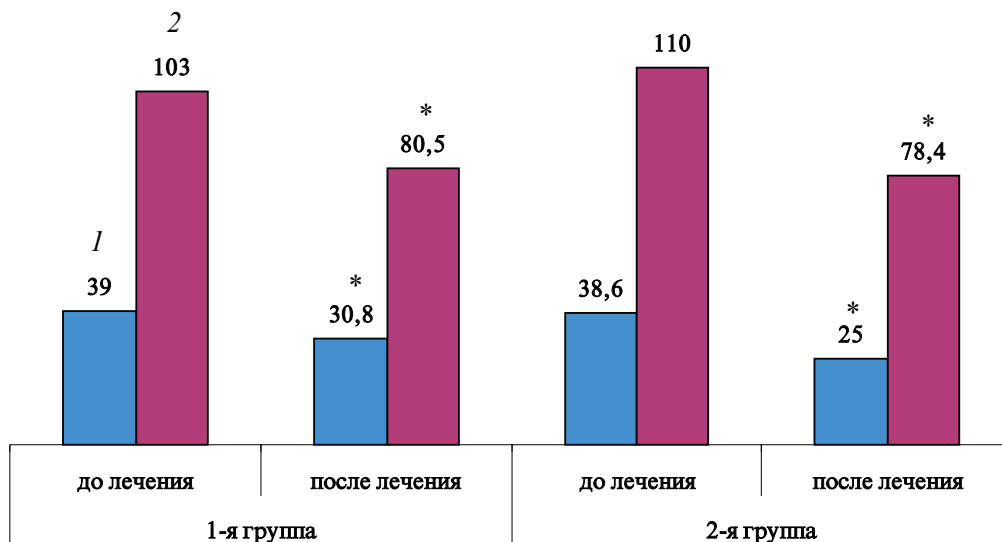


Рис. 1. Показатели систолического давления в лёгочной артерии, мм рт. ст. (1) и ЧСС в 1 мин (2) у больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и пентоксифиллина с торасемидом (2-я группа).

* $p < 0,05$.

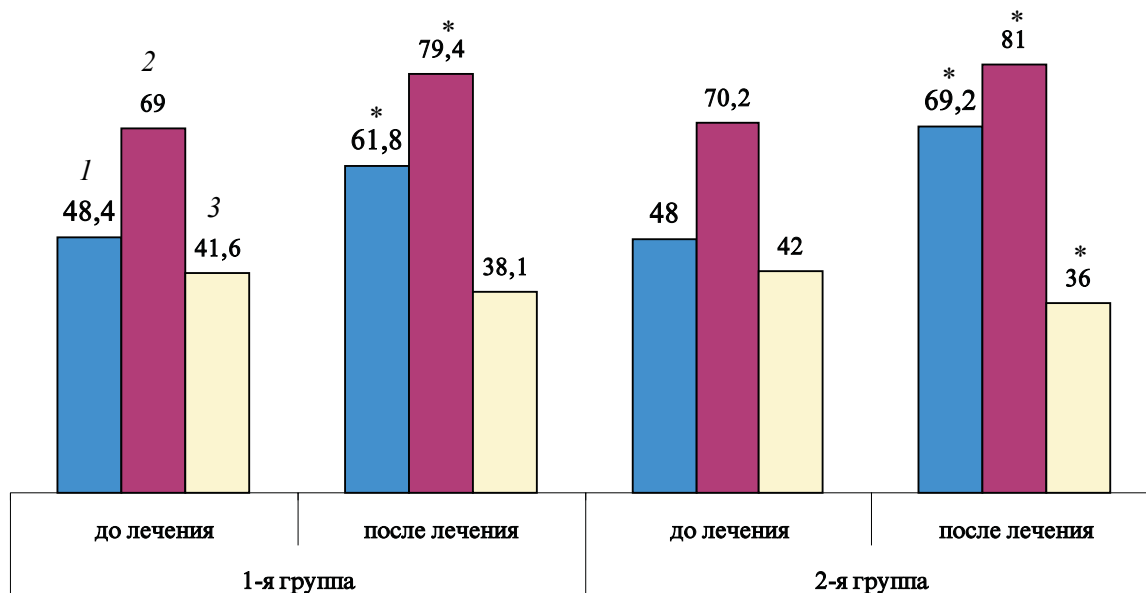


Рис. 2. Показатели ОФВ₁, % к допустимому (1); PO₂, мм рт. ст. (2) и PCO₂, мм рт. ст. (3) в крови у больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа). *p<0,05

крови на фоне терапии пентоксифиллином и его комбинацией с торасемидом представлены на рис. 3, 4.

свидетельствует снижение уровня АП и альдостерона как в 1-й, так и во 2-й группе наблюдения. Снижение ионов натрия во 2-й

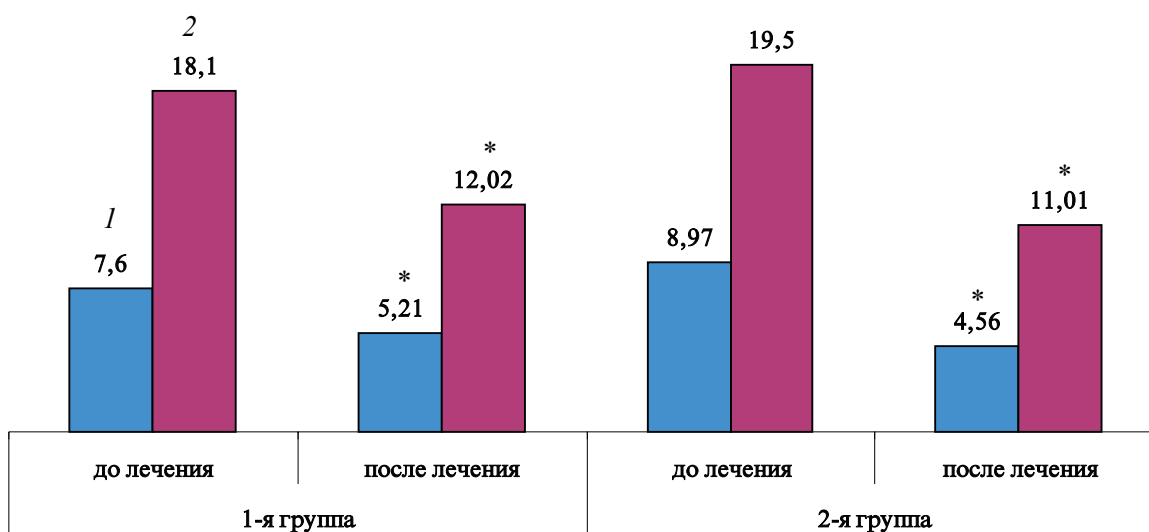


Рис. 3. Показатели ренина, нг·моль·ч⁻¹ (1) и АП, нг/моль (2) в плазме крови под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа). *p<0,05

Изменения показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и содержания ионов натрия в сыворотке крови под влиянием терапии пентоксифиллином и его комбинацией с торасемидом свидетельствуют, что свои депрессорные эффекты эти препараты реализуют через влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, где конструкторная роль АП является главной. Об этом

группе сопровождалось позитивной динамикой клинических проявлений заболевания, свидетельствующих об уменьшении застоя в малом круге кровообращения, увеличение объёма выделения мочи – об усилении почечного кровотока и исчезновении периферических отёков.

Улучшение клинко-гемодинамических проявлений застойной СН у больных храни-

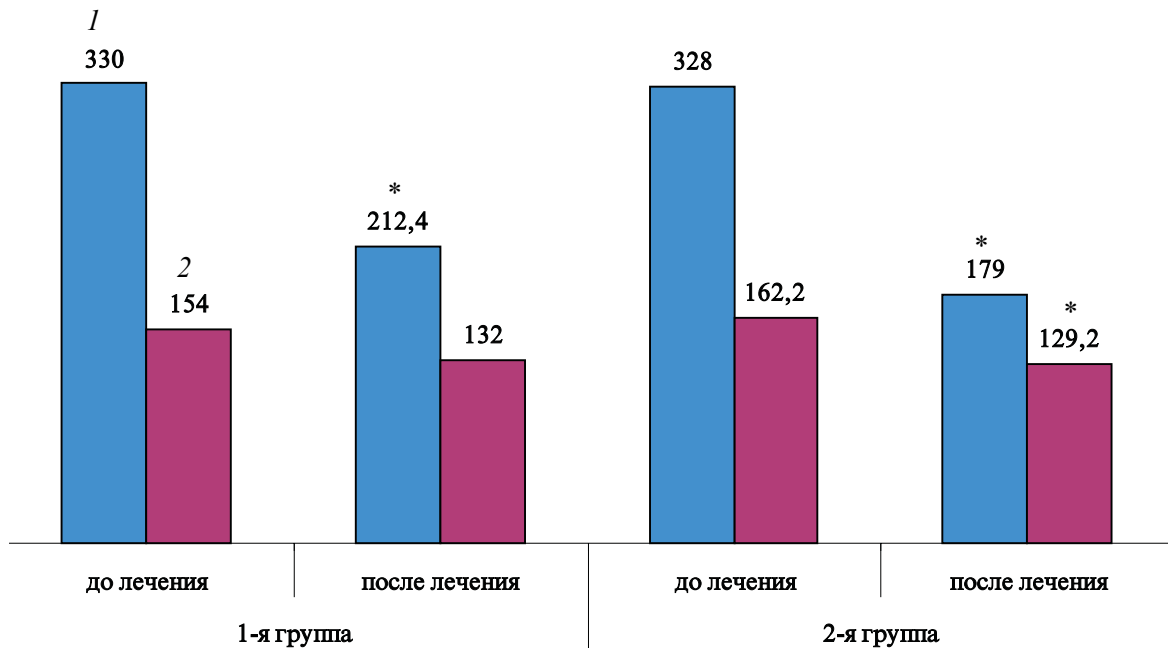


Рис. 4. Содержание альдостерона, нг/моль (1) и ионов натрия, ммоль/л (2) в плазме крови под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа). * $p < 0,05$

ческим лёгочным сердцем сопровождалось изменениями показателей NO, цГМФ и эндотелина-1 (рис. 5).

ня эндотелина-1 улучшает кровоток у больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца и уменьшает риск развития

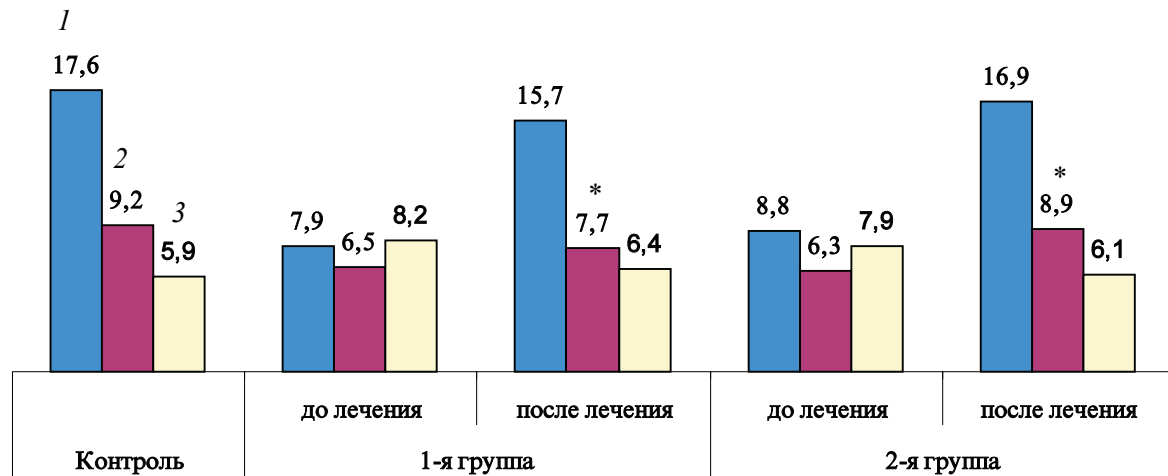


Рис. 5. Изменение показателей NO, моль/л (1), цГМФ, нмоль/л (2) и эндотелина-1, пг/мл (3) в сыворотке крови больных застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа). * $p < 0,05$

Уменьшение клинических проявлений отёчного синдрома в 1-й и особенно во 2-й группах под влиянием пентоксифиллина с торасемидом отражалось на показателях NO, эндотелина-1, то есть на показателях, характеризующих релаксационную функцию эндотелия. Необходимо отметить, что данная комбинация лекарственных средств за счёт повышения продукции NO и снижения уров-

микротромбоцитарных осложнений в малом круге кровообращения. Об этом также свидетельствует повышение уровня цГМФ в 1-й и во 2-й группах наблюдения, косвенно подтверждающих стимулирующее выделение вазоактивных веществ, которые вызывают стойкую сосудистую релаксацию, ответом на что является снижение систолического давления в лёгочной артерии (см. рис. 1).

Уровни цитокинов у больных с застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца и их изменения в период лечения пентоксифиллином и его комбинацией с тора-семидом представлены на рис. 6.

В сыворотке крови больных с застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца до лечения был обнаружен дисбаланс ци-

ных застойной сердечной недостаточностью на фоне хронического лёгочного сердца сопровождалось улучшением показателей лёгочной гемодинамики, вентиляционной функции и снижением клинических проявлений этого заболевания.

2. Лечение больных застойной сердечной недостаточностью на фоне хронического лёг-

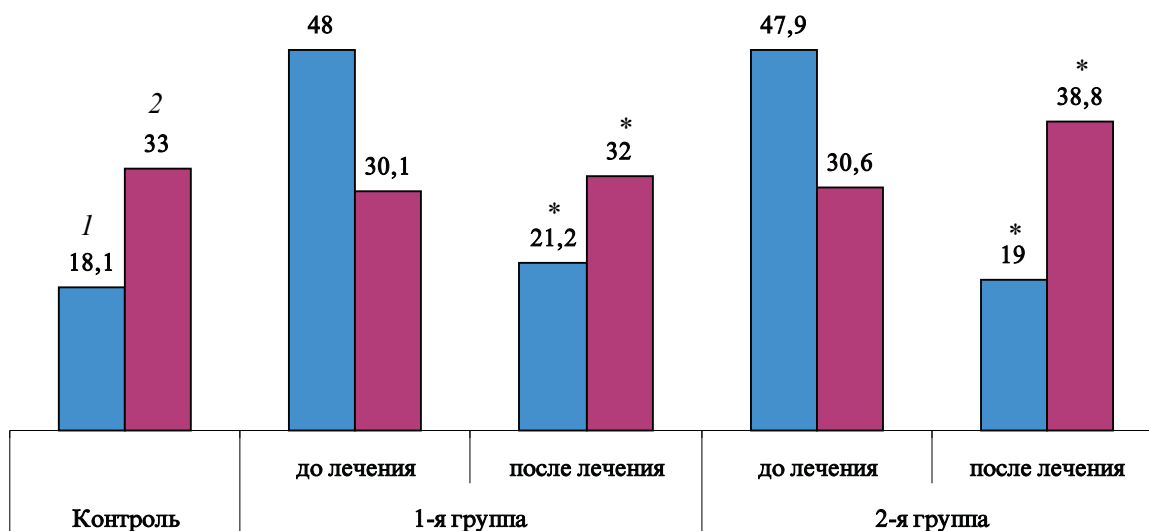


Рис. 6. Изменения уровня ИЛ-1β (1) и ИЛ-4 (2), пг/мл, в сыворотке крови больных с застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца под влиянием пентоксифиллина (1-я группа) и его комбинации с тора-семидом (2-я группа). * $p < 0,05$

токинов, то есть повышение содержания ИЛ-1β и снижение ИЛ-4. После лечения имело место достоверное снижение уровня провоспалительного ИЛ-1β и повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4.

Таким образом, приведённые на рис. 1–6 цифровые данные свидетельствуют о том, что пентоксифиллин и его комбинация с тора-семидом своё влияние реализуют через механизмы ингибирования АП, эндотелина-1 и подавления аутоиммунной активности у больных с застойной СН на фоне хронического лёгочного сердца.

Выводы

1. Применение пентоксифиллина и его комбинации с тора-семидом в терапии боль-

ного сердца пентоксифиллином и его комбинацией с тора-семидом не сопровождалось клиническими признаками нарушения ионного обмена натрия, что даёт возможность расширять терапию с включением тора-семидом в указанной суточной дозе.

3. Указанные положительные клинико-функциональные и гуморальные изменения позволяют положительно характеризовать применение пентоксифиллина и его комбинации с тора-семидом у больных застойной сердечной недостаточностью на фоне хронического лёгочного сердца как лекарственных средства с дегидрационной, противовоспалительной и кардиопротекторной направленностью.

Список литературы

1. Погорелов В.Н. Патогенетическая терапия больных с хроническим лёгочным сердцем / В.Н. Погорелов, М.П. Кириченко, В.В. Брек // Медицина сегодня и завтра. – 2001. – № 1. – С. 35–38.
2. Randomised investigation of effects of pentoxifylline of left ventricular performanse in indopathic dilated cardiomyopathy / K. Sliwa, D. Skudicky, G. Candy [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1091–1093.
3. Pentoxifylline in ischemic, hypertensive and indipathic dilated cardiomyopathy: effects of left ventricular function inflammatory cytokines and symptoms / P. Behrmann, U.M. Hengst, B.M. Richarz [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6. – P. 195–201.

4. Ковалёва О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии / О.Н. Ковалёва // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 93–100.

5. Воронков Л.Г. Полстолетия петлевых диуретиков при хронической сердечной недостаточности: старые проблемы – новые возможности / Л.Г. Воронков, Е.Н. Бесага // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 25–32.

6. Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С.В. Денисова, І.О. Ярошенко, В.М. Погорелов [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2009. – № 2 (30). – С. 43–46.

7. Приходько В.Ю. Диуретики в терапевтической практике: место торасемида / В.Ю. Приходько // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 133–137.

8. Досвід застосування торасеміду у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та зниженою функцією нирок / Г.Д. Радченко, С.М. Кушнір, Ю.М. Сіренко [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 5 (13). – С. 13–19.

9. Иркин О.И. Применение петлевых диуретиков: может ли торасемид быть препаратом первой линии? / О.И. Иркин // Здоров'я України. – 2013. – № 5 (30). – С. 61.

10. Беловол А.Н. Сердечная недостаточность: диагностика и мониторинг в процессе терапии / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 24–39.

В.М. Погорелов, В.В. Брек, В.Л. Прохоренко, І.В. Волкова, М.С. Бірюков

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ, УСКЛАДНЕНИМ ЗАСТІЙНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

У 73 хворих хронічним легеневим серцем із застійною серцевою недостатністю, які отримували пентоксифілін, із них 42 хворих – пентоксифілін з торасемідом, вивчалися показники легеневої гемодинаміки, вентиляційної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксиду азоту, а також динаміка інтерлейкінів 1β і 4. У групі хворих, які отримували пентоксифілін з торасемідом, відзначалися більш виражені позитивні клініко-лабораторні зміни, спрямовані на зменшення застою в легенях та інших органах, ніж у групі порівняння.

Ключові слова: хронічне легеневе серце, застійна серцева недостатність, пентоксифілін, торасемід.

V.N. Pogorelov, V.V. Brek, V.L. Prokhorenko, I.V. Volkova, M.S. Biryukov

SOME ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART AND CONGESTIVE HEART FAILURE

There were investigated 73 patients suffered from chronic pulmonary heart with congestive heart failure treated by Pentoxifylline, 42 of them treated by Pentoxifylline with Torasemid. Pulmonary hemodynamics, ventilative and hemorenal functions, renin-angiotensin and aldosterone rate, nitric oxide and dynamics of interleukin 1β and 4 of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more positive clinical-laboratory dynamics, directing to decrease of stagnant in lungs and other organs were in the group treated with Pentoxifylline and Torasemid than in the comparative one.

Key words: chronic pulmonary heart, congestive heart failure, Pentoxifylline, Torasemid.

Поступила 18.01.14

УДК 616. 517-085

*О.О. Шевченко**Харківський національний університет ім. В.Н. Карзіна***СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПСОРІАТИЧНОЇ ХВОРОБИ**

Представлено огляд літератури з проблеми вивчення патогенетичних механізмів псоріатичної хвороби і сучасних методів лікування цього захворювання. Відповідно до сучасної патогенетичної моделі псоріатичної хвороби розглянуто основні напрямки терапевтичного впливу на шкірні прояви захворювання. Приділено увагу необхідності системної патогенетичної терапії з використанням низки спеціально розроблених зовнішніх засобів кератолітичної, кератопластичної, протизапальної дії. Підкреслено, що комплексне лікування хворих з урахуванням різних патогенетичних ланок дозволяє досягти достатньої терапевтичної ефективності і сприяє зменшенню розвитку інвалідизуючих форм, покращенню якості життя, зменшенню соціально-економічних збитків.

Ключові слова: псоріатична хвороба, патогенетична терапія, ефективність лікування.

На сьогодні проблема псоріазу набуває загальномедичного характеру, тобто є актуальною не тільки для дерматологів, а й для лікарів різних клінічних спеціальностей, зокрема для сімейних лікарів.

Псоріаз (лускатий лишай) – це хронічний рецидивуючий папульозно-сквамозний дерматоз з визначальним значенням в його розвитку генетичних факторів, що характеризується гіперпроліферацією клітин епідермісу, порушенням їх кератинізації, запальною реакцією в дермі, частим ураженням суглобів, змінами в інших органах і системах.

Особлива увага до проблеми псоріазу обумовлена його поширеністю серед представників різних рас і національностей на всіх широтах земної кулі. Так, захворюваність населення розвинених країн досягає 2–10 % і продовжує зростати, особливо в дитячому і молодому віці. Змінюється структура контингенту хворих на псоріаз: наростає питома вага важких і резистентних випадків захворювання [1–3].

В Україні страждає на псоріаз близько 2,5 млн осіб, причому зростає захворюваність серед підлітків, дітей дошкільного віку, навіть серед немовлят.

Поширився погляд на псоріаз як на системний процес [1, 4–6]. Системний характер захворювання підтверджується широким спектром вісцеральної патології [1–3, 5, 7–9], а також порушенням функції найважливіших

регуляторних систем, таких як імунна, нервова, ендокринна [1, 3, 8, 10].

Актуальність проблеми псоріатичної хвороби також пов'язана з невирішеністю питання про терапію захворювання.

Протягом тривалого періоду дискутувалися, аналізувалися, підкріплювалися лабораторними та клінічними даними численні концепції щодо етіології та патогенезу захворювання. Проте до сьогодні не існує методів лікування, які б задовольнили клініцистів і хворих.

Відповідно до сучасної патогенетичної моделі псоріатичної хвороби виділяють такі основні напрями терапевтичного впливу на шкірні прояви захворювання: пригнічення проліферації, нормалізація порушеного диференціювання епітеліоцитів; усунення імунологічних порушень; купірування запального процесу в дермі; корекція порушень в інших органах і системах організму [11–13].

Оскільки основними патологічними процесами при псоріазі є гіперплазія епідермісу, порушення диференціювання епітеліоцитів і запальна реакція в дермі, усі методи патогенетичної терапії повинні бути спрямовані на пригнічення проліферації епітеліоцитів, нормалізацію порушень диференціювання епітеліоцитів і ліквідацію вогнища запалення. При призначенні лікувальних заходів обов'язково слід враховувати стадію захворювання, площу ураження дерми, тяжкість

© О.О. Шевченко, 2014

процесу, вік, стать, присутність супутніх захворювань і протипоказань відносно того чи іншого лікарського засобу. Обов'язковим в терапії псоріазу є використання препаратів як системної, так і локальної дії [14–26].

З метою пригнічення проліферації епітеліоцитів використовують цитостатичні препарати або інгібітори клітинного розподілу, що мають також імунодепресивну дію (метотрексат, азатіоприн, сандимун, кортикостероїдні гормони).

Дослідження свідчать, що метотрексат є найбільш ефективним у хворих з активними формами псоріазу (еритродермічна, дисемінована), вираженими ексудативними проявами, з пустульозним псоріазом, а також резистентних до звичайних методів лікування [27].

Хворим з тяжкими формами псоріазу, коли традиційна терапія неефективна або є протипоказання до інших методів лікування, призначають препарат Неорал, активним субстратом якого є циклоспорин А. Дія неоралу (сандимуну-неоралу) зумовлена інгібіцією секреції інтерлейкінів і інших цитокинів активованими Т-лімфоцитами, що приводить до падіння активності Т-лімфоцитів як в дермальному шарі, так і в епідермісі хворих псоріазом, а це опосередковано впливає на стан судин мікрокапілярного русла, гіперпроліферацію епідермісу, а також на активність клітин імунного запалення [27–30].

Застосування цитостатиків супроводжується розвитком ускладнень і побічних ефектів, що обмежує їх широке застосування, а також потребує ретельного моніторингу під час лікування. Запропоновано використання в комплексному лікуванні псоріазу гепатопротекторів для коригування порушення обмінних процесів в організмі хворих [31].

В роботі [32] отримано добрі результати застосування тіотриазоліну, що має антиоксидантну, гепатотропну дію.

Останніми роками розроблено новий препарат Тимодепресин, що застосовують у комплексній терапії при тяжких формах псоріазу. Тимодепресин має імунодепресивну дію, інгібує реакції клітинного і гуморального імунітету, водночас не накопичується в організмі та не виявляє побічних дій. На відміну від цитостатиків він не має незворотного впливу на імунокомпетентні клітини. Є дані про ефективність використання цього препарату при псоріатичному артриті [13].

При тяжких формах псоріатичної хвороби перспективним є використання в комплексній

терапії нового препарату Глутоксим, представника нового класу лікарських речовин – тіопоетинів, основними властивостями якого є висока тропність до клітин центральних органів імунітету і системи лімфоїдної тканини, посилення процесів еритролімфогранулоцитопоезу, активація системи фагоцитозу і відновлення функціональної дієздатності тканинних макрофагів. Унікальною властивістю препарату є диференційований вплив на нормальні і трансформовані клітини, здатність активувати процеси генетично програмованої клітинної загибелі (апоптозу) [33].

Ускладнення і побічні ефекти системних цитостатичних препаратів обмежують їх застосування при вульгарному псоріазі. У разі цієї патології широко використовують цитостатичну дію на епітеліоцити ультрафіолетового опромінення (УФО). Цитотоксична дія УФО на епітеліоцити забезпечує вихід із дерми і епідермісу антигенпрезентуючих клітин Лангерганса, що взаємодіють з Т-хелперами. Після дії УФО в дермі можуть залишатися дендритні клітини нового типу, більш стійкі до УФО (клітини Гренштейна). Крім того, УФО безпосередньо впливає на синтез ядерної ДНК кератиноцитів, що знижує їх мітотичну активність [27]. Провідне місце в терапії тяжкої форми псоріазу займає фототерапія (фотохіміотерапія, або ПУВА-терапія, селективна фототерапія), фототерапія середньохвильовими променями вузького спектра 311 нм).

При ПУВА-терапії основна роль належить взаємодії активованого довгохвильовими УФ-променями фотосенсибілізатора (8- або 5-метоксипсорален, які призначаються за 1,5 год до УФО в дозі 0,6–0,8 мг на 1 кг маси тіла пацієнта) з ДНК, внаслідок чого утворюються моно- або біфункціональні зв'язки, що забезпечують інгібіцію клітинної проліферації в результаті гальмування синтезу нуклеїнових кислот і білків. Наряду з пероральним прийомом фотосенсибілізатора, використовується методика ПУВА-терапії із застосуванням фотосенсибілізаторів у вигляді ванни (виключається вплив фотосенсибілізатора на обмінні процеси в організмі). По цій методиці фотосенсибілізатор розчиняють у ванні, яку потім приймає хворий, а далі лікування продовжується в УФ-кабіні [34, 35].

Ефективність селективної фототерапії (випромінювання зі спектром від 280 до 400 нм) становить 70–90 % і підвищується при додатковому призначенні дитранолу, сольових ванн, антиоксидантних препаратів [19, 22, 32, 36].

При фототерапії середньохвильовими променями вузького спектра 311 нм терапевтичний ефект досягається до появи еритеми [34, 35].

Для лікування псоріазу запропоновано ефективну комбінацію ПУВА й УФО в поєднанні з зовнішніми засобами (кальципотріолом, альцитолом), а також новий метод – імпульсну фототерапію. Позитивні результати такого лікування дорівнюють 97,3 %, що можна порівняти з ефектом ПУВА-терапії та селективної фототерапії при практичній відсутності побічних реакцій.

Для зниження інтенсивності проліферації клітин епідермісу і нормалізації процесів кератинізації найчастіше використовують вітамін А та його похідні. Із ароматичних ретиноїдів (синтетичні аналоги вітаміну А) при тяжких формах псоріазу, псоріатичній еритродермії, псоріазі волосної частини голови, псоріатичному артриті та псоріатичному ураженні кігтьових пластинок ефективним є неотигозон, у якого діючим субстратом виступає ацитретин, що нормалізує процеси проліферації, диференціювання і кератинізації клітин епідермісу. Кращий ефект і зменшення разової їх дози забезпечує комбіноване лікування з фототерапією або препаратами для локального призначення (кальципотріол, дитранол) [27–29, 37–41].

Сьогодні, на жаль, невиправдано широко в лікуванні хворих на псоріаз використовуються кортикостероїдні препарати, причому не тільки зовнішньо, але й системно, у ряді випадків – у період початкових проявів хвороби. Численні спостереження свідчать, що системне застосування кортикостероїдів, особливо неконтрольоване, призводить до погіршення перебігу захворювання, часто до розвитку його тяжких форм, таких як пустульозний псоріаз, еритродермія, псоріатичний артрит [22]. Системне лікування кортикостероїдами варто проводити лише в особливо тяжких випадках, при різко вираженій запальній реакції та неефективності інших засобів і методів лікування [32].

Останнім часом у лікуванні псоріатичного артрити використовують імуносупресивний препарат Лефлуномід, який викazuje потужну протизапальну і антипроліферативну дію [32].

У лікуванні хворих на псоріатичну хворобу широко застосовуються дезінтоксика-

ційні засоби, такі як неогемодез, тіосульфат натрію, реополіглокін, реосорбілакт.

У прогресуючій стадії псоріатичної хвороби проводиться системна терапія препаратами кальцію, що забезпечують протизапальний, гіпосенсибілізуючий ефекти, ущільнюють клітинну мембрану і нормалізують активність аденінциклази та зменшують проникність капілярів у дерму [11].

Позитивний ефект при прогресуючій стадії псоріазу спостерігається при додаванні до лікувального комплексу заспокійливих, гіпотензивних, протизапальних, ліпотропних препаратів, а також алкалоїдів беладони і фенобарбіталу [42]. Широко застосовуються седативні засоби і транквілізатори – гідазепам, адаптол, мебікар. Добре себе зарекомендував антистресорний адаптоген – гліцисед.

Застосовуються неспецифічні протипсоріатичні засоби, до яких належать вітаміни, що мають широку фармакотерапевтичну дію та активно впливають на метаболічні функції: вітаміни А і С, що виявляють антиоксидантну активність, вітамін Р, кокарбоксілаза, вітамін D3, комплексний препарат Нейровітан, що містить вітаміни B₁, B₂, B₆, B₁₂.

Не втратили свого значення в лікуванні псоріазу піротерапія, адаптогени. Заслужує на увагу застосування гепарину, особливо при тяжких формах псоріазу [12]. Результати досліджень показали його імунодепресивну, цитостатичну, протизапальну, гіпосенсибілізуючу дію. Виявлено антимиотичну дію препарату внаслідок гальмування мітозу в його заключній стадії. Призначають хворим на псоріаз також інгібітори фосфодіестерази, препарати метилксантинової групи — теофілін, еуфілін, кофеїн, трентал, папаверин, АТФ і деякі антигістамінні засоби (тавегіл, фенкарол, дипразин).

Важливе значення мають методи фізіотерапевтичного впливу. Крім згаданих вже УФО, ПУВА-терапії, селективної фототерапії, призначаються фонофорез на псоріатичні бляшки, електросон, електрофорез із бромідом натрію, індуктотермія надниркових залоз, вплив на регіонарні парасимпатичні лімфовузли, лазеротерапія. В останнє десятиліття все більшого визнання набуває фотодинамічна терапія із застосуванням фотосенсибілізаторів.

При псоріатичному поліартриті широко застосовуються нестероїдні протизапальні

препарати, селективні інгібітори ЦОГ-2, такі як моваліс, німесил, хондропротектори, що містять глікозоаміноглікани, хондроїтинсульфати, останнім часом — препарат міа-кальчик, що має виражену протизапальну, знеболювальну дію, впливає на обмін кальцію в кістках і суглобах [32].

При тяжких формах псоріазу стали застосовуватися біологічні методи лікування, тобто лікування цитокинами (ремікейд – інфліксимаб). Імунна система та імунологічне запалення є місцем дії цих препаратів, вони виступають в ролі модифікаторів імунної відповіді [8, 10, 43–47]. Особливістю дії цих препаратів є селективність по відношенню до важливих ланцюгів формування імунного запалення при мінімальній інтерференції з фізіологічними механізмами імунної відповіді [48, 50]. Біологічні модифікатори імунної відповіді включають протизапальні цитокини, моноклональні антитіла, антагоністи рецепторів, розчинні форми рецепторів [50–55]. Обговорюється можливість використання модифікаторів імунної відповіді і в лікуванні інших захворювань [56].

В досягненні позитивної терапевтичної ефективності при лікуванні тяжких форм псоріазу неабияке значення надається виявленню та санації супутньої патології, а також проведенню ад'ювантної терапії.

Багаточисельні дослідження патогенезу псоріатичної хвороби свідчать, що в механізмах її розвитку велику роль відіграють: стан оксидантної і антиоксидантної систем, вільнорадикального й перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків, мембранна патологія, порушення обміну іонів металів, білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, дисфункція інтегративних систем контролю гомеостазу (нервова, ендокринна та імунна) і систем, які забезпечують міжклеточні, міжклітинні, міжорганні комунікативні зв'язки та дренажну функцію мікроциркуляторного судинного русла. Виходячи із цих загальних закономірностей і незважаючи на форму, фазу та ступінь тяжкості псоріатичної хвороби, комплексну терапію слід доповнити застосуванням в клінічній практиці анаболічних поліпротекторів по типу Кардонат і широкого спектра біофлавоноїдів – рослинних поліфенольних сполук. Кардонат має виражену антиоксидантну і гіполіпідемічну дію, пов'язану зі зниженням інтенсифікації ПОЛ,

поліпшенням або нормалізацією показників ліпідного обміну. Застосування кардонату у хворих поліпшує загальний стан, зменшує вираженість клінічних симптомів і кількість терапевтичних засобів, що застосовуються, не викликає побічних ефектів [57].

Одне з провідних місць у комплексній терапії хворих на псоріатичну хворобу посідає зовнішня терапія.

Інститутом дерматології та венерології АМН України (м. Харків) разом з Державним науковим центром лікарських засобів був розроблений алгоритм зовнішнього лікування псоріатичної хвороби з використанням ряду спеціально розроблених засобів кератолітичної, кератопластичної, протизапальної дії, а саме крем Бетаметазон, мазь Тримістин, Бетасалік, Преднікарб та крем Карбодерм 10 % [32]. До цих алгоритмів доцільно додати препарати, що запропоновані останнім часом, зокрема трансдермальні нестероїдні селективно-клітинні інгібітори цитокінів, імуномодулятори, що не містять кортикостероїдів. Це такі препарати, як мазь Такролімус (протопік) і крем Елідел (пімекролімус). Крім того, для лікування псоріатичного висипання «проблемних» локалізацій (обличчя, шия, складки тощо) використовуються нефторовані топічні стероїди (мометазону фураат) і у випадках резистентного висипання з вираженим лущенням – комбінований топічний стероїд, що містить кератолітичний засіб (елоком С). Для тривалого контролю псоріазу призначаються препарати, що регулюють множення кератиноцитів (препарати групи вітаміну Д₃).

Механізм дії активних метаболітів вітаміну Д₃ здійснюється за принципом гормонорецепторної взаємодії. Встановлено, що, крім своєї класичної ролі в фосфорно-кальцієвому обміні, вітамін Д₃ бере участь в епідермальній проліферації і диференціації. Застосування зовнішніх форм вітаміну Д₃ представляє все більший інтерес для клініцистів. Мазь Псоркутан (американський аналог – довонекс) – новий представник антипсоріатичних засобів, найбільш активний метаболіт природного вітаміну Д₃. Можлива як монотерапія псоркутаном, так і комбінація з ФХТ та іншими методами і комплексами терапії псоріазу [58].

Одним з найефективніших препаратів місцевої дії при псоріазі є Дайвобет (кальципотріол/бетаметазону дипропіонат). Особливість дії препарату полягає в тому, що він дає

зможу одночасно впливати на ряд патогенетичних чинників, а також підсилює дію кожного з двох препаратів, які входять до його складу. Доведено, що раціональне використання препарату Дайвобет дає змогу усунути клінічні вияви псоріазу, відновити працездатність хворих і покращити якість їхнього життя [59].

Перспективними є трансдермальні нестероїдні селективно-клітинні інгібітори цитокінів, імуномодулятори, що не містять кортикостероїдів. Це такі препарати, як мазь Такролімус (протопік) і крем Елідел (пі-мекролімус).

Таким чином, останнім часом для лікування псоріазу та профілактики загострень

розроблено багато ефективних засобів, які можуть значно підвищити якість життя пацієнтів, а іноді й зовсім змусити на довгі роки забути про цю хворобу.

Слід зауважити, що тільки комплексне лікування хворих з урахуванням різних патогенетичних ланок дозволяє досягти достатньої терапевтичної ефективності і тим самим допомогти цій надзвичайно тяжкій категорії хворих.

Практичне застосування нових сучасних методів лікування псоріазу передбачає зниження рівня захворюваності важкими формами дерматозу, скорочення випадків інвалідизації, рішення проблем соціальної адаптації хворих на псоріаз.

Список літератури

1. *Довжанский С.И.* Псориаз или псориагическая болезнь. Ч. 1 / С.И. Довжанский, С.Р. Утц // Саратов, 1992. – 175 с.
2. *Мордовцев В.Н.* Псориаз. Патогенез, клиника, лечение / В.Н. Мордовцев, Г.В. Мушет, В.И. Альбинова. – Кишинев: Штиинца, 1991. – 186 с.
3. *Шарапова Г.Я.* Псориаз / Г.Я. Шарапова, Н.Г. Короткий, М.Н. Молоденков – М.: Медицина, 1989. – 223 с.
4. *Бадюкин В.В.* Клинические проявления и течение злокачественной формы псориагической артропатии / В.В. Бадюкин // Терап. архив. – 1979. – № 7. – С. 23–37.
5. *Шлопов В.Г.* Клинико-морфологический анализ висцеральных проявлений псориагической болезни / В.Г. Шлопов, Т.И. Шевченко // Врач. дело. – 1988. – № 8. – С. 88–91.
6. *Wahba A.* Psoriasis: an epidermal disease or a systematic condition / A. Wahba // Inter. T. Dermatol. – 1981. – Vol. 20, № 3. – P. 108–109.
7. *Дюрдь П.И.* Комплексное лечение псориаза сирепаром и гепарином с учетом функционального состояния печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.И. Дюрдь. – Гродно, 1984. – 162 с.
8. *Панасюк Н.Н.* Поражение почек при псориазе / Н.Н. Панасюк // Терап. архив. – 1988. – Т. 60, № 6. – С. 130–134.
9. *Полканов В.С.* Функциональное состояние поджелудочной железы у больных псориазом / В.С. Полканов // Актуальные вопросы дерматологии: Сб. научн. тр. СНИКВИ. – Свердловск, 1991. – С. 9–13.
10. *Baadsgaard O.* The role of the immune system in the pathogenesis of psoriasis / O. Baadsgaard, Y. Ficher, T.T. Voorhees // J. Invest. Dermatol. – 1990. – Suppl. 95. – P. 32–34.
11. *Bowcock A.M.* Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies / A.M. Bowcock // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – P. 551–556.
12. *Lebwohl M.* Innovations in the treatment of psoriasis / M. Lebwohl // J. Am. Acad. Dermatol. – Vol. 51, № 1. – P. 40–41.
13. *Menter A.* Current and future management of psoriasis / A. Menter, C.E. Griffiths // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 272–284.
14. *Владимиров В.В.* Современные представления о псориазе и методы его лечения / В.В. Владимиров, Л.В. Меньшикова // Рус. мед. журн. – 1998. – Т. 6, № 20. – С. 63–66.
15. *Глухенький Б.Т.* Вопросы этиологии и патогенеза псориаза / Б.Т. Глухенький // Иммунология и болезни: от теории к терапии. – М., 2005. – С. 10–12.
16. *Дацук А.М.* Псориаз как коллагеновая болезнь / А.М. Дацук, Н.Н. Питенько. – Харьков: Основа, 1993. – 168 с.
17. *Тищенко А.Л.* Оптимальные лечебные дозы витамина А у больных экземой и псориазом / А.Л. Тищенко // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 4. – С. 36–38.

18. Роль никотиновой кислоты в патогенезе и лечении псориаза и экземы у больных, злоупотребляющих алкоголем / А.Л. Тищенко, С.П. Стецюк, Л.Д. Тищенко [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 2. – С. 58–60.
19. *Кутасевич Я.Ф.* Современный взгляд на проблему псориаза / Я.Ф. Кутасевич // Дерматология и венерология. – 2002. – № 2. – С. 3–9.
20. *Бадокин В.В.* Медикаментозная терапия псориазического артрита / В.В. Бадокин // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 6. – С. 35–39.
21. *Бадокин В.В.* Современная терапия псориазического артрита / В.В. Бадокин // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 65–68.
22. *Коляденко Е.В.* Недостатки современных методов лечения псориаза / Е.В. Коляденко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2003. – № 4. – С. 25–26.
23. *Короткий Н.Г.* Комплексная иммуномодулирующая терапия больных псориазом / Н.Г. Короткий, В.Ю. Уджуху, А.Э. Абдулаева // Российск. журнал. кожных и венерических болезней. – 2001. – № 1. – С. 14–16.
24. *Короткий Н.Г.* Современная терапия тяжелых форм псориаза / Н.Г. Короткий, А.А. Полякова // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 64–67.
25. *Короткий Н.Г.* Псориаз как следствие включения β -стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) / Н.Г. Короткий, М.Ю. Песляк // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 9–18.
26. *Задорожный Б.А.* Псориаз / Б.А. Задорожный. – К.: Здоров'я, 1983. – 156 с.
27. *Лившиц В.М.* Биохимические анализы в клинике / В.М. Лившиц, В.И. Сидельникова // Справочник. – М.: Триада-Х, 2002. – 902 с.
28. *Крутько В.Н.* Проблемы старения с позиций системного подхода / В.Н. Крутько, В.И. Донцов // Системные исследования РАН. – М.: Ин-т системн. анализа РАН, 1996. – С. 329–348.
29. *Кудрина М.И.* Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза / М.И. Кудрина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 3–8.
30. Экспрессия урокиназы и ее рецептора в коже больных псориазом / М.И. Кудрина, Ю.Г. Антропова, О.П. Ильинская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 1. – С. 9–12.
31. *Сизон О.О.* Застосування нових гепатопротекторів для корекції порушення обмінних процесів у комплексній терапії хворих на псоріаз / О.О. Сизон, О.Ю. Туркевич // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2008. – № 1. – С. 21–26.
32. *Кутасевич Я.Ф.* Особливості лікування псоріатичної хвороби на сучасному етапі / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 1. – С. 31–36.
33. *Ольховська Ю.О.* Комплексна терапія хворих на псоріаз із застосуванням глутоксиму / Ю.О. Ольховська // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2008. – № 2. – С. 37–39.
34. *Скрипник Ю.К.* Псориаз: лечение и профилактика рецидивов / Ю.К. Скрипник, И.А. Чистякова // Терап. архив. – 1993. – № 10. – С. 67–71.
35. Vallat V.P. PUVA bath therapy strongly suppresses immunologic and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remissive therapy / V.P. Vallat, P. Gilleaudeau, J. Battat // J. Experim. Med. – 1994. – Vol. 180 (I). – P. 283–296.
36. *Олейник И.А.* Псориазический артрит: алгоритм обследования и методы лечения / И.А. Олейник // Doctor (Журнал для практикующих врачей). – 2005. – № 1 (27). – С. 20–24.
37. *Крылов Ю.Ф.* Фармакодинамика эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (обзор литературы) / Ю.Ф. Крылов, И.Б. Любимов, А.Г. Муляр // Фармакология и токсикология – 1991. – № 5. – С. 67–72.
38. *Корсунская И.М.* Новое в патогенетической терапии псориаза / И.М. Корсунская, М.М. Резникова, Л.В. Тогоева // Доктор. – 2005. – № 3. – С. 1–4.
39. *Кунгуров Н.Н.* Дерматологам России / Н.Н. Кунгуров, М.И. Кохан // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – Екатеринбург. – № 3. – С. 15–18.
40. *Пальцев М.А.* Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
41. *Петрова Г.В.* Витамин Е и апоптоз / Г.В. Петрова, А.А. Капралов, Г.В. Донченко // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 6. – С. 25–33.

42. *Schon M.* Psoriasis / M. Schon, W.-H. Boehncke // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1899–1904.
43. *Косинец В.Н.* Сочетанная иммунокорректирующая терапия аутологичными иммуноцитокинами и сывороткой крови в комплексном лечении больных распространенным псориазом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец.: 14.01.20 «Кожные и венерические болезни» / В.Н. Косинец. – СПб., 1997. – 18 с.
44. *Мамедов М.Н.* Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения / М.Н. Мамедов. – М., 2006. – 48 с.
45. *Маркушева Л.И.* Концентрация фактора некроза опухолей в сыворотке крови больных псориазом / Л.И. Маркушева, Е.Е. Фомина, Т.Е. Сафонова // Тез. докл. 7-го Российск. съезда дерматологов и венерологов. – Казань, 1996. – Т. 1. – С. 98.
46. *Никишова М.С.* Применение афобазола в комплексном лечении метаболического синдрома / М.С. Никишова // Рус. мед. журн. – 2007. – № 11. – С. 953–957.
47. *Юцковский А.Д.* Об эффективности полиненасыщенных жирных кислот в комбинированной амбулаторной терапии псориаза / А.Д. Юцковский, К.А. Латышев, С.Н. Касьянов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 1. – С. 27–29.
48. Клинико-иммунологическая эффективность применения гормона эпифиза мелатонина у больных с вегетативной патологией / О.А. Малышева, В.С. Ширинский, Г. Дж. М. Мастрони, А. Конти // International J. Immunorehabil. – 1998. – № 10. – С. 200–204.
49. *Насонов Е.Л.* Фактор некроза опухоли- α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Клин. фармакол. терапия. – 2001. – № 1. – С. 64–70.
50. *Насонов Е.Л.* Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α в ревматологии / Е.Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 7. – С. 78.
51. *Левин М.М.* Характеристика аутоиммунных процессов при псориазе / М.М. Левин, И.С. Чернишев, В.М. Шубик // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. – № 3. – С. 29–32.
52. *Breedveld F.* Therapeutic monoclonal antibodies / F. Breedveld // Lancet. – 2000. – Vol. 355, № 7. – P. 735–740.
53. *Dinarello C.A.* Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: A primer for clinicians / C.A. Dinarello, L.L. Moldawer; 3rd ed. – Amgen, 2002. – 351 p.
54. *Kalden J.R.* Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic disease / J.R. Kalden // Arthritis Res. – 2002. – Vol. 4, Suppl. 2. – P. S34–S40.
55. *Lorenz H.-M.* Perspectives for TNF- α -targeting therapies / H.-M. Lorenz, J.R. Kalden // Arthritis Res. – 2002. – Vol. 4, Suppl. 3. – P. S17–S24.
56. *Dinarello C.A.* Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases / C.A. Dinarello // Semin. Nephrol. – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 98–114.
57. *Чекман І.* Метаболічні препарати: експерим.-клінічн. аспект / І. Чекман, Н. Горчакова, М. Загородний // Біохімічна фармакологія. – 2003. – № 2. – С. 15–18.
58. *Кочергин Н.Г.* Циклоспорин в дерматологии / Н.Г. Кочергин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. – № 8. – С. 19–24.
59. *Коляденко В.Г.* Оцінка якості життя хворих на псориаз у процесі лікування препаратом «Дайвобет» / В.Г. Коляденко, В.В. Короленко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2009. – № 1. – С. 13–15.

Е.А. Шевченко

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Представлен обзор литературы по проблеме изучения патогенетических механизмов псориазической болезни и современных методов лечения этого заболевания. Согласно современной патогенетической модели псориазической болезни рассмотрены основные направления терапевтического воздействия на кожные проявления заболевания. Уделено внимание необходимости проведения системной патогенетической терапии с использованием ряда специально разработанных наружных средств кератолитического, кератопластического, противовоспалительного действия. Подчеркнуто, что комплексное лечение больных с учётом различных патогенетических звеньев позволяет достичь достаточной терапевтической эффективности

и способствует уменьшению развития инвалидизирующих форм, улучшению качества жизни, уменьшению социально-экономического ущерба.

Ключевые слова: *псориазная болезнь, патогенетическая терапия, эффективность лечения.*

E.A. Shevchenko

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PSORIATIC DISEASE

Provides an overview of the literature on the study of pathogenetic mechanisms of psoriatic disease and current treatments for this disease. According to current pathogenetic model of psoriatic disease were considered the main directions of therapeutic impact on cutaneous manifestations of the disease. Drawn attention to the need for systemic pathogenetic therapy using a number of specially designed external medicines having keratolytic, keratoplastic, anti-inflammatory action. Emphasized that the complex treatment of patients according to different pathogenetic mechanisms achieves sufficient therapeutic efficacy and reduces the development of disabling forms, improves the quality of life, reduces social-economic damage.

Key words: *psoriatic disease, pathogenetic therapy, effectiveness of treatment.*

Поступила 11.01.14

ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

УДК 616.322-002.2-039.36-089.87-085.849.19-085.37-008.87-085.036

*А.С. Журавлёв, Ханс Мани, Е.В. Дёмина**Харьковский национальный медицинский университет***ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ЭФФЕКТОВ
РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ**

Изучена эффективность различных схем лечения больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом путём сравнительной комплексной микробиологической оценки микробиоценоза нёбных миндалин у 61 пациента в динамике. Декомпенсированная форма хронического тонзиллита у $(59,7 \pm 2,8)$ % больных протекала на фоне дисбиоза 3-й степени. У 88,2 % здоровых лиц выявлена микробиологическая картина эубиоза. Наибольший эффект в части селективного противомикробного воздействия установлен в схемах лечения, включающих лазерное излучение. Стабильность достигнутых результатов подтвердилась микробиологически в динамическом наблюдении за пациентами. У 26,7 % больных, подвергшихся тонзиллэктомии, степень дисбиотических проявлений усугубилась. Достичь показателей, которые статистически не отличались бы от показателей микробных сообществ слизистых оболочек у практически здоровых лиц, удалось в группе пациентов, которым проведена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуномодуляцией с помощью иммуностимулятора на основе бактериальных лизатов Исмижен.

Ключевые слова: лазерная тонзиллотомия, иммуномодуляция, тонзиллэктомия, микробиоценоз, нёбные миндалины.

Проблема хронического тонзиллита на современном этапе приобретает всё большую актуальность, обусловленную ростом заболеваемости, количеством осложнений как местного, так и системного характера, в частности, при декомпенсированной стадии. Основным методом лечения этой патологии длительное время было (а в рутинной практике и остаётся) классическое тотальное удаление нёбных миндалин. Но в связи с расширением знаний об основах иммунофизиологии миндалин тонзиллярная проблема в её клиническом аспекте сместилась в сторону щадящего отношения к лимфоэпителиальным структурам ротоглотки как особым образованиям системы иммунитета, которые называются «пограничной лимфоидной тканью», связанной с иммунитетом слизистых оболочек. Описан клинико-иммунологический симптомокомплекс, развивающийся у части пациентов после тонзиллэктомии. Его имму-

нологическую основу составляет развитие вторичного иммунодефицита с местными и системными проявлениями [1–3]. Показано, что у больных, страдающих ревматизмом, положительные результаты тонзиллэктомии наблюдаются только в случаях небольшой длительности заболевания. При более продолжительном течении болезни эффекта от радикального оперативного вмешательства не наблюдается [4].

В последние годы появились работы, посвящённые иммунокоррекции при неспецифических воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей с использованием как медикаментозных препаратов, так и лечебных физических факторов, из которых наиболее предпочтительно лазерное излучение. В качестве иммуномодуляторов используются различные по происхождению препараты: бактериальные (имудон, ИРС-19, рибомунил и др.), животные (деринат,

© А.С. Журавлёв, Ханс Мани, Е.В. Дёмина, 2014

тактивин, миелопид и др.), растительные (эхинацея, синупрет, тонзилпрет и др.), синтетические (полиоксидоний, ликопид, гепон и др.) [1, 3–7]. Лазерное излучение, как самостоятельный фактор или в сочетании с медикаментозной терапией, оказывает иммуностимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее и гипосенсибилизирующее действия [8]. Кроме того, разработаны методики лазерного воздействия на один из важнейших патогенетических моментов в течении хронического тонзиллита, а именно нарушение освобождения лакун миндалин от патологического содержимого. Улучшение дренирования лакун миндалин позволяет исключить возникновение рецидивов тонзиллитов и значительно сократить показания к тонзиллэктомии [9, 10]. Работ, описывающих сочетанное воздействие лазерного излучения и иммуномодуляторов, в доступной литературе нами не найдено.

Целью исследования стало сравнительное изучение эффективности различных методов лазерного лечения больных с декомпенсированной формой хронического тонзиллита путём комплексной оценки микробиоценоза небных миндалин в динамике.

Материал и методы. Обследован 61 больной с хроническим декомпенсированным тонзиллитом (по классификации И.Б. Солдатова, 1975). Больные, привлечённые к исследованию, в течение трёх месяцев не принимали противомикробных препаратов и не имели другой соматической патологии, кроме той, которая исследовалась. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от предполагаемой схемы лечения:

- группа А: больные с хроническим декомпенсированным тонзиллитом, которым проводилась лазерная тонзиллотомия, – 15 человек;

- группа В: больные с хроническим декомпенсированным тонзиллитом, которым проведена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуностимуляцией препаратом Исмижен, созданным на основе бактериальных лизатов, – 16 человек;

- группа С: больные с хроническим декомпенсированным тонзиллитом, которым проведена классическая тонзиллэктомия, – 30 человек.

Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц, которые не имели хронической патологии верхних дыхательных путей в анамнезе и не получали какой-либо

медикаментозной терапии в течение месяца до обследования.

Больным с хроническим декомпенсированным тонзиллитом А и В групп предложено проведение не лазерной тонзиллэктомии [11], а лазерной тонзиллотомии. Этот вид хирургического вмешательства предусматривает прежде всего сохранение иммунокомпетентного органа. Кроме того, лазерное отсечение зевной поверхности миндалин обеспечивает высокую степень дренирования склерозированных лакун. Для проведения лазерной тонзиллотомии выбран высокоэнергетический лазерный полупроводниковый аппарат «Лазермед-10-01» (г. Тула, Россия) при длине волны 1,06 мкм и плотности мощности 7–8 мВт/см². Пациентам проводили премедикацию и местную инфильтрационную анестезию в паратонзиллярную клетчатку. Лазером с заданными параметрами в контактном режиме с помощью световода отсекали зевную поверхность миндалин. Продолжительность двусторонней тонзиллотомии с учётом анестезии 15–20 мин.

Больным группы В после лазерной тонзиллотомии проводили иммуностимуляцию препаратом Исмижен (ТОВ «ГлаксоСмитКляйн фамасьютикалс», Украина). Курс лечения – 10 дней, препарат принимается сублингвально 1 раз в день. Вещество Исмижен – поливалентный механический бактериальный лизат, полученный из 13 бактерий: это *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и 6 типов пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*).

Больным группы С после премедикации и местной инфильтрационной анестезии проводили классическую тонзиллэктомию. Миндалины с помощью хирургического инструментария отсекались от мягких тканей в тонзиллярных нишах и отсекались петлей Бохона у нижнего полюса.

Микробиологические исследования проводили в динамике до лечения, через 7 дней и через 1–2 месяца после окончания курса лечения.

Материал со слизистых оболочек миндалин или ротоглотки для бактериологического исследования отбирали натощак с использованием транспортной системы со средой Стюарта (Meus s.r.l., Италия), не касаясь слизистой оболочки ротовой полости, поверхности языка и зубов.

Микробиологические исследования, включавшие определение качественного и количественного состава микробиоценоза обследуемого биотопа, проводили в соответствии с действующими нормативными документами по общепринятым методикам [12]. Идентификацию выделенных культур бактерий осуществляли по морфологическим, культуральным, биохимическим признакам в соответствии с «Определителем бактерий Берджи», идентификацию штаммов грибов – по «Определителю патогенных и условно-патогенных грибов» [13, 14]. Результаты определения количества микроорганизмов (колониеобразующие единицы) выражали в десятичных логарифмах на грамм клинического материала – Ig КОЕ/г. Цифровые данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Нами предложены критерии для комплексной оценки микробиоценоза нёбных миндалин или ротоглотки по степени выявленных микробиотических изменений, то есть дисбиозу (табл. 1). Дисбиоз – это такое состояние мик-

популяций (микробиоценозов), населяющих естественные биотопы здорового человека. К ним отнесены зеленающие стрептококки (*Streptococcus spp.* с α -гемолитическими свойствами), коагулазоотрицательные стафилококки, энтерококки, аэрококки, коринебактерии, лактобактерии, моракселлы, гемофилы, нейссерии, пептострептококки, вейллонеллы.

2. Гноеродные кокки, к ним отнесены коагулазоположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus*) и стрептококки с β -гемолитическими свойствами. Такое обособление вызвано тем, что единого мнения о принадлежности гноеродных кокков к собственной или чужеродной флоре верхних дыхательных путей нет.

3. Аллохтонные (чуждые данной экосистеме), к ним отнесены представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Alcaligenes spp.*), энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *E. coli*), облигатно анаэробных бактерий (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*).

Таблица 1. Критерии, характеризующие микробиоценоз нёбных миндалин и ротоглотки

Микроорганизмы	Кол-во микроорганизмов при дисбиотических нарушениях, Ig КОЕ/г			
	зубиоз	дисбиоз 1-й ст.	дисбиоз 2-й ст.	дисбиоз 3-й ст.
Аутохтонные бактерии	< 6,0	> 6,0	3,0–8,0	< 4,0
Гноеродные кокки	–	< 4,0	> 4,0	> 6,0
Аллохтонные бактерии	–	–	< 4,0	> 4,0
Дрожжеподобные и плесневые грибы	–	–	< 4,0	> 4,0

робной экологической системы, когда наблюдается одновременное нарушение функций и механизмов взаимодействия её ключевых компонентов: макроорганизма и индигенной микробиоты, ассоциированной со слизистыми оболочками полых органов и кожными покровами. В литературе достаточно чётко описаны критерии для оценки степени дисбиотических нарушений в толстом кишечнике, полости рта [15, 16]. Однако работы, описывающие подходы к оценке микробных сообществ ротоглотки, единичны, и их результаты неоднозначны [13].

Согласно предложенным микробиологическим критериям, выбраны следующие группы микроорганизмов.

1. Аутохтонные (типичные для ротоглотки и постоянно в ней присутствующие). Их можно охарактеризовать как представителей зубиоза, то есть как совокупность микробных

4. Отдельная группа микроорганизмов – это дрожжеподобные (представители рода *Candida*) и плесневые (*Aspergillus spp.*) грибы.

Обобщённые результаты распределения больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом и лиц контрольной группы по указанным степеням дисбиоза и их динамика под влиянием различных методов лечения представлены в табл. 2. До лечения декомпенсированное состояние при хроническом тонзиллите у (59,7 \pm 2,8) % обследованных сопровождалось дисбиотическими проявлениями, отнесёнными к 3-й степени: у 60,0 % больных группы А, у 62,5 % – группы В и у 56,7 % – группы С. Ни в одном случае при патологии миндалин не выявлена микробиологическая картина зубиоза. У 88,2 % практически здоровых лиц контрольной группы обследуемый биотоп колонизировали микробные представители зубиоза.

Таблиця 2. Динаміка змінення стану мікробіоценозу ротоглотки
 больних хронічним декомпенсованим тонзилітом різних груп

Група больних	Срок обстеження	Удельный вес лиц, %, в группах, у которых выявлен			
		зубиоз	дисбиоз 1-й ст.	дисбиоз 2-й ст.	дисбиоз 3-й ст.
А (n=15)	До лечения	0	7,1	32,9	60,0
	После лечения	46,7	40,0	13,3	0
	Через 1–2 мес после лечения	26,7	53,3	20,0	0
В (n=16)	До лечения	0	6,3	32,3	62,5
	После лечения	62,1	31,6	6,3	0
	Через 1–2 мес после лечения	81,3	18,7	0	0
С (n=30)	До лечения	0	6,7	36,6	56,7
	После лечения	26,7	30,0	36,6	6,7
	Через 1–2 мес после лечения	16,7	16,7	49,9	16,7
Контрольная (n=17)		88,2	11,8	0	0

Виявлені значительні відмінності якості та кількості складу мікробних спільнот мигдалинів у больних з хронічним тонзилітом та осіб контрольної групи диктують необхідність пошуку та включення в схеми лікування больних з хронічною патологією мигдалинів способів та засобів, які мають спрямоване проти-мкробне дієвство та забезпечують відновлення та збереження нормального мікробіоценозу вказаного біотопу. З літератури відомо, що мікроекологічні порушення розвиваються задовго до клінічних проявів. Впочатку з'являються місцеві симптоми, а потім і важкі вторинні розлади, які призводять до формування хронічних запальних захворювань в різних тканинах, органах та системах [14–15].

В першу тиждень після лікування у всіх обстежуваних осіб практично не виявлено дисбіотичного стану 3-ї ступеня, за винятком єдиничних випадків в групі С, де в складі мікробних спільнот слизової ротоглотки виявлені дріждієподібні гриби (*C. albicans*) в середньому кількості $lg(4,8 \pm 0,3)$ КОЕ/г. Порівняння схем лікування показало, що декомпенсована форма хронічного тонзиліту, яка супроводжувалася вираженою мікробною навантажкою аллохтонних бактерій, краще піддавалася зміні профілю мікробіоценозу в разі використання лазерного впливу. Удельний вага пацієнтів, у яких через тиждень після закінчення лікування встановлено зубиоз або компенсований дисбіоз, в групах А та В склав 86,7 та 93,7 % відповідно. У больних, яким прове-

дено тонзиллэктомия (група С), цей показник досяг лише 56,7 % ($p < 0,01$).

Ефективність застосування фізичного фактора в терапії хронічного тонзиліту більш наочно підтверджується результатами, отриманими через 1–2 місяці після лікування. У пацієнтів, яким проведена лазерна тонзиллотомія з подальшою імунomodуляцією з допомогою бактеріального лізату Іміжен, мікробні спільноти слизових оболонок збережених мигдалинів статистично не відрізнялися від таких у пацієнтів контрольної групи: у 81,3 % пацієнтів групи В констатовано зубиоз та у 18,7 % – дисбіоз 1 ступеня. У осіб без патології мигдалинів ці показники склали 88,2 та 11,8 % відповідно та достовірно не відрізнялися між собою. Вказана тенденція прослідковується і в групі больних, де лазерне вплив в подальшому не супроводжувалося застосуванням імунomodулятора: у 80,0 % осіб збереглася мікробіологічна картина, досягнута після лікування. У больних групи С, навпаки, слизові оболонки ротоглотки після хірургічного видалення мигдалинів через місяць активно колонізували ентерококки, гемофіли [(середня густина засіяння склали $lg(7,6 \pm 0,9)$ КОЕ/г)], ентеробактерії, ацинетобактерії [(в середньому $lg(4,6 \pm 0,8)$ КОЕ/г)], що характеризувалося як мікробіологічна картина дисбіозу 2-ї та 3-ї ступеня (відповідно у 49,9 та 16,7 % обстежуваних осіб).

Порівняння результатів мікробіологічного обстеження пацієнтів в групах А та В показало переваги застосування іммунокорекції після проведення

лазерной тонзиллотомии. Так, у 81,3 % обследованных группы В микробиоценоз слизистых оболочек сохранённых миндалин представлен зубиозом, в то время как в группе А у 26,7 % ($p < 0,01$). У остальной части пациентов (18,7 %) группы В отмечены дисбиотические явления 1-й степени против 53,3 % лиц в группе А ($p < 0,05$). Кроме того, в 20,0 % случаев в группе А не удалось достичь элиминации бактерий рода *Klebsiella*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, что может быть охарактеризовано как дисбиоз 2-й степени.

Выводы

1. У больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом выявлены значительные отличия качественного и количественного состава микробиоценоза слизистых оболочек миндалин от такового в группе практически здоровых лиц.

2. Наибольший эффект в части селективного противомикробного воздействия установлен в схемах лечения, включающих лазерное излучение. Стабильность достигнутых результатов подтверждена микробиологически в динамике наблюдения за пациентами.

3. Достичь показателей, которые статистически не отличались от таковых в группе практически здоровых лиц, удалось лишь у больных, которым проведена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуномодуляцией с помощью бактериального лизата Исмижен.

Достичь показателей, которые статистически не отличались от таковых в группе практически здоровых лиц, удалось лишь у больных, которым проведена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуномодуляцией с помощью бактериального лизата Исмижен.

Список литературы

1. Азнабаева Л.Ф. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита / Л.Ф. Азнабаева, Н.А. Арефьева // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 4. – С. 4–9.
2. Кіщук В.В. Хронічний тонзиліт: стан проблеми / В.В. Кіщук // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 58–59.
3. Мельников О.Ф. Хронический тонзиллит. Клинико-иммунологические подходы диагностики и лечения / О.Ф. Мельников // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – № 1. – С. 31–33.
4. Ярлыков С.А. Отдаленные результаты тонзиллэктомии у больных хроническим тонзиллитом и ревматизмом / С.А. Ярлыков // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 30–31.
5. Журавлев А.С. Тонзипрет в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей / А.С. Журавлев, М.И. Яценко, И.А. Одарюк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 1. – С. 68–71.
6. Иммуномодулирующие средства в терапии заболеваний верхних дыхательных путей / Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, Д.Д. Заболотная [и др.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 3. – С. 38–39.
7. Лучихин Л.А. Иммунокоррекция в комплексном лечении воспалительных заболеваний глотки / Л.А. Лучихин // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 5. – С. 48–51.
8. Шахно Е.А. Физические основы применения лазеров в медицине: Учеб. пособие / Е.А. Шахно. – СПб.: НИУ ИТМО, 2012. – 129 с.
9. Блоцкий А.А. Сравнительная оценка эффективности применения лазерной терапии и светодиодной фототерапии в лечении хронического тонзиллита / А. А. Блоцкий, В. В. Антипенко, М. Ю. Цепляев // Folia Otorhinolaryngologica. – 2007. – Vol. 13, № 1–4. – С. 68–71.
10. Хушвакова Н.Ж. Оценка эффективности лазерного облучения при комплексном лечении хронического тонзиллита / Н.Ж. Хушвакова, Г.Б. Давронова // Российская оториноларингология. – 2013. – № 1. – С. 221–223.
11. Лазерная тонзиллэктомия / А.И. Крюков, Г.Ю. Царапкин, Е.В. Горловая, Л.В. Селезнева // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 27. – С. 1349–1351.
12. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами: Метод. рекомендації МОЗ України / В.Ф. Дяченко, С.В. Бірюкова, З.Г. Старобінець [та ін.]. – К., 2000. – 35 с.
13. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений / Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985. – 123 с.
14. Динамика микросимбиозов верхних дыхательных путей в норме и при патологии / Ю. В. Соболева, Б. Я. Усвяцов, Ю. А. Хлопко, О. В. Бухарин // Журнал микробиологии. – 2012. – № 3. – С. 55–61.

15. Микрофлора полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции пробиотиками / И.И. Соколова, К.В. Скидан, Л.В. Воропаева [и др.] // Эксперим. и клин. медицина. – 2010. – № 2. – С. 64–69.

16. Нарушения микробиоты желудочно-кишечного тракта здоровых людей / Ю. В. Червинец, Е.А. Беляева, В.М. Червинец [и др.] // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 3. – С. 55–58.

А.С. Журавльов, Ханс Мані, Є.В. Дьоміна

ОСОБЛИВОСТІ ПРОТИМІКРОБНИХ ЕФЕКТІВ РІЗНИХ СПОСОБІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ТОНЗИЛІТ

Вивчено ефективність різних схем лікування хворих на хронічний декомпенсований тонзиліт шляхом порівняльної комплексної оцінки мікробіоценозу піднебінних мигдаликів у 61 пацієнта в динаміці. Декомпенсована форма хронічного тонзиліту у $(59,7 \pm 2,8)$ % хворих перебігала на тлі дисбіозу 3-го ступеня. У 88,2 % здорових осіб виявлено мікробіологічну картину еубіозу. Найбільший ефект у частині селективного протимікробного впливу встановлено в схемах лікування, що включали лазерне опромінення. Стабільність досягнутих результатів підтверджено мікробіологічно в динамічному спостереженні за пацієнтами. У 26,7 % хворих, яким проведено тонзилектомію, ступінь дисбіотичних проявів збільшився. Досягти показників, що статистично не відрізнялися б від мікробіологічних угруповань слизових оболонок практично здорових осіб, вдалося у групі пацієнтів, яким проведено лазерну тонзилотомію з подальшою імуномодуляцією за допомогою імуностимулятора на основі бактеріальних лізатів Ісміжен.

Ключові слова: *лазерна тонзилотомія, імуномодуляція, тонзилектомія, мікробіоценоз, піднебінні мигдалики.*

A.S. Zhuravlev, Hans Manee, Ye.V. Dyomina

FEATURES OF ANTIMICROBIAL EFFECTS OF VARIOUS METHODS OF TREATMENT CHRONIC DECOMPENSATED TONSILLITIS

The effectiveness of different treatment regimens were studied in patients with chronic decompensated tonsillitis by a comparative evaluation of complex microbiological results of microbiocenosis of the palatine tonsils in 61 patients within the dynamics. Decompensated form of chronic tonsillitis in $(59.7 \pm 2.8)\%$ of patients proceeded against the background of dysbiosis third degree. In 88.2 % of healthy individuals, microbiological picture of eubiosis was identified. The greatest effect of the selective antimicrobial effects which was set in treatment regimens, included laser treatment. The stability of the results that was achieved was confirmed microbiologically in the dynamic monitoring of patients. In 26.7 % of patients that undergone tonsillectomy, the degree of dysbiotic manifestations had worsened. The obtained indexes statistically did not differ from the microbial communities of the mucous membranes of healthy individuals, that were managed in patients who underwent laser tonsillotomy with further immunomodulation using immunostimulant based on bacterial lysates Ismizhen.

Key words: *laser tonsillotomy, immunomodulation, tonsillectomy, microbiocenosis, palatine tonsils.*

Поступила 18.02.14

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.12-007.2-053.1-053.2-089-07

*М.О. Гончарь**Харківський національний медичний університет***РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ З УРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ
У ВІДДАЛЕНОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ**

Проаналізовані дані клінічного та ультразвукового дослідження 431 дитини у віддалені терміни після операції з приводу вродженої вади серця. У 55,5 % обстежених встановлено ознаки ремоделювання міокарда і діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця. Запропоновано використовувати інтегральну оцінку морфофункціонального стану серцево-судинної системи у даної категорії пацієнтів з метою удосконалення індивідуальної реабілітації в процесі тривалого динамічного спостереження від дитини до дорослого.

Ключові слова: вроджена вада серця, оперативна корекція, діагностика, ремоделювання міокарда.

Відомо, що діти і підлітки з уродженими вадами серця протягом усього життя потребують кваліфікованої допомоги спеціалістів [1–3]. Розробка концепції супроводу й реабілітаційної допомоги таким пацієнтам є актуальною проблемою.

Однією з вагомих причин серцево-судинних розладів у дітей популяції «grown-up congenital heart disease» вважають патологічні зміни серця і судин, що обумовлені патологією перед- і постнавантаження на тлі вроджених вад серця [4, 5]. Саме вони потенціують розвиток ремоделювання міокарда, що у дорослих пацієнтів може зберігатися роками після хірургічної корекції вади або прогресувати [2, 5, 6]. У той же час відомо, що потовщення стінок лівого шлуночка (ЛШ) є основною причиною формування діастолічної дисфункції міокарда, яка призводить до зниження серцевого індексу при збереженій фракції викиду ЛШ [5–8].

Метою дослідження було удосконалення ранньої діагностики та профілактики хронічної серцевої недостатності у дітей у віддалені терміни після хірургічної корекції вроджених вад серця з використанням інтегрального показника ремоделювання міокарда та вивченням його взаємовідношень із ступенем діастолічних порушень ЛШ.

На першому етапі на базі показників стандартного протоколу дослідження, що рекомендований Американським товариством ехокардіографії (ASE), були розраховані різні варіанти ремоделювання шлуночків у 431 дитини, які спостерігалися в обласному дитячому кардіологічному центрі обласної дитячої клінічної лікарні м. Харкова у віддалені терміни після оперативної корекції вроджених вад серця (за Devereux, A. Ganau).

На другому етапі були досліджені показники лівих камер серця (КДО, КДР, ІММ ЛШ, індекс сферичності лівого передсердя і ЛШ у діастолу). Функціональний стан ЛШ при різних варіантах ремоделювання розраховували та оцінювали за співвідношенням КДО ЛШ до ІММ. Індекс сферичності ЛШ у діастолу визначали як відношення КДР ЛШ до його поздовжнього розміру. Також були проаналізовані типи наповнення ЛШ та показники адекватності процесів активного розслаблення. Ригідні властивості міокарда в діастолу визначали як відношення КДО до КДР ЛШ. Розподіл дітей з вродженими вадами серця в залежності від віку і тривалості спостереження наведено в табл. 1.

Серед обстежених дітей превалювали хлопчики – 257 (59,6 %).

© М.О. Гончарь, 2014

Таблиця 1. Розподіл прооперованих дітей за віком під час проведення хірургічної корекції вроджених вад серця (ВВС) і тривалістю післяопераційного катамнезу

Нозологічна форма ВВС	Вік до операції, років	Строк після операції, років	Усього спостережень
ДМШП	4,51±2,90	6,11±2,80	103
ДМПШ	4,80±2,92	5,10±2,10	75
Тетрада Фалло	4,10±1,90	5,70±1,60	70
Відкрита артеріальна протока	4,20±1,92	5,10±2,60	29
Комбіновані ВВС	1,74±0,90	6,10±2,20	75
Коарктація аорти	5,90±3,10	4,90±2,60	41
Стеноз аорти	6,30±2,10	9,40±3,80	22
ТМС	0,80±0,30	9,95±2,70	16
Усього	–	–	431
%	–	–	100

Примітка. ДМШП – дефект міжшлуночкової перегородки; ДМПШ – дефект міжпередсердної перегородки; ТМС – транспозиція магістральних судин.

Структурний аналіз варіантів ремоделювання у пацієнтів з урахуванням ФК за NYHA показав, що нормальна геометрія ЛШ зустрічається тільки у 44,1 % дітей. У 55,9 % виявлено порушення структурної геометрії ЛШ (табл. 2).

місце рекоарктація аорти, середній градієнт тиску складав (34,0±6,1) мм рт. ст.

Ремоделювання міокарда з гіпертрофією ЛШ встановлено у 70,0 % хворих дітей із рестриктивним типом діастолічної дисфункції. У 29,9 % пацієнтів визначено ремоделювання

Таблиця 2. Структурний аналіз ремоделювання ЛШ у пацієнтів різного ФК за NYHA

ФК серцево-судинної системи дітей	Вік пацієнтів, років	Кількість пацієнтів з варіантами ремоделювання ЛШ, %			
		ГМШП	ГЗС	концентричне	ексцентричне
I	7,89±0,89	18,7	21,8	40,6	59,3
II	8,98±0,57	28,3	37,3	53,7	63,6
III	7,59±1,05	36,4	31,8	45,5	71,6
IV	4,97±1,17	50,5	56,3	56,3	43,7

Примітка. ГМШП – гіпертрофія міжшлуночкової перегородки, ГЗСЛШ – гіпертрофія задньої стінки ЛШ.

Тенденція до потовщення стінок ЛШ виявлена у 25,6 % обстежених дітей, ремоделювання з гіпертрофією ЛШ – у 20,0 %, ексцентричні варіанти ремоделювання встановлені у 12,1 % досліджених. З усіх типів структурно-геометричної перебудови ЛШ найчастішим виявилось концентричне ремоделювання, яке, вірогідно, має адаптивний характер, бо зберігає гемодинамічно вигідну еліпсоїдну форму ЛШ.

Прогностично несприятливий ексцентричний тип гіпертрофії ЛШ встановлено переважно після операцій з приводу коарктації аорти (ізольованої або в комбінації з ДМШП, відкритою артеріальною протокою, стенозом клапанів аорти, субаортальним стенозом). У 50,0 % досліджених із ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ мала

порожнини ЛШ без гіпертрофії міокарда. При цьому концентрична гіпертрофія ЛШ мала місце у кожній п'ятій дитини. Ексцентричний тип гіпертрофії ЛШ з дилатацією розвинувся у 5,1 % обстежених. Серед пацієнтів без гіпертрофії ЛШ превалювали діти з концентричним типом ремоделювання (20,0 %).

За нашими даними, проблема розвитку післяопераційного ремоделювання серця нерідко пов'язана з трансклапанною регургітацією. Залежність ІММ від наявності і ступеня транспульмональної регургітації була підтверджена аналогом дисперсійного аналізу для непараметричних статистичних розрахунків – медіанним тестом; на рівні значущості $p = 0,0304$ відмінності визнані вірогідними. Проблема значущої транспульмональної регургітації є актуальною для пацієнтів після

корекції тетради Фалло, стенозу легеневої артерії, у більшій частині яких розвивається недостатність клапана легеневої артерії, що потребує у частині дорослих пацієнтів повторних операцій.

У дітей, які мали високу гіпертензію легеневої артерії в доопераційному періоді, недостатність тристулкового клапана становила 78,6 %; зберігалась роками або прогресувала в післяопераційному періоді, особливо за наявності резидуального підвищення тиску в легеневій артерії (3,0 %). Встановлено залежність ІММ від ступеня тристулкової регургітації ($p = 0,029$).

Решунтування септального дефекту було виявлено у 5,1 % обстежених після корекції вроджених вад серця; більшість невеликих резидуальних шунтів (діам. < 2 мм) спонтанно облітерувалась протягом 2–6 місяців.

Залежність між ІММ і ступенем АВ-блокади, частота і тяжкість якої зростає при збільшенні ІММ ($p = 0,05$), можна пояснити тим, що порушення проведення імпульсу пов'язане з ушкодженням провідних шляхів під час операції, з формуванням післяопераційного кардіосклерозу або з тривалим запальним процесом у ділянці АВ-з'єднання з наступним склерозуванням. У цьому аспекті важливими є результати гістологічного дослідження ендоміокарда у пацієнтів із вродженими вадами серця, що були проведені Н.В. Нагорною з співавт. [8] та свідчили про наявність сполученого запального процесу в серці за відсутності характерних анамнестичних даних або клінічної симптоматики, тобто доводили можливість безсимптомного перебігу внутрішньоклітинної інфекції у хворих із вродженими вадами серця. Це тим більш важливо, що перевагу частоти систолічної дисфункції ЛШ за різних варіантів порушення провідності виявлено у пацієнтів із блокадами лівої ніжки пучка Гіса та АВ-блокадами ($p < 0,05$).

Встановлено, що у прооперованих пацієнтів частіше формується гіпертрофічний варіант ремоделювання міокарда ЛШ. За наявності гіпертрофії стінок ЛШ (88 %) очікувано частіше діагностувалася діастолічна дисфункція ЛШ (43,4 %).

При пошуках причин підвищеної частоти розвитку діастолічної дисфункції міокарда у пацієнтів із блокадами лівої ніжки пучка Гіса виявлено залежність між ІММ та наявністю і ступенем цих блоkad ($p = 0,0113$). У пацієнтів з більшим ІММ мала місце компенсаторна гіпертрофія міокарда, яка поступово набувала зворотного розвитку у віддаленому катамнезі після хірургічної корекції вади. Вважають, що стоншення стінок ЛШ пов'язане з активацією в міокарді матриксних металопротеїназ, які порушують колагенові структури позаклітинного матриксу [9]. Сферична форма і дилатація ЛШ сприяють формуванню відносної недостатності мітрального клапана. Розвиток останньої, у свою чергу, знижує ударний об'єм шлуночка і сприяє подальшій його дилатації та гемодинамічному перевантаженню. Це також потенціує розвиток систолічної дисфункції ЛШ [10].

Частоту визначення регургітації на клапанах серця та легеневої артерії прооперованих дітей наведено в табл. 3.

У обстежених дітей досить часто відзначалися гемодинамічно значуща регургітація та пов'язане з нею ремоделювання й порушення функціональної здатності міокарда.

Аналіз показників морфофункціонального стану лівих камер серця свідчив про наявність відмінностей між показниками маркерів ремоделювання серця (відносної товщини стінок ЛШ, $p < 0,05$), ІММ ЛШ ($p < 0,05$), індексу сферичності лівого передсердя ($p < 0,05$), індексу Теі ($p < 0,05$) у дітей з різними ФК стану серцево-судинної системи (табл. 4). Встановлено кореляційні залежності

Таблиця 3. Частота трансклапанної регургітації у пацієнтів різних функціональних класів серцево-судинної системи (ССС) у віддалені терміни після кардіохірургічної корекції

ФК ССС	Частота регургітації, (M±m) %		
	на клапані легеневої артерії	трикуспідальної	мітральної
I	37,50±5,46	30,40±9,58	6,25±2,68
II	52,20±15,28	70,15±15,81*	4,44±1,03
III	68,80±13,22*	77,30±11,81 [#]	36,60±7,92*
IV	72,70±15,41*	87,80±13,81 [#]	37,20±4,88 [#]
Здорові діти	11,20±3,54	8,70±5,19*	5,00±2,14

Примітка. * $p < 0,05$; [#] $p < 0,01$ у порівнянні з показниками I ФК.

між діастолічною дисфункцією ЛШ (ДД ЛШ) і гіпертрофією міокарда ЛШ ($r = +0,56$), ДД ЛШ і наявністю порушень провідності ($r =$

вання серця у дітей з уродженою вадою серця у віддаленому післяопераційному періоді є реальною насущною проблемою, яка може

Таблиця 4. Морфологічні і геометричні показники стану лівих камер серця у дітей у віддалені терміни після корекції вродженої вади серця

ФК ССС	ІСЛП	Відносна товщина стінок	ІММЛШ, г/м ²	ІСЛШ	Індекс КДО/ММЛШ	Індекс Теі
I	0,79±0,07	0,32±0,02	63,03±3,41	0,87±0,04	1,17±0,06	0,33±0,01
II	0,92±0,02	0,32±0,01	72,70±3,14*	0,94±0,02	1,07±0,04	0,36±0,01
III	1,00±0,04*	0,30±0,01	76,46±7,83*	0,99±0,04	1,20±0,11	0,34±0,02
IV	1,09±0,05*	0,38±0,03*	89,10±6,47*	0,97±0,04	0,93±0,10	0,42±0,05*
Здорові діти	0,69±0,07	0,30±0,02	89,10±6,47*	0,69±0,03	0,87±0,09	0,32±0,01

Примітки: 1. ІСЛП – індекс сферичності лівого передсердя; ІСЛШ – індекс сферичності лівого шлуночка; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка.

2. * $p < 0,05$.

+0,34), ДД ЛШ і тривалістю комплексу QRS ($r = +0,34$) та інтервалу QT ($r = +0,44$), ДД ЛШ і ЧСС ($r = +0,52$). Показники діастолічної дисфункції ПШ корелювали з гіпертрофією задньої стінки ПШ ($r = +0,36$) і ЧСС ($r = +0,41$). Також підтверджено залежність ІММ від КДР ЛШ ($p = 0,0001$) та ІММ від КДО ЛШ ($p = 0,0064$).

При розподілі прооперованих дітей на групи за ознаками наявності або відсутності різних варіантів міокардіальної дисфункції були отримані вірогідні відмінності показників, що характеризують морфофункціональний стан лівих камер серця (фракції викиду ЛШ, КДР, діастолічного та систолічного об'ємів, товщини стінок ЛШ, маси міокарда), табл. 5.

Встановлено залежність між ІММ і типом діастолічної дисфункції ЛШ ($p = 0,0066$). Таким чином, частота виявлення ремоделю-

розцінюватись в якості предиктора формування ХСН.

Висновки

Наявність різних типів ремоделювання серця виявлено у 55,9 % пацієнтів у віддалені терміни після кардіохірургічної корекції вроджених вад серця. Гіпертрофія і ремоделювання міокарда потенціують розвиток діастолічної дисфункції шлуночків у більшості обстежених. Визначення типу ремоделювання та міокардіальної дисфункції доцільно використовувати з метою доклінічної діагностики та профілактики хронічної серцевої недостатності у пацієнтів після кардіохірургічної корекції.

Подальші дослідження слід вести в напрямку визначення наявності та типу ремоделювання міокарда як інтегральної оцінки функціонального стану серцево-судинної сис-

Таблиця 5. Показники морфофункціонального стану лівих камер серця у прооперованих пацієнтів з різними варіантами міокардіальної дисфункції

Показник	Міокардіальна дисфункція ЛШ, варіант			
	відсутня	діастолічна	систолічна	систолодіастолічна
ФВ, %	62,90±0,95	63,33±1,39	50,50±0,87	49,40±1,32
КДР, мм	38,43±3,72	38,60±1,43	42,05±1,09 [#]	41,60±1,37*
КДО, мл	66,24±1,8	82,53±5,32 [#]	67,27±5,76	76,40±5,69 [#]
КСО, мл	25,57±1,47	29,85±2,81	33,48±3,23*	37,29±3,59* [^]
Товщина МШП, мм	6,07±0,24	6,45±0,11*	6,26±0,35	6,97±0,19*
Товщина ЗСЛШ, мм	6,34±0,16	6,41±0,22	6,57±0,24	6,98±0,43*
Маса міокарда ЛШ, г	68,14±4,28	90,87±9,81 [#]	81,35±0,78	88,60±9,70*
ІММ ЛШ, г/м ²	64,78±3,04	71,93±6,02	72,38±7,32	74,08±2,02*
Відносна товщина стінок ЛШ	0,31±0,01	0,34±0,01	0,33±0,01	0,35±0,02

Примітка. * $p < 0,05$, [#] $p < 0,01$, [^] $p < 0,001$.

теми у дітей з хронічною кардіальною патологією з метою індивідуалізації заходів реабілітації після кардіохірургічної корекції вроджених вад серця.

Список літератури

1. *Miltner B.* Follow up of adults with congenital heart disease/ B. Miltner, L. Piérard, M.C. Seghaye // Rev. Med. Liege. – 2012 Jul-Aug. – Vol. 67 (7–8). – P. 407–412
2. 13 ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) / Eur. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehq249.
3. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.
4. *Somerville J.* Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK / J. Somerville // Heart. – 2002. – Vol. 88. – P. i1–i14. doi:10.1136/heart.88.suppl_1
5. *Марцинкевич Г.И.* Послеоперационное ремоделирование сердца у детей при коррекции межжелудочковых дефектов / Г.И. Марцинкевич, Е.В. Кривошеков, А.А. Соколов // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – Т. 2, № 1. – 2012. – С. 26–33.
6. *Янулевич О.С.* Использование ингибитора фосфодиэстеразы в диагностике и лечении легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.08 / О.С. Янулевич. – Томск, 2010. – 27 с.
7. *Доронина Т.Н.* Оптимизация диагностики, прогнозирования и лечения нарушений сердечной деятельности у детей с врожденными пороками сердца : автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.01.08 / Т.Н. Доронина. – Астрахань, 2012. – С. 48.
8. Нарушения ритма сердца у детей, наблюдавшихся в отделении детской кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака АМН Украины за период 2003–2006 гг. / Н.В. Нагорная, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова, Н.А. Четверик // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 8–11.
9. *Басаргина Е.Н.* Состояние матриксных металлопротеиназ и их роль в формировании хронической сердечной недостаточности у детей с дилатационной кардиомиопатией / Е.Н. Басаргина // Педиатрическая фармакология : научн.-практ. журнал Союза педиатров России. – 2009. – Т. 6, № 3. – С. 84–88.
10. *Шпак Я.В.* Сравнительная оценка связи показателей морфофункционального состояния сердца с выраженностью проявлений диастолической и систолической сердечной недостаточности / Я.В. Шпак // Серце і судини. – 2006. – № 3. – С. 66–70.

М.А. Гончарь

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА В ОТДАЛЁННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Проанализированы данные клинического и ультразвукового обследования 431 ребёнка в отдалённом периоде после оперативной коррекции врождённого порока сердца. У 55,5 % обследованных выявлены признаки ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка сердца. Предложено использовать интегральную оценку морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов с целью усовершенствования индивидуальной реабилитации в процессе длительного динамического наблюдения за детьми и подростками.

Ключевые слова: врождённые пороки сердца, оперативная коррекция, диагностика, ремоделирование миокарда.

М.А. Gonchar

CARDIAC REMODELLING IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS IN THE LATE POSTOPERATIVE PERIOD

An analysis of clinical and ultrasound examination of 431 children in the long term after surgical correction of congenital heart disease. In 55.5 % of the surveyed revealed remodelling of myocardium and left ventricular diastolic dysfunction of the heart. It was suggest the use of an integrated assessment of morphological and functional state of the cardiovascular system in these patients improvement of individual rehabilitation during long-term follow children and adolescents.

Key words: congenital heart disease, surgical correction, diagnostics, myocardial remodelling.

Поступила 18.02.14

УДК 616.379-008.64-053.4-092-07

Г.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Н.В. Шульга, О.П. Помазуновська*,
Т.В. Лутай*, Г.Р. Муратов**

*Харківський національний медичний університет
* КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня»*

ОСОБЛИВОСТІ ДЕБЮТУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Наведено літературні дані про чинники та патогенез цукрового діабету у дітей раннього віку. Викладено результати обстеження 28 дітей з дебютом цукрового діабету в ранньому віці. Показано, що більшість дітей з цукровим діабетом вигодовувалась низькоадаптованими молочними сумішами перед виникненням ознак захворювання та мала достовірно вищий рівень антитіл до коров'ячого молока і індекс інфікованості герпес-вірусами. Матеріал проілюстрований випискою з історії хвороби дитини з рідкісною патологією – перманентним неонатальним цукровим діабетом.

Ключові слова: *неонатальний цукровий діабет, ранній вік, інфекційні агенти.*

Розповсюдження цукрового діабету (ЦД) набуло епідемічної швидкості в усьому світі. У дітей він представлений переважно діабетом 1-го типу. Станом на 01.01.2013, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, загальна кількість дітей віком до 17 років включно, хворих на ЦД, досягла 8178. За 2012 р. приріст хворих дітей склав 3,4 %, найбільше (на 6,0 %) – дітей віком до 6 років [1]. Найскладнішими з діагностичної точки зору є варіанти дебюту на першому році життя, оскільки потребують проведення диференціювання моногенних форм ЦД, поміж яких провідне місце посідає неонатальний діабет.

Неонатальний цукровий діабет (НЦД) – рідкісне (1 випадок на 300–400 тис. новонароджених), гетерогенне за своєю природою захворювання, що виявляється в перші 6 місяців життя, викликане порушеннями обміну речовин з постнатальною панкреатичною β-клітинною дисфункцією, що проявляється гіперглікемією та гіпоінсулінемією [2, 3]. Протягом останніх 10 років кілька разів змінювалися терміни визначення цього стану. Так, в 90-х рр. НЦД діагностували лише в перші 3 місяці життя [4], потім у 6 місяців [5], тепер доведені випадки з дебютом до 9 місяців [6].

Неонатальний діабет розподіляють на транзиторний (ТНЦД) і перманентний (ПНЦД).

ТНЦД реєструється в 50–60 % випадків неонатального діабету і може бути зумовле-

ний аномалією шести хромосом (батьківською дуплікацією/дисомією, дефектом метилювання), або, значно рідше, мутаціями *ABCC8* (*SUR1*), *KCNJ11* (*Kir 6.2*). ПНЦД формується внаслідок гетерозиготної активуючої мутації в генах, що кодують *Kir 6.2* та *SUR1* субодиниці бета-клітинних калієвих АТФ-каналів (*КАТР*) – *ABCC8* (*SUR1*) та *KCNJ11* (*Kir6 .2*). Означена мутація призводить до зростання ймовірності відчинення *КАТР*-каналів, запобігає виникненню потенціалу дії кальцієвих каналів і, як наслідок, глюкозоіндукованої інсулінової секреції [7].

Для неонатального діабету не характерні специфічні для ЦД1 аутоантитіла і схильність гаплотипів *HLA*-системи. При ТНЦД зазвичай спостерігається внутрішньоутробне уповільнення фізичного розвитку. Гіперглікемія, глюкозурія і в деяких випадках зневоднення з'являються після народження. Ступінь гіперглікемії різний. Іноді відзначається обмінний ацидоз і дуже рідко кетонурія й кетонемія. Коматозні стани для новонароджених не типові. Цей феномен пояснюють особливістю обмінних процесів новонароджених, а також антикетогенним ефектом надмірної гіперглікемії та важкої дегідратації. Інсулінотерапія потрібна всім хворим протягом не менше 15–18 місяців. Повернення захворювання спостерігається частіше в підлітковому віці та дорослому стані.

© Г.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Н.В. Шульга та ін., 2014

ПНЦД ніколи не проходить стадії інсулінонезалежності. Хворі залишаються інсулінозалежними все життя. Розрізнити ці дві форми захворювання в період маніфестації складно, оскільки ніяких клінічних особливостей, які могли б передбачати перманентну або транзиторну форму, немає. Однак при ПНЦД не завжди відбувається внутрішньоутробна затримка росту, як це спостерігається при ТНЦД [8, 9].

Було ідентифіковано також безліч клінічних синдромів, пов'язаних з ПНЦД: IPEX-синдром (дифузні порушення аутоімунітету), мітохондріальні захворювання, тяжка гіпоплазія підшлункової залози, пов'язана з IPF1 (PDX1)-мутацією, гомозиготна мутація глюкокінази (нечутливість до глюкози, переданий від батьків MODY 2), синдром Уолкотта–Роллісона (поєднується з епіфізарною дисплазією) [10]. Фактори, що наводять на думку про наявність мітохондріального діабету, – це материнське спадкування (оскільки мітохондріальні захворювання успадковуються виключно по материнській лінії) та супутні глухота, міопатія або неврологічні порушення. Мітохондріальні захворювання можуть розвиватися внаслідок мутацій в мітохондріальній або ядерній ДНК, оскільки гени від обох геномів кодують процеси окислювального фосфорилування. Незважаючи на виявлення мутацій і делецій, найбільш важливою причиною виникнення мітохондріальних форм діабету є точкові мутації [2, 3, 5, 11].

В літературі зустрічаються поодинокі публікації про випадки ПНЦД.

Об'єкт і методи. Обстежено 28 дітей з дебютом ЦД в ранньому віці. Із них у 27 дітей діагностований ЦД 1-го типу, середній вік – (3,7±1,6) років, та у однієї дитини – ПНЦД, діагностований в періоді новонародженості. Групу порівняння склали 56 дітей того самого віку, без ознак ЦД.

Вивчали анамнез життя, рівень антитіл (IgG) до глютаматдегідрогенази, білка коров'ячого молока (методом парних сироваток), вірусів простого герпесу 1-го, 2-го, 6-го типів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна–Барр імунотурбідиметричним методом; також визначали концентрації амілази і ліпази крові. Отримані дані статистично обробили.

Результати. Сімейний анамнез, обтяжений за ЦД, встановлений у 9 дітей (36 %), причому на ЦД 1-го типу з раннього віку страждала лише мати дитини з ПНЦД. Більшість дітей були на ранньому штучному

вигодовуванні (18,8±10,0) днів. Позитивні антитіла до глютаматдегідрогенази були виявлені у 6 дітей (24 %), хворих на ЦД 1-го типу. Встановлено, що немовлята з ЦД 1-го типу були мікст-інфікованими герпес-вірусами ($p \leq 0,001$) та 86 % із них вигодовувались за допомогою низькоадаптованих сумішей ($p \leq 0,05$). Більш того, у 50 % із них виявлено підвищення рівня IgE ($p \leq 0,001$). Рівень антитіл до білків коров'ячого молока був значно вищий у хворих на ЦД глютаматдегідрогеназонегативних немовлят (21,05 %) [12], що може свідчити про інші патогенетичні механізми формування дисглікемії у них.

Дитина з діагнозом ПНЦД значно відрізнялася від інших за особливостями клінічного перебігу дебюту захворювання. Наводимо випуску з історії її хвороби.

Дитина А., народилася від другої вагітності на 37-му тижні гестації шляхом кесарева розтину від матері, що страждає на ЦД 1-го типу з трьох місяців життя. Доза інсуліну під час вагітності – до 60 ОД/добу. Тютюнопаління – протягом 10 років. Мати перенесла гостру респіраторну інфекцію в першому триместрі, загострення герпетичної інфекції та безсимптомну бактеріурію в другому триместрі.

Дитина народилася з масою тіла 2300 г (10 перцентилей), довжиною тіла 46 см (25 перцентилей), обводом голови 32 см (25 перцентилей), обводом грудей 39 см. Вирізних дисморфій не реєструвалося.

З 12-ї доби життя у зв'язку з гіперглікемією (6,3–17,6 ммоль/л) дитині призначена замісна терапія інсуліном ультракороткої дії Хумалог в дозі 0,1–0,5 Од. Дитина знаходилася на природному вигодовуванні до трьох тижнів життя. Не вакцинована. У віці 29 днів переведена із перинатального центру до ендокринологічного центру обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ) м. Харкова. При госпіталізації до ОДКЛ стан тяжкий, що обумовлено метаболічними порушеннями. Шкіра бліда, мармуровість, мацерація крупних складок. Видимі слизові оболонки рожеві, язик густо обкладений білим нальотом. Тремор підборіддя. М'язова дистонія. При аускультатії серця короткий систолічний шум. Живіт м'який, край печінки + 2 см нижче реберної дуги. Маса тіла 3080 г.

Клінічні аналізи крові та сечі, функціональні проби печінки, амілаза та ліпаза крові, ліпідний статус, креатині та сечовина крові без діагностично значущих відхилень.

Вуглеводний статус. Глікозильований гемоглобін при надходженні 13,9 % (норма до 7,5 %), С-пептид крові 0,09 нг/мл (норма 0,78–1,89 нг/мл); інсулін крові 0,5 мкМО/мл (норма 2,6–24,9 нг/мл). Кетоацидоз не зареєстрований. Глікемічний профіль протягом 1-го місяця спостереження 3,0–22,4 ммоль/л, що потребувало введення від 0,5 до 4,2 МО інсуліну за добу (0,15 – 1,30 ОД/кг за добу). Протягом 2-го місяця цукор крові коливався від 6,0 до 18,9 ммоль/л, що потребувало введення 1,8–4,7 МО інсуліну за добу (0,49 – 1,28 ОД/кг за добу).

Імунологічне дослідження крові: СД3 36 % (норма 40–56 %); СД3_{абс} 1,38 г/л (норма 2,48–5,9 г/л); СД4 12 % (норма 35–43 %); СД4_{абс} 0,46 г/л (норма 0,40–1,10 г/л); СД8 21 % (норма 22–26 %); СД8_{абс} 0,80 г/л (норма 0,3–0,7 г/л); СД16 8 % (норма 12–23 %); СД22 15 % (норма 11–27 %); СД22_{абс} 0,57 г/л (норма 0,68–2,8 г/л); Е Рок 16 % (норма 32–41 %); Е Рок_{абс} 0,61 (норма 0,32–4,40 %); IgA 0,50 г/л (норма 0,36–0,45 г/л); IgM 0,68 (норма 0,25–1,20); IgG 7,5 (норма 3,50–11,80); IgE 5,0 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/мл); ЦІК 3,5 % (норма 40–95 %); комплемент (СН50) 44 ОД (норма 40–80 ОД); НСТ спонтанний 17 % (норма 7–15 %); НСТ індукований 52 % (норма 40–80 %); регіон. індекс Тх/Тс 0,57 (норма 1,1–2,2); лімфоцитотоксичність 3 % (норма 0–10 %). Антитіла до білка коро-в'ячого молока менше 0,35 ОД/л (норма).

Бактеріологічне дослідження слизової оболонки порожнини рота: гриби *Candida* 10⁶, *E. coli* з гемолітичними властивостями 5·10⁶.

Результати обстеження на інфекційну патологію (таблиця) показали, що і мати, і дитина мали підвищений рівень специфічних імуноглобулінів класу G до герпес-вірусів, який у дитини супроводжувався змінами

імунного статусу у вигляді зниження рівнів СД3, СД4 та відношення Тх/Тс.

УЗД органів черевної порожнини: печінка + 2 см, край гострий, ехогенність не змінена, структура однорідна; жовчний міхур 19,0 x 6,0 мм, загин шийки; підшлункова залоза без особливостей; нирки – фетальна часточковість.

Дитина була консультована окулістом, сурдологом (патології не встановлено), неврологом (перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС), кардіологом (функціонує овальне вікно).

Проведено лікування, що включало споживання адаптованої молочної суміші «Нутрілон» з розрахунком за віковою потребою, замісну інсулінотерапію препаратом Хумалог та симптоматичні заходи. Під час виписування стан дитини стабільний, маса тіла 3200 г, коливання рівня глікемії 12,5–6,0 ммоль/л.

Враховуючи дебют захворювання в неонатальному періоді, для уточнення діагнозу родину направили в м. Київ для проведення молекулярно-генетичного тестування дитини та її батьків. Встановлено гетерозиготну мутацію гена R 201H месенджера RCN11 – Кіг 6.2 у матері та дитини. Після цього була призначена терапія препаратами сульфоніл-сечовини, що дозволило припинити інсулінотерапію та стабілізувати рівень глікемії.

Таким чином, особливістю даного випадку були наявність герпесвірусної мікст-інфекції у матері із загостренням протягом вагітності та у дитини, народження з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, дебют ЦД з перших днів життя, ранній дебют захворювання у матері.

Отже, презентація неонатального перманентного ЦД суттєво відрізнялась від презентації ЦД 1-го типу за наступними ознаками: дебют в ранньому неонатальному періоді, відсутність анамнестичного наван-

Результати обстеження матері та дитини на інфекційні агенти

Інфекційний агент	Дитина	Мати
<i>Chlamydia trachomatis</i>	IgA(н), IgM(н)	IgA(н), IgM(н)
<i>Toxoplasma gondii</i>	IgM(н), IgG(п) (185 МО/мл, норма до 30 МО/мл)	IgM(н), IgG(п) (189 МО/мл норма до 30 МО/мл)
<i>Cytomegalovirus</i>	IgM(н), IgG(п) 79 DU (норма до 10 DU)	IgM(н), IgG(п) 75 DU (норма до 10 DU)
<i>Herpes simplex virus</i>	IgM(н), IgG(п) 78 DU (норма до 10 DU)	IgM(н), IgG(п) 88 DU (норма до 10 DU)
<i>Rubella virus</i>	IgM(н), IgG(п) 110 МО/мл (норма до 10 МО/мл)	IgM(н), IgG(п) 120 МО/мл (норма до 10 МО/мл)

Примітка. (н) – негативний, (п) – позитивний.

таження підшлункової залози антигенами коров'ячого молока та порушення її зовнішньосекреторної функції. У той же час доцільно вказати на одну загальну рису – герпесвірусне мікст-інфікування, що є доведеним патогенетичним чинником ураження інсулінової секреції.

Висновки

1. Показано, що дебют цукрового діабету в перші 6 місяців життя потребує проведення молекулярно-генетичного тестування дитини для встановлення конкретного типу мутації з метою призначення коректного лікування.

Список літератури

1. Статистика цукрового діабету у дітей України в таблицях і графіках / під ред. Н.Б. Зелінської. – К. : РВХ «ФЕРЗЬ», 2013. – 16 с.
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 // *Pediatric Diabetes*. – 2006. – № 7. – P. 352–360.
3. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета / Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов // *Сахарный диабет у детей и подростков*. – 2009. – № 3. – С. 10–15.
4. *von Muhlendahl K.E.* Longterm course of neonatal diabetes / K.E. von Muhlendahl, H. Hekenhoff / *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 704–708.
5. Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology: KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes / O. Massa, D. Lafusco, E. D'amato [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2005. – Vol. 25. – P. 22–27.
6. K(ATP) channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 month of life / O. Rubio-Cazbeas, S.E. Flanagan, A. Damhuis [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2012. – Vol. 13. – P. 322–325.
7. *Polak M.* Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms / M. Polak, H. Cave // *Orphanet J. Rare Diseases*. – 2007. 2:12. doi:10.1186/1750-1172-2-12.
8. Кураева Т.Л. Неиммунные формы сахарного диабета у детей / Т.Л. Кураева, Л.И. Зильберман // *International J. Endocrinology*. – 2010. – № 7 (31). – С. 101–106.
9. Неонатальный сахарный диабет / А.В. Солнцева, А.В. Сукало, А.К. Ткаченко [и др.] // *Здравоохранение*. – 2010. – № 3. – С. 32–36.
10. Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / А.С. Сенаторова, Ю.И. Караченцев, Н.А. Кравчун, А.В. Казаков, Е.А. Рига, Н.И. Макеева, Т.В. Чайченко. – Харьков: ХНМУ, 2009. – 226 с.
11. *Paskova M.* Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers / M. Paskova, J. Stanic // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1276–1282.
12. Роль харчування та герпесвірусного інфікування в презентації цукрового діабету 1 типу у ранньому дитинстві / Г.С. Сенаторова, О.П. Помазуновская, Т.В. Чайченко [ті ін.] // *Матеріали наук.-практ. конф. «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини»: Тези доп.* – Харків, 12 вересня 2013 р. – Харків, 2013. – С. 101–102.

А.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Н.В. Шульга, Е.П. Помазуновская, Т.В. Лутай, Г.Р. Муратов **ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Приведены литературные данные о факторах и патогенезе сахарного диабета у детей раннего возраста. Изложены результаты обследования 28 детей с дебютом сахарного диабета в раннем возрасте. Показано, что большинство таких детей вскармливались низкоадаптированными молочными смесями перед возникновением признаков заболевания, имели достоверно более высокие уровень антител к коровьему молоку и индекс инфицированности герпес-вирусами. В качестве иллюстрации представлена выписка из истории болезни ребёнка с редкой патологией – перманентным неонатальным сахарным диабетом.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, ранний возраст, инфекционные агенты.

G.S. Senatorova, T.V. Chaychenko, N.V. Shulga, O.P. Pomazunovska, T.V. Lutay, G.R. Muratov
PECULIARITIES OF THE DIABETES MELLITUS PRESENTATION IN INFANTS

In the article the published data on the factors and pathogenesis of diabetes in young children, and given the concept of clinical forms of neonatal diabetes. The results of examination of 28 infants with the presentation of diabetes are given. It is shown that diabetic infants were on the non-adapted formula feeding before the symptoms occurrence. Moreover, the levels of cow's milk antibodies was greater than in general population as well as herpes viruses antibodies. The paper is illustrated by the data from the medical history of the baby with rare pathology – permanent neonatal diabetes.

Key words: *diabetes mellitus, neonatal diabetes, infancy, infection agents.*

Поступила 03.02.14

УДК 616.248-053.2/.5:577.1

В.Г. Чернуский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Представлены данные по изучению биохимических показателей и их нарушений у 228 детей в возрасте от 5 до 14 лет с различными клиническими формами и степенями тяжести течения бронхиальной астмы в периоде обострения. Обсуждены причины их изменений, роль α_1 -глобулиновой фракции в инактивации глюкокортикостероидных гормонов у данного контингента детей.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, дети, биохимические показатели, глобулины сыворотки крови.*

В последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) у детей. Всё больший удельный вес приобретают тяжёлые формы течения заболевания, интактные к современным протоколам лечения. Эти особенности определяют высокую медико-социальную значимость БА, обуславливают необходимость дальнейшего изучения её патогенеза, а также поиска эффективных методов профилактики и лечения [1–4].

БА представляет собой хроническое рецидивирующее воспаление с преимущественным поражением бронхолёгочной системы, характеризующееся изменённой реактивностью бронхов, обусловленной специфическими и/или неспецифическими механизмами, обязательными клиническими признаками которого является приступ удушья вследствие спазма гладкой мускулатуры, гиперсекреции и отёка слизистой оболочки бронхов [3, 5–7].

При преобладании спазма гладкой мускулатуры бронхов наблюдаются чётко очерченные «классические» приступы экспираторного удушья. Последние становятся затяжными, резистентными к адrenomиметикам и часто трансформируются в астматический статус, если среди компонентов бронхиальной обструкции доминируют гипер- и дискриния трахеобронхиального секрета наряду с отёком слизистой оболочки бронхов.

Особенности течения БА у детей формируются на фоне биологических дефектов на

организменном (дефекты иммунной, эндокринной и нервной систем) уровне, органном (гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов к биологически активным веществам, аллергенам, поллютантам; нарушения структуры и функции сурфактанта, а также мукоцилиарного клиренса, способствующие повышению активности и усилению алергизирующего действия содержимого бронхов), клеточном («нестабильный» метаболизм тучных клеток, характеризующийся чрезмерным выбросом биологически активных веществ, снижение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, способствующее активации инфекционного процесса в бронхах), субклеточном (дефекты мембранно-рецепторных комплексов, вторичных мессенджеров, оксидантно-антиоксидантной системы, нарушающие адаптацию клеток к условиям окружающей среды) [1, 5, 6].

Чрезвычайное разнообразие внешних и внутренних этиологических факторов, множественность их комбинаций друг с другом по характеру и выраженности взаимодействия являются важнейшими причинами клинической гетерогенности БА у детей, определяющими не только тяжесть течения заболевания, но и дисбаланс гормональных и биохимических сдвигов в организме [2, 7–9].

Цель работы – изучение нарушений биохимических показателей при БА у детей.

Материал и методы. Обследовано 228 детей, больных БА в периоде обострения, в

© В.Г. Чернуский, 2014

возрасте от 5 до 14 лет, средний возраст – (11,6±1,5) лет. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации, принятой съездом педиатров и утверждённой Приказом МЗ Украины от 14.12.2009 г. № 01.01.12-8-1178. С неаллергической формой БА (НАБА) обследовано 82 (36,0 %) ребёнка, аллергической (атопической) (АТБА) – 76 (33,3 %) и смешанной (СМБА) – 70 (30,7 %). Конт-

нения со стороны биохимических показателей у детей, больных БА.

При изучении биохимических показателей крови установлено, что наибольшие изменения наблюдались со стороны фосфолипидов, в то время как со стороны β -липопротеидов, холестерина и НЭЖК не имелось существенных отклонений от нормы (табл. 1 и 2). При этом необходимо отметить, что наиболее

Таблица 1. Некоторые биохимические показатели у обследованных детей в периоде обострения с различными формами БА, ($M \pm m$) ммоль/л

Показатели	Здоровые дети (n=25)	Клинические формы заболевания		
		НАБА (n=82)	СМБА (n=70)	АТБА (n=76)
Холестерин	4,62±0,52	4,33±0,18 $E_x=0,70$	5,11±1,01 $E_x=0,62$	4,01±0,12 $E_x=0,39$
β -липопротеиды	4,62±0,52	3,53±0,10* $E_x=0,36$	4,02±0,13 $E_x=0,43$	3,75±0,13 $E_x=0,27$
Фосфолипиды	2,12±0,27	4,78±0,11*# $E_x=-0,12$	6,36±0,22*# $E_x=-0,35$	8,14±0,19*#^ $E_x=-0,54$
НЭЖК	0,45±0,06	0,46±0,08 $E_x=-0,57$	0,42±0,10 $E_x=-0,48$	0,43±0,04 $E_x=-0,33$

Примечания: 1. $p < 0,05$; * по сравнению со здоровыми детьми; # при сравнении между АТБА и СМБА; ^ – между АТБА и НАБА.

2. E_x – показатель нормальности распределения выборки ($E_x = 0$).

Таблица 2. Некоторые биохимические показатели у обследованных детей в периоде

Показатели	Клинические формы заболеваний			
	НАБА			
	лёгкая (n=28)	среднетяжёлая (n=30)	тяжёлая (n=24)	лёгкая (n=28)
Холестерин (N 4,62±0,53)	3,45±0,23* $E_x=-0,51$	4,32±0,33 $E_x=0,34$	5,23±1,02 $E_x=0,45$	3,54±0,26 $E_x=0,29$
β -липопротеиды (N 4,62±0,53)	3,11±0,15* $E_x=-0,37$	3,36±0,26* $E_x=0,28$	5,01±0,56 $E_x=0,44$	3,03±0,12* $E_x=0,15$
Фосфолипиды (N 2,12±0,27)	3,38±0,24*# $E_x=-0,40$	4,51±0,37* $E_x=0,55$	6,44±1,08*# $E_x=0,31$	4,63±0,53*# $E_x=0,30$
НЭЖК (N 0,45±0,06)	0,33±0,04 $E_x=-0,59$	0,41±0,06 $E_x=0,61$	0,52±0,07 $E_x=0,19$	0,31±0,03 $E_x=0,17$

Примечания: 1. $p < 0,05$; * достоверно по сравнению с нормой; # достоверность между

2. E_x – показатель нормальности распределения выборки ($E_x = 0$).

рольную группу составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет.

Биохимические показатели (холестерин, β -липопротеиды, фосфолипиды, НЭЖК), белки и белковые фракции в сыворотке крови определяли с использованием диагностических наборов реактивов фирмы «Termoelectron Corporation» (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Коналаб-30» (Великобритания) [10].

Результаты исследований статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента при уровне достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Обострение хронического рецидивирующего аллергического воспаления влечёт за собой изме-

выренные изменения фосфолипидов в сыворотке крови отмечены у детей с АТБА. При НАБА и СМБА повышение фосфолипидов незначительное. Наконец, следует объяснить предельно высокие значения фосфолипидов у детей при АТБА со среднетяжёлым и тяжёлым течением БА. С нашей точки зрения, это связано с тем, что одним из факторов патогенеза при этой клинической форме БА являются аутоиммунные нарушения, выражающиеся постоянным повышением уровня аутоантител и цитокинов сенсibilизированных Т-лимфоцитов и их цитотоксического влияния на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы (табл. 1 и 2).

Изучение протеинограмм крови у обследованных детей с различными клиническими формами БА показало повышение глобулиновой фракции- α_1 , что указывает на инактивацию гормонов, оказывающих противовоспалительное действие. Повышенное содержание α_1 -глобулинов, очевидно, обеспечивается за счёт преимущественной продукции подфракций, обладающих противогормональными свойствами, и свидетельствует о том, что в патогенетических нарушениях основных клинических форм БА имеют место альтеративные реакции клеточно-тканевых структур бронхолёгочной системы, нарастающие в зависимости от тяжести течения заболевания, α_2 , β , γ -глобулиновые фракции оставались в пределах нормативных показателей (табл. 3 и 4).

Одной из важных характеристик глюкокортикоидной активности крови является соотношение свободных глюкокортикоидов и связанных с транскортином, который является одной из подфракций α_1 -глобулинов, может определять направленность и спе-

цифичность действия глюкокортикостероидов путём регуляции их поступления в различные ткани и осуществлять их инактивацию, так как только свободные глюкокортикостероиды являются биологически активными и обладают противовоспалительной активностью. Повышение транскортиновой подфракции α_1 -глобулинов приводит к нарушению стероидно-транскортинового взаимодействия, что усугубляет тяжесть течения БА у данного контингента детей.

Выводы

1. При тяжёлом течении смешанной и атопической форм бронхиальной астмы имеют место высокие значения фосфолипидов, что, по-видимому, можно связать с аутоиммунными нарушениями и цитотоксическим влиянием аутоантител и цитокинов сенсibilизированных Т-лимфоцитов на клеточно-тканевые структуры бронхолёгочной системы у данного контингента детей.

2. Повышенное содержание α_1 -глобулинов за счёт преимущественной продукции

обострения в зависимости от тяжести течения БА (M±m), ммоль/л

СМБА		АТБА		
среднетяжёлая (n=30)	тяжёлая (n=24)	лёгкая (n=28)	среднетяжёлая (n=30)	тяжёлая (n=24)
5,47±1,07 E _x =0,37	6,33±1,12 E _x =0,74	3,02±0,19* E _x =-0,41	4,01±0,43 E _x =-0,44	5,00±0,85 E _x =-0,38
4,02±0,28 E _x =0,24	5,01±0,56 E _x =0,44	3,12±0,17* E _x =0,23	3,56±0,25 E _x =-0,31	4,58±0,51 E _x =-0,17
6,21±1,14 [^] * E _x =0,21	8,26±1,25 [#] * E _x =0,27	5,15±1,08 ^{^#} * E _x =0,31	8,37±1,24 [^] * E _x =-0,16	10,89±1,75 [#] * E _x =-0,427
0,40±0,05 E _x =0,32	0,55±0,08 E _x =0,18	0,30±0,02* E _x =0,19	0,43±0,06 E _x =-0,28	0,57±0,09 E _x =-0,20

тяжёлой и лёгкой степени тяжести; [^] между среднетяжёлой и лёгкой степенью.

Таблица 3. Данные протеинограммы у обследованных детей в периоде обострения с различными формами БА (M±m)

Показатели	Здоровые дети (n=25)	Клинические формы заболевания		
		НАБА (n=82)	СМБА (n=70)	АТБА (n=76)
Общий белок, г/л	73,5±1,4	72,90±1,32 (E _x =0,15)	73,23±1,08 (E _x =0,21)	73,13±3,14 (E _x =0,17)
Альбумины, %	55,9±1,2	59,76±2,27 (E _x =0,13)	58,83±1,62 (E _x =0,11)	58,64±2,18 (E _x =0,20)
Глобулины, %:				
α_1	5,9±0,3	7,73±0,14* (E _x =0,24)	8,49±0,20* (E _x =0,35)	9,01±0,23* (E _x =0,19)
α_2	9,8±0,5	10,02±0,62 (E _x =-0,18)	9,60±0,41 (E _x =-0,14)	11,02±0,84 (E _x =-0,23)
β	11,4±0,6	11,70±1,32 (E _x =-0,10)	12,14±1,82 (E _x =-0,16)	11,52±1,38 (E _x =-0,19)
γ	11,4±0,6	15,59±2,67 (E _x =0,33)	16,49±1,63 (E _x =0,25)	17,56±1,83 (E _x =0,44)
А/Г, усл. ед.	1,1±0,02	1,33±0,04 (E _x =0,16)	1,26±0,03 (E _x =0,22)	1,18±0,02 (E _x =0,31)

Примечания. 1. *p<0,05; по сравнению с нормативными показателями.

2. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x=0).

Таблиця 4. Данні протейнограми у обстежених дітей в періоді

Белковые фракции сыворотки крови	Клинические формы заболеваний			
	НАБА			
	лёгкая (n=28)	среднетяжёлая (n=30)	тяжёлая (n=24)	лёгкая (n=24)
Общий белок, г/л (N 73,5±1,4)	68,20±3,18 E _x =0,45	72,88±4,29 E _x =0,17	77,62±4,32 E _x =0,63	69,10±3,26 E _x =-0,31
альбумины, % (N 55,9±1,2)	57,80±2,37 E _x =0,37	59,56±2,14 E _x =0,13	61,91±3,17 E _x =0,47	56,42±2,13 E _x =-0,28
α ₁ , % (N 5,9±0,3)	6,21±0,53 E _x =0,52	7,15±0,18* E _x =0,19	9,84±0,63 ^{#*} E _x =-0,55	6,78±0,49 E _x =-0,17
α ₂ , % (N 9,8±0,5)	8,36±0,51 E _x =0,61	9,47±0,43 E _x =0,29	12,23±1,25 E _x =-0,42	8,25±0,34* E _x =-0,12
β, % (N 11,4±0,6)	10,20±1,14 E _x =0,39	11,13±1,68 E _x =0,15	13,78±2,17 E _x =-0,31	9,46±0,87 E _x =-0,19
γ, % (N 17,3±0,8)	18,25±2,06 E _x =0,41	16,17±1,43 E _x =0,26	12,36±1,08* E _x =-0,28	19,13±2,27 E _x =-0,22
A/G, усл. ед. (N 1,2±0,02)	1,30±0,09 E _x =0,23	1,30±0,07 E _x =0,12	1,30±0,06 E _x =-0,17	1,20±0,03 E _x =-0,11

Примечания: 1. $p < 0,05$; * достоверно по сравнению с нормой; # достоверность между
2. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x=0)

подфракции, содержащей транскортин, при всех клинических формах и степенях тяжести течения бронхиальной астмы у детей обладает инактивирующими свойствами по отношению к глюкокортикостероидным гормонам.

3. Повышение транскортиновой подфракции α₁-глобулинов приводит к нарушению стероидно-транскортинового взаимодействия, что усугубляет тяжесть течения бронхиальной астмы у данного контингента детей.

Список литературы

1. Баранов А.А. Детская аллергология: Руководство для врачей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 687 с.
2. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология антигистаминных средств и их влияние на качество жизни больных аллергическими заболеваниями / Ю.Б. Белоусов, В.П. Коморова, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 2. – С. 48–52.
3. Караулова А.В. Клиническая иммунология / А.В. Караулова. – М.: Медицина, 2002. – 651 с.
4. Szefler S.J. Asthma: the new advances // Adv. Pediatr. – 2010. – Vol. 54, № 47. – P. 273–308.
5. Банадига Н.В. Взаємозв'язки між станом системного імунітету та обмінними процесами у сполучній тканині при бронхіальній астмі у дітей / Н.В. Банадига, І.О. Рогальський // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – № 4. – С. 116.
6. Юдина Л.В. Клинико-диагностические критерии бронхиальной астмы / Л.В. Юдина // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 3. – С. 7–8.
7. Ялкупт С.И. Бронхиальная астма / С.И. Ялкупт. – К.: Астара, – 1998. – 285 с.
8. Дубровин С.Т. α₂-макроглобулин: современное состояние вопроса / С.Т. Дубровин, А.В. Муромцев, А.И. Новикова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 6. – С. 3–7.
9. Schuh S.A. Comparison of inhaled fluticasone and oral prednisolone for children with severe acute asthma / S. Schuh, J. Reisman, N.A. Alshehri // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 10. – P. 689–694.
10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.

В.Г. Чернуський

БІОХІМІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ

Наведено дані з вивчення біохімічних показників та їх порушень у 228 дітей у віці від 5 до 14 років з різними клінічними формами та ступенями тяжкості перебігу БА в періоді загострення. Обговорено причини їхніх змін, роль α₁-глобулінової фракції в інактивації глюкокортикостероїдних гормонів у даного контингенту дітей.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, біохімічні показники, глобуліни сироватки крові.

обострения в зависимости от тяжести течения БА ($M \pm m$)

при тяжести течения				
СМБА		АТБА		
среднетяжёлая (n=22)	тяжёлая (n=24)	лёгкая (n=30)	среднетяжёлая (n=24)	тяжёлая (n=22)
71,13±4,14 E _x =0,17	79,45±4,38 E _x =0,72	68,43±3,69 E _x =0,56	72,11±4,18 E _x =-0,59	78,86±4,26 E _x =-0,67
57,59±2,07 E _x =0,28	62,43±3,03 E _x =0,57	55,64±2,37 E _x =0,64	59,15±2,03 E _x =-0,61	61,13±3,22 E _x =-0,58
8,52±0,68* E _x =0,37	10,16±1,15 ^{#*} E _x =0,49	6,84±0,57 E _x =0,32	8,30±0,62* E _x =-0,35	11,89±1,14 ^{#*} E _x =-0,39
9,17±0,47 E _x =0,26	11,37±0,82 E _x =0,26	9,20±0,56 E _x =0,28	10,18±1,12 E _x =-0,42	13,69±1,19* E _x =-0,42
12,74±1,19 E _x =0,45	14,23±1,18 E _x =0,34	9,36±0,94 E _x =0,30	11,69±1,43 E _x =-0,28	13,51±2,03 E _x =-0,60
17,13±2,04 E _x =0,049	13,21±1,29* E _x =0,52	20,13±2,26 E _x =0,54	18,38±2,12 E _x =-0,33	14,17±1,37* E _x =-0,54
1,20±0,04 E _x =0,14	1,3±0,05 E _x =0,21	1,2±0,06 E _x =0,17	1,2±0,08 E _x =-0,16	1,1±0,03* E _x =-0,19

тяжёлой и лёгкой степени тяжести; ^ между среднетяжёлой и лёгкой степенью.

V.G. Chernusky

BIOCHEMICAL DISTURBANCES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

The study presents data about biochemical parameters and their deviations in 228 children aged from 5 to 14 with various clinical manifestations and severity of the BA during the exacerbation period. The possible causes of their deviations are discussed role of α_1 -globulin fraction of the inactivation of glucocorticosteroid hormones in this category of pediatric patients.

Key words: bronchial asthma, children, biochemical parameters, globulins of the blood serum.

Поступила 27.10.13

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.146-002.446-07-08:612.017.1

*Д.А. Говсеев**Харьковский национальный медицинский университет***ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЭКТОПИЙ ШЕЙКИ МАТКИ**

Представлены данные обследования иммунологического статуса 90 женщин с кольпоскопически подтверждённым диагнозом эктопия шейки матки с целью поиска оптимальных подходов к терапии. Выявлены различные иммунологические сдвиги у пациенток с эктопией шейки матки. Включение озонотерапии в комплекс лечения позволило достичь стойкой нормализации иммунологического статуса у таких пациенток.

Ключевые слова: *эктопия шейки матки, иммунологические нарушения, озонотерапия.*

В настоящее время отмечается повышенное внимание практикующих врачей и учёных как у нас, так и за рубежом к вопросам патологии шейки матки. Это связано с высокой актуальностью и социальной значимостью данной проблемы [1]. Патология шейки матки диагностируется у 25–45 % больных, и в последнее время отмечается тенденция к её увеличению у женщин в возрасте до 30 лет [2].

Причины, приводящие к формированию эктопии, многообразны: воздействие химических, механических, инфекционных, генетических факторов, а также гормональные и иммунологические нарушения [1–5]. Результаты ряда исследований позволяют считать, что заболевания шейки матки сопровождаются выраженными изменениями в иммунной системе. В последнее время в отечественной гинекологии активизировался интерес к изучению иммунного статуса у женщин с эктопией шейки матки, так как основным кофактором в развитии заболеваний шейки матки является клеточный и гуморальный иммунитет. Определённую роль играют факторы неспецифической защиты – цитокины, которые являются главными участниками развития иммунного ответа на внедрение микроорганизмов, формирования воспалительной реакции, осуществления противоопухолевого иммунитета. Анализ литературных данных показывает, что вопросы,

касающиеся степени и характера иммунных нарушений при эктопии шейки матки, взаимосвязи местного и системного иммунитета, противоречивы и требуют дальнейшего изучения [6, 7].

В последние годы практическое здравоохранение располагает различными методами лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. В лечении патологии шейки матки используются лазерная абляция, криодеструкция, радиохирургическое воздействие, консервативные методы, фотодинамическая терапия и др. [8]. Несмотря на обилие методов, вопрос об оптимизации терапии данной патологии путём коррекции иммунных нарушений не решён. В связи с этим необходим поиск новых, более эффективных, патогенетически обоснованных способов терапии.

Цель данного исследования – оптимизация ведения женщин с эктопией шейки матки на основе выявления современных лечебных подходов коррекции данной патологии с учётом некоторых иммунологических аспектов.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 90 женщин с кольпоскопически подтверждённым диагнозом эктопия шейки матки в возрасте от 18 до 37 лет. В зависимости от метода лечения пациентки были разделены на две группы – основную и сравнения. В основную группу вошли 45 жен-

© Д.А. Говсеев, 2014

щин, в комплексную терапию которых, кроме радиоволнового воздействия, была включена озонотерапия, проводимая с помощью высокочастотных волн (3,8 МГц) на аппарате «Сургитрон» фирмы ELLMAN International (США). Озонированный раствор готовили с помощью аппарата «Озон-УМ-80» (Украина, Харьков) путём озонирования 200 мл 0,9%-ного изотонического раствора NaCl и вводили его парацервикально или инфильтративно. Курс лечения составлял 10 озонотерапевтических процедур: 1 раз в сутки в течение двух дней до радиоволнового воздействия и три процедуры с момента отторжения плёнки и струпа в течение 4–5 дней по 4–5 мл с концентрацией озона 6,0–8,0 мг/л, через сутки, с последующим внутривенным введением 200 мл раствора с концентрацией озона 1200 мкг/л ежедневно. В группу сравнения вошли 45 женщин, которым проводили традиционное лечение – радиоволновую деструкцию патологического очага на фоне этиотропной антибактериальной и противовирусной терапии, иммуномодулирующее и десенсибилизирующее лечение, местную терапию, витаминотерапию, протеолитические ферменты, при необходимости коррекцию гормональных нарушений. Средний возраст женщин основной группы составлял (27±0,5) лет, контрольной – (27±0,9) лет.

Иммунологические исследования включали определение популяционного и субпопуляционного составов лимфоцитов крови с помощью проточной лазерной цитометрии на приборе FACS Calibur фирмы Becton Dickinson (США). Фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов крови оценивали по Е.У. Пастер с соавт. [9], бактерицидную способность фагоцитов – по методу S. Nielsen [10], концентрацию в сыворотке крови иммуноглобулинов А, М и G – спектрофотометрическим методом по В.В. Чиркину с соавт. [11], гемолитическую активность комплемента – по 50%-ному гемолизу эритроцитов барана методом Chudomel в модификации Н.И. Кондрашовой [12]. Аутоантитела к коллагену и эластину определяли методом иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции, используя стандартные наборы тест-систем «Гранум» (Харьков), «Навина» (Москва). Концентрацию в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом селективной преципитации ПЭГ-6000 по П.В. Стручкову [13]. Функциональную активность Т-лимфоцитов

изучали в реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином [14]. Уровень содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и ИФН-γ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства ЗАО «Вектор Бест» (Россия).

Диагностические мероприятия проводили до лечения, на 7-е – 8-е сутки после радиоволновой деструкции, через 1 и 6 месяцев после окончания лечения.

Статистическая обработка результатов исследований выполнена с использованием t-критерия Стьюдента. Разницу показателей в группах считали достоверной при значении $p < 0,05$ в случаях, когда вероятность различий была выше 95 %.

Результаты и их обсуждение. Изучение общего иммунного статуса показало, что у всех обследованных женщин с эктопией шейки матки снижено абсолютное и относительное содержание в периферической крови лимфоцитов, Т-общих лимфоцитов (CD3⁺-клеток) и Т-хелперов (CD4⁺-клеток), наблюдается увеличение процентного содержания Т-клеток супрессоров (CD8⁺- и CD11b⁺-клеток), также происходит снижение в 2 раза индекса соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, наблюдается увеличение процентного содержания в крови В-лимфоцитов (CD19⁺-клеток). При изучении функциональной активности лимфоцитов было установлено, что у женщин с эктопией шейки матки наблюдается снижение способности клеток подвергаться бласттрансформации под воздействием фитогемагглютинина, при этом увеличивается уровень спонтанной бласттрансформации лимфоцитов. Наблюдалось повышение фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Нейтрофилы периферической крови женщин с эктопией шейки матки проявляли высокую поглотительную способность, при этом наблюдалось снижение биоцидности нейтрофилов. При изучении иммуноглобулинов сыворотки крови установлено повышение концентрации IgG и снижение концентрации IgA. Также у больных наблюдалось повышение в сыворотке крови ЦИК и комплемента. При изучении цитокинового статуса было установлено, что в сыворотке больных наблюдается цитокиновый дисбаланс, связанный с повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНП-α и снижением уровня ИЛ-10 и ИФН-γ.

После обследования всем пациенткам с эктопией шейки матки проведено лечение радиохирургическим методом, а также предложенное нами комплексное лечение с применением озонотерапии.

Под влиянием традиционного лечения у женщин группы сравнения наблюдались положительные изменения в системном иммунитете. Однако нормализации иммунного статуса больных в течение всего срока наблюдения (6 месяцев) не происходило. Рост числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови наблюдался с 8-х суток после окончания лечения. При этом достоверных изменений в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов не происходило. Достоверное возрастание содержания Т-общих лимфоцитов ($CD3^+$ – $59,60 \pm 2,12$, $p < 0,05$) в крови наблюдалось через 1 месяц после окончания лечения. При этом содержание Т-хелперов ($CD4^+$) и Т-супрессоров ($CD8^+CD11b^+$) существенно не менялось. Индекс соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры до лечения составлял $2,6 \pm 0,31$, а через 1 месяц после окончания лечения – $2,8 \pm 0,36$. Через 6 месяцев после окончания лечения у женщин группы сравнения лимфоцитарный дисбаланс сохранялся. В периферической крови сохранялось сниженное содержание Т-общих лимфоцитов и Т-хелперов, повышенное содержание Т-супрессоров, повышенная спонтанная бласттрансформирующая активность лимфоцитов по сравнению с нормой.

К 8-м суткам окончания комбинированного лечения у больных опытной группы достоверно повышалось абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в периферической крови, восстанавливалось до уровня нормы содержание Т-общих лимфоцитов ($62,5 \pm 2,31$; $p < 0,05$) и Т-хелперов ($34,6 \pm 2,96$; $p < 0,05$). Повышался до уровня нормы индекс соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры ($4,1 \pm 0,6$; $p < 0,05$), а также нормализовалась спонтанная бласттрансформация лимфоцитов [$(9,6 \pm 0,9) \%$; $p < 0,05$], снижались до уровня нормы ФЧ ($4,7 \pm 0,39$; $p < 0,05$) и ФИ [$(87,9 \pm 3,6) \%$; $p < 0,05$]. Через 1 месяц после окончания лечения показатели иммунного статуса больных соответствовали норме. Такими они определялись и через 6 месяцев после окончания лечения.

С 8-х суток окончания традиционного лечения у больных группы сравнения наблю-

дался рост уровня в сыворотке крови IgA [$(2,94 \pm 0,24)$ г/л; $p < 0,05$], однако через 1 и 6 месяцев уровень IgA не достигал значений нормы. Через 1 месяц отмечалось снижение повышенного уровня IgG [$(11,6 \pm 0,64)$ г/л; $p < 0,05$]; через 6 месяцев выявлялись нормальные значения IgM, IgG и ЦИК.

Сразу после проведенного лечения в периферической крови отмечалась тенденция к снижению уровня провоспалительных цитокинов. Через 1 месяц уровень ИЛ-1 β снизился в 1,7 раза, ИЛ-6 – в 1,8 раза, ФНО- α – в 1,3 раза. Через 6 месяцев, несмотря на положительную динамику нормализации цитокинового баланса, уровни провоспалительных цитокинов в крови оставались выше нормы: уровень ИЛ-1 β превышал норму в 0,23 раза, ИЛ-6 – в 1,5 раза, ФНО- α – в 2,1 раза.

При изучении показателей гуморального иммунитета было установлено, что под влиянием комплексного лечения с использованием медицинского озона у больных основной группы уже на 8-е сутки сниженный уровень IgA [$(3,3 \pm 0,31)$ г/л; $p < 0,05$] возрастал до значений нормы, а повышенная концентрация ЦИК снижалась до уровня, определяемого у здоровых лиц.

Через 1 и 6 месяцев после окончания лечения показатели гуморального иммунитета больных соответствовали норме. У пациенток опытной группы, получавших комплексное лечение, происходила быстрая нормализация цитокинового баланса в сыворотке крови, повышенные уровни ИЛ-6 и ФНО- α снижались до значений нормы – ($12,1 \pm 1,87$) и ($0,9 \pm 0,1$) пг/мл соответственно, $p < 0,05$, а концентрация ИЛ-1 β достоверно уменьшалась до ($4,1 \pm 0,43$) пг/мл, $p < 0,05$. Через 1 и 6 месяцев значения всех про- и противовоспалительных цитокинов соответствовали норме.

Таким образом, комплексное лечение, включающее озонотерапию, эффективно восстанавливает наблюдающиеся у больных эктопией шейки матки иммунные нарушения, подавляет иммуновоспалительные процессы и аутоиммунные реакции. Восстановление иммунного статуса у женщин с эктопией шейки матки, повышение системного иммунитета, как показывают наши клинические наблюдения, не только способствуют быстрой их реабилитации, но и являются мощными факторами предотвращения рецидивов заболевания.

Список литературы

1. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 390 с.
2. Практическое руководство по клинической гинекологии: Учеб. пособие / под ред. И.С. Сидоровой и Т.В. Овсянниковой. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 448 с.
3. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем, – проблема настоящего и будущего / / Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 3–6.
4. Мелехова Н.Ю. Вирусные инфекции и патология репродукции / Н.Ю., Мелехова. – Смоленск, 2008. – 46 с.
5. Долгошапко О.М. Фактори ризику рецидиву доброякісних захворювань шийки матки / О.М. Долгошапко, С.Д. Павлушенко, О.М. Бабенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 93–95.
6. Коротич С.Є. Імунні і мікробіологічні аспекти захворювань шийки матки / С.Є. Коротич // Жіночий лікар. – 2008. – № 4. – С. 28.
7. Фомина О.А. Иммунные реакции у больных эктопиями шейки матки. / О.А. Фомина, Л.П. Пешев, С.В. Абрамова // Матер. IV Регионального научного форума «Мать и дитя». – Екатеринбург, 2010. – С. 302.
8. Прилепская В.Н. Эктопии и эрозии шейки матки / В.Н. Прилепская, Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 176 с.
9. Иммунология. Практикум : учеб. пособие для вузов / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Е. Вихоть. – К. : Вища шк., 1989. – С. 298–299.
10. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in human neutrophil granulocytes / S.L. Nielsen, F.T. Blak, V. Storgaard [et al.] //APMIS. – 1995. – № 103. – P. 460–468.
11. Чиркин В.В. Спектрофотометрический метод определения концентраций сывороточных иммуноглобулинов трех классов / В.В. Чиркин, Ю.Ю. Веников, Г.И. Кожевников // Иммунология. – 1990. – № 3. – С. 75–77.
12. Кондрашова Н.И. Реакция потребления комплемента в новой постановке для выявления противотканевых антител / Н.И. Кондрашова // Лаб. дело. – 1974. – № 9. – С. 552–554.
13. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств иммунных комплексов / П.В. Стручков, Н.А. Константинова, В.В. Лаврентьев, А.Г. Чучалин // Лаб. дело. – 1985. – № 7. – С. 410–412.
14. Шютт Х. Реакция бласттрансформации лимфоцитов // Иммунологические методы; под ред. Г. Фримеля / Х. Шютт. – М.: Медицина, 1987. – С. 294–302.

Д.О. Говсеев**ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЕКТОПІЇ ШИЙКИ МАТКИ**

Представлені дані обстеження імунологічного статусу 90 жінок з кольпоскопічно підтвердженим діагнозом ектопія шийки матки з метою пошуку оптимальних підходів до терапії. Виявлено різні імунологічні зрушення у пацієнтів з ектопією шийки матки. Включення озонотерапії в комплекс лікування дозволило досягти стійкої нормалізації імунологічного статусу в таких пацієнток.

Ключові слова: ектопія шийки матки, імунологічні порушення, озонотерапія.

D.A. Govsejev**IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF CERVICAL ECTOPIA**

The article presents the survey of 90 women with a confirmed colposcopic diagnosis of cervical ectopia. The aim of this study is to find optimal approaches to treatment of this pathology. The study identified a variety of immunological shifts in patients with cervical ectopia. The inclusion of ozone therapy in the complex of treatment allows to achieve a stable normalization of the immunological status of patients.

Key words: cervical ectopia, immunological disorders, ozone therapy.

Поступила 31.10.13

УДК 618.33-092-073.432.1

М.В. Макаренко

Харьковский национальный медицинский университет

СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Изучено состояние иммунологического статуса у беременных с синдромом задержки роста плода. Выявлено, что отличительной чертой иммунологических реакций на системном уровне у женщин с синдромом задержки роста плода следует считать усиление процесса межклеточного взаимодействия и поздней активации Т-лимфоцитов, увеличение продукции IgM, повышение содержания естественных киллеров.

Ключевые слова: *иммунологический статус беременных, задержка роста плода, активация клеток.*

Синдром задержки развития плода (СЗРП) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, оказывает отрицательное влияние на последующее развитие ребёнка [1]. В последнее время отмечается тенденция к возрастанию частоты СЗРП, что связано как с истинным увеличением частоты случаев возникновения этой тяжёлой патологии, так и с улучшением её диагностики [2, 3]. На современном этапе всё большее значение в развитии СЗРП придаётся иммунным нарушениям в организме женщины, которые способствуют повреждению сосудов плаценты, вследствие чего нарушается маточно-плацентарное кровообращение и развивается СЗРП [4]. Одним из механизмов развития данной патологии является изменение иммунного ответа материнского организма как в периферической крови, так и в децидуальной оболочке плаценты, что сопровождается нарушением процессов активации иммунокомпетентных клеток, межклеточного взаимодействия [5]. Клетки моноцитарно-макрофагального ряда участвуют в реализации первой линии иммунной защиты. Запуск активации этих клеток достигается при воздействии на их рецепторы групп молекул, которые сигнализируют о чужеродности или агрессивности их носителей, и при распознавании чужеродных объектов формируется адекватный иммунный ответ [6]. Макрофаги также являются антигенпредставляющими клетками для дальнейшего распознавания антигенов клетками лимфоцитарного ряда, и при изменении продук-

ции этих клеток может происходить нарушение процессов адекватного иммунного ответа на антигены плода [7].

Материал и методы. С целью выяснения особенностей иммунного статуса женщин с СЗРП в третьем триместре беременности было проведено обследование 50 женщин с физиологическим течением беременности, составивших контрольную группу, и 224 беременных с СЗРП, разделённых на три группы в зависимости от степени тяжести СЗРП. В 1-ю группу вошли 165 беременных с СЗРП I степени, во вторую – 39 с СЗРП II степени и в 3-ю – 20 с СЗРП III степени.

Результаты и их обсуждение. Основные показатели иммунного статуса беременных женщин с СЗРП различной степени тяжести представлены в табл. 1. Следует отметить, что в большинстве случаев изменения показателей иммунного статуса в периферической крови беременных женщин были однотипными как при I, так и при II и III степенях СЗРП. Различия отмечались лишь в степени выраженности изменений по сравнению с параметрами контрольной группы. При всех степенях тяжести СЗРП в периферической крови женщин повышалось содержание цитотоксических лимфоцитов и естественных киллеров, однако эти изменения были более выраженными при СЗРП I степени.

Достоверность различий в содержании CD8⁺ лимфоцитов по отношению к контрольной группе составила: для СЗРП как I, так и II степени $p < 0,05$ и СЗРП III степени $p > 0,05$, но с сохранением общей тенденции к повышению показателя.

© М.В. Макаренко, 2014

Таблица 1. Содержание основных популяций и функциональная активность иммунокомпетентных клеток периферической крови при физиологическом течении беременности и при задержке внутриутробного развития плода различной степени тяжести, (M±m)%

Показатель	Контрольная группа (n = 50)	СЗРП I ст. (n = 165)	СЗРП II ст. (n = 39)	СЗРП III ст. (n = 20)
CD3 ⁺	72,5±1,6	67,0±3,7	74,5±2,3	67,0±3,9
CD4 ⁺	44,1±1,6	41,3±2,3	46,6±1,8	45,6±2,9
CD8 ⁺	22,8±1,3	30,1±2,3*	26,9±0,7*	26,9±1,9
CD16 ⁺	11,9±1,2	20,6±2,4 [#]	16,2±3,1	17,6±2,4*
CD72 ⁺	6,2±0,5	7,6±0,6	6,4±0,3	9,5±1,3 [#]
IRI	1,7±0,2	1,4±0,1	1,9±0,2	1,8±0,2
IgG	10,6±0,6	8,3±1,9	7,6±0,5	9,6±0,7
IgA	1,4±0,1	1,3±0,2	1,4±0,1	1,6±0,2
IgM	1,0±0,05	1,2±0,1*	1,3±0,1 [#]	1,5±0,1 [#]
НСТ	13,8±1,4	18,1±1,3*	25,9±1,5 ^v	23,6±2,1 [#]

Примечание. *p<0,05; [#]p<0,01; ^vp<0,001; достоверность различий по отношению к контрольной группе.

Повышение содержания CD16⁺ клеток по сравнению с показателями контрольной группы было более достоверным при СЗРП I степени (p<0,01), носило характер тенденции при СЗРП II степени (p>0,05) и сохранялось при СЗРП III степени (p<0,05).

Содержание зрелых В-лимфоцитов достоверно увеличивалось лишь при СЗРП III степени (p<0,01), но высокий уровень IgM отмечался и при СЗРП I степени (p<0,05), и при СЗРП II и III степени (p<0,01) по сравнению с нормативными значениями для третьего триместра беременности.

Показатели спонтанного НСТ-теста у женщин с СЗРП достоверно возрастали по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Это повышение достигало максимальных значений при СЗРП II степени (p<0,001) и сохранялось при СЗРП

III степени (p<0,01). Независимо от степени тяжести СЗРП, у всех женщин снижались показатели спонтанной миграции лейкоцитов (p<0,05 при СЗРП I и II степени, p<0,01 при СЗРП III степени). Выработка миграции ингибирующего фактора при СЗРП I и II степени по сравнению с контролем снижалась незначительно (p>0,05 в обоих случаях), но была достоверно ниже при СЗРП III степени (p<0,05).

Изменения активационных маркеров лимфоцитов при СЗРП различных степеней тяжести показаны в табл. 2.

Усиление экспрессии рецептора к ИЛ-2 и антигенов HLA II класса на поверхности лимфоцитов периферической крови матери отмечалось при всех степенях тяжести СЗРП. Однако при СЗРП I и II степени изменения в содержании общей популяции CD25⁺-кле-

Таблица 2. Экспрессия активационных маркеров на поверхности лимфоидных клеток периферической крови при физиологическом течении беременности и при задержке внутриутробного развития плода различной степени тяжести, (M±m)%

Показатель	Контрольная группа (n = 50)	СЗРП I ст. (n = 165)	СЗРП II ст. (n = 39)	СЗРП III ст. (n = 20)
CD25 ⁺	4,0±0,4	5,7±0,8	5,1±1,0	5,5±0,6*
CD11B ⁺	15,5±2,6	21,3±1,3*	26,6±3,9*	25,1±3,3*
CD71 ⁺	8,6±1,2	6,3±1,5	5,9±0,9	6,7±0,5
CD95 ⁺	19,6±1,0	14,4±1,1 [#]	20,2±2,2	16,7±2,6
HLA-DR	10,0±0,9	16,9±2,4 [#]	15,2±1,3 [#]	15,3±1,5 [#]
CD3 ⁺ /DR ⁺	6,7±0,5	11,6±2,3*	13,2±4,0	10,2±1,4*
CD4 ⁺ /CD25 ⁺	2,6±0,4	4,0±0,6	4,6±1,0*	4,8±0,8*

Примечание. *p<0,05; [#]p<0,01; достоверность различий по отношению к контрольной группе.

ток носили характер тенденции ($p > 0,05$), а при СЗРП III степени были достоверными ($p < 0,05$). Содержание $CD4^+/CD25^+$ -клеток постепенно возрастало по мере увеличения степени тяжести СЗРП ($p > 0,05$ при СЗРП I степени и $p < 0,05$ при СЗРП II и III степени). Уровень HLA-DR-позитивных клеток был одинаково высоким при всех степенях тяжести СЗРП по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p < 0,01$ во всех случаях). Повышение содержания HLA-DR-позитивных клеток в популяции $CD3^+$ лимфоцитов было достоверным при СЗРП I и III степени ($p < 0,05$ в обоих случаях) и носило характер тенденции при СЗРП II степени ($p > 0,05$).

Снижение экспрессии FAS АГ на поверхности материнских периферических лимфоцитов было достоверным лишь при лёгкой степени тяжести СЗРП ($p < 0,01$).

Для женщин с СЗРП всех степеней тяжести было характерно достоверное увеличение популяции $CD11b^+$ -лимфоцитов по сравнению с показателем контрольной группы ($p < 0,05$ во всех случаях).

Выводы

Развитие СЗРП сопровождается усилением адгезионных свойств клеток, процессов

ранней и поздней их активации, ростом содержания популяций цитотоксических клеток и естественных киллеров, увеличением содержания зрелых В-лимфоцитов на фоне повышения выработки IgM, усилением бактерицидных свойств нейтрофилов, угнетением миграционной активности лейкоцитов и процессов апоптоза клеток. Изменения иммунологических показателей зависят от степени выраженности СЗРП. Изменения функциональной активности нейтрофилов и В-лимфоцитов в большей степени проявляются при СЗРП II и III степени, увеличение популяций цитотоксических лимфоцитов и естественных киллеров – при СЗРП I степени. Однако повышение уровня $CD8^+$ - и $CD72^+$ -лимфоцитов, усиление экспрессии рецепторов к ИЛ-2 на поверхности лимфоцитов и спонтанной НСТ-активности нейтрофилов наблюдается у всех женщин с СЗРП в третьем триместре гестации. Поэтому отличительной чертой иммунологических реакций на системном уровне у женщин с СЗРП следует считать усиление процессов межклеточного взаимодействия и поздней активации Т-лимфоцитов, увеличение продукции IgM, повышение содержания естественных киллеров.

Список литературы

1. Бахмутова Л.А. Перинатальные факторы риска нарушений ранней адаптации у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / Л.А. Бахмутова, М.В. Штепо, С.В. Лапеко // Труды Астраханской гос. мед. академии. – 2006. – Т. 34. – С. 77–80.
2. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Ростов на Дону, 2006. – 48 с.
3. Игнатко И.В. Беременность высокого риска перинатальной патологии: патогенез плацентарной недостаточности, ранняя диагностика и акушерская тактика: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2005. – 35 с.
4. Plasma placenta growth factor levels in midtrimester pregnancies / M.L. Tjoa, J.M. van Vugt, M.A. Mulders [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 98, № 4. – P. 600–607.
5. Медведев М.В. Задержка внутриутробного развития плода / М.В. Медведев, Е.В. Юдина. – М.: РАВУЗДПГ, 2008. – 208 с.
6. Ранние прогностические и диагностические гемодинамические критерии формирования акушерской патологии / Т.А. Заманская, К.Ю. Сагамонова, Н.В. Палиева [и др.] // *Изв. вузов. Сев.-Кавказск. регион. Естеств. науки. Спецвыпуск «Актуальные вопросы акушерства и педиатрии».* – Ростов на Дону. – 2006. – С. 28–30.
7. Демина Т.Н. Тактика ведения пациенток группы риска по возникновению СЗРП / Т.Н. Демина, С.А. Джеломанова // *Журнал медико-социальные проблемы семьи.* – 2000. – Т. 5, № 4. – С. 92–95.

М.В. Макаренко

СТАН ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ВАГІТНИХ З СИНДРОМОМ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА

Вивчено стан імунологічного статусу у вагітних з синдромом затримки росту плода. Виявлено, що відмітною рисою імунологічних реакцій на системному рівні у жінок з синдромом затримки

росту плода варто вважати посилення процесів міжклітинної взаємодії й пізньої активації Т-лімфоцитів, збільшення продукції ІgM, підвищення вмісту природних кілерів.

Ключові слова: імунологічний статус вагітних, затримка росту плода, активація клітин.

M.V. Makarenko

STATE OF IMMUNOLOGICAL STATUS AT THE PREGNANT WOMAN WITH SYMPTOMS OF GROWTH INHIBITION OF FETUS

The investigated of immunological status at the pregnant woman with symptoms of growth inhibition of fetus (SGIF). Is identify, that point of immunological reactions at systemic level at the women with the SGIF it is follow considered the processes of intercellular interaction and late activation of T-lymphocytes, augmentation of production IgM, rising of the contents natural killer cell.

Key words: immunological status of the pregnant women, growth inhibition of fetus, activation of cells.

Поступила 14.02.14

УДК 616-071:618.3-06:616.9+616-056.716:618.36-006.84

*С.М. Шокирова, Р.Н. Юлдашев, С.Р. Ибрагимова, О.У. Мирзаабдуллахожиева,
Д.М. Каландаров, О.С. Юлдашева, Х.Н. Нигматшаева*

*Андижанский государственный медицинский институт,
Республика Узбекистан*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Обследовано 209 беременных, составляющих группу риска внутриутробного инфицирования плода. Установлена частота осложнений, возникших у новорождённых, родившихся от матерей с разными формами тяжести внутриутробной инфекции. Сделан вывод о необходимости ранней диагностики осложнений с целью снижения их тяжести.

Ключевые слова: *внутриутробная инфекция, осложнение, диагностика.*

Внутриутробная инфекция – заболевание, при котором источником инфекции является организм инфицированной матери. Оно имеет разнообразные клинические проявления, как то: пиодермия, конъюнктивит, пневмония, сепсис и др. Течение инфекции у плода может быть как острым, так и латентным или медленно текущим хроническим процессом [1, 2]. Состояние плода зависит от типа возбудителя, его вирулентности, путей проникновения, срока беременности, состояния компенсаторно-приспособительных механизмов.

К факторам риска развития внутриутробной инфекции авторы [3] относят бактериальные и/или вирусные заболевания, перенесённые во время беременности, наличие очагов хронической инфекции у матери, осложнения беременности, вызванные специфической инфекцией, изменения количества и структуры околоплодных вод, отягощённый акушерский анамнез. По данным авторов [4–6], факторами, способствующими реализации внутриутробного инфицирования, являются гестоз (80,2 %), наличие хронических заболеваний у матери (74,3 %), воспалительные заболевания урогенитального тракта беременной (53,6 %).

Несмотря на пристальное внимание к проблеме внутриутробного инфицирования, недостаточно изученными остаются вопросы частоты инфекционных поражений эмбриона и плода, их особенностей в современных ус-

ловиях, причины перехода инфицирования в инфекционный процесс.

Целью настоящего исследования была оценка возможности прогнозирования внутриутробного инфицирования плода у беременных.

Материал и методы. Обследовано 209 женщин, составляющих группу риска внутриутробного инфицирования плода, которые находились под наблюдением в отделении гинекологии 2-го родильного комплекса г. Андижана (Узбекистан) в период с 2012 по 2013 г. Женщин разделили на три группы: в 1-ю вошли 62, родившие детей без признаков внутриутробной инфекции, во 2-ю – 68, родивших детей с лёгкой формой внутриутробной инфекции, в 3-ю – 69 матерей новорождённых с тяжёлыми формами внутриутробной инфекции.

Для установления основных факторов риска, влияющих на уровень внутриутробного инфицирования, использовали методику комплексной оценки, которая включает анализ акушерско-гинекологического анамнеза, экстрагенитальной патологии, особенностей течения беременности и родов в зависимости от возраста беременной и наличия у неё вредных привычек.

Полученные данные статистически обработали. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. При этом придерживались существующих

указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований. В зависимости от сочетания благоприятных и неблагоприятных факторов риска были установлены пределы его колебаний от минимальных до максимальных значений.

Результаты и их обсуждение. Возраст беременных колебался от 18 до 42 лет и составлял в среднем 29,3 года во 2-й группе и 28,9 – в 1-й. Средняя масса тела перед наступлением беременности составляла ($69,9 \pm 1,2$) кг, средний рост – ($159,8 \pm 1,1$) см. Средний возраст наступления менархе во всех группах был почти одинаковым – в среднем ($13,8 \pm 0,8$) года: в 1-й группе перво- и повторнобеременных было 82,6 и 17,4 % соответственно, во 2-й – 59,7 и 40,3 %, в 3-й – 57,8 и 42,2 %.

На I стадии внутриутробного инфицирования плода отмечался избыточный рост условно-патогенных или наличие патогенных микроорганизмов во влагалище и/или в цервикальном канале. На II стадии после попадания флоры в полость матки она инфицирует децидуальную оболочку. Возникает локальный воспалительный процесс (децидуит), который переходит на хориальную оболочку (хорионит). На III стадии в инфекционный процесс вовлекаются сосуды плода (хориоваскулит) и/или амниотическая оболочка (ам-

нионит) с последующим инфицированием околоплодных вод.

Частота осложнений у новорождённых, родившихся с признаками внутриутробной инфекции разной степени тяжести, приведена в таблице.

Разрыв оболочек не является необходимой предпосылкой для инфицирования вод, поскольку установлено, что микроорганизмы способны проникать и через неповреждённые оболочки. На IV стадии после бактериального обсеменения амниотической жидкости заражение плода может происходить несколькими путями. Аспирация инфицированных околоплодных вод при дыхательной активности может приводить к возникновению внутриутробной пневмонии. Результатами контактного распространения будут являться отит, конъюнктивит и омфалит. Диссеминация по организму плода инфекции из любых входных ворот может приводить к бактериемии и сепсису.

У новорождённых с тяжёлыми формами внутриутробной инфекции была высокой заболеваемость пневмониями (79,9 %), бронхитами (5,8 %), перикардитами (4,3 %), омфалитами (17,4 %). Достоверно чаще у детей этой группы встречались кисты головного мозга (15,9 %), синдром гипервозбудимости ЦНС (33,3 %), отёчный синдром (27,5 %), патологическая потеря массы тела (23,2 %)

Частота осложнений, возникших у новорождённых, родившихся от матерей 2-й и 3-й групп

Осложнения	2-я группа (n=68)		3-я группа (n=69)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Пневмония	0	0	55	79,7
Бронхит	0	0	4	5,8*
Перикардит	0	0	3	4,3
Омфалит	6	8,8	12	17,4
Конъюнктивит	5	7,4	13	18,8
Везикулостулёз	5	7,4	52	75,4
Кисты головного мозга	3	4,4	11	15,9*
Синдром гипервозбудимости ЦНС	13	19,1	23	33,3
Синдром угнетения ЦНС	4	5,9	9	13,0
Кожно-геморрагический синдром	15	22,1	26	37,7*
Внутрижелудочковые кровоизлияния	3	4,4	6	8,7
Кефалгематома	0	0	8	11,6 [#]
Гипербилирубинемия	16	23,5	25	36,2
Патологическая потеря массы	9	13,2	16	23,2
Отёчный синдром	12	17,6	19	27,5
Асфиксия при рождении	13	19,1	12	17,4

Примечание. * $p < 0,05$; # $p < 0,01$, $\vee p < 0,001$; достоверность различия по отношению ко 2-й группе.

и асфиксия различной степени тяжести (17,4 %). Кожно-геморрагический синдром отмечался во 2-й группе в 22,1 % случаев.

Инфицирование околоплодных вод было обнаружено у 21,6 % беременных с угрозой прерывания беременности на фоне целого плодного пузыря.

Список литературы

1. Функциональное состояние фетоплацентарной системы у беременных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко, А.Б. Эдокова // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 4. – С. 15–19.
2. Сидорова И.С. Особенности течения и ведения беременности при внутриутробном инфицировании плода / И.С. Сидорова, И.Н. Черниенко, А.А. Сидоров // Российск. вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 4. – С. 13–16.
3. Внутриутробные инфекции / М.В. Федорова, В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, Т.Г. Тареева // Вестник Российск. ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 2. – С. 89–99.
4. Анохин В.А. Внутриутробная инфекция. (Клиника, диагностика и профилактика) / В.А. Анохин, Г.В. Хасанова. – М., 1999. – 436 с.
5. Последствия внутриутробного инфицирования ребенка хламидиями / Е.Н. Патрушева, И.И. Евсюкова, М.А. Башмакова, А.М. Савичева // Российск. вестник перинатологии и педиатрии. – 1993. – Т. 38, № 4. – С. 9–11.
6. Сидельникова В.М. Преждевременные роды / В.М. Сидельникова // Российск. медицинский журнал. – 2004. – № 6. – С. 27–31.

С.М. Шокірова, Р.Н. Юлдашев, С.Р. Ібрагімова, О.У. Мірзаабдуллахожисва, Д.М. Каландаров, О.С. Юлдашева, Х.Н. Нігматшаєва

ПРОГНОЗУВАННЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ ПЛОДА У ВАГІТНИХ ЖІНОК

Обстежені 209 вагітних, що склали групу ризику щодо внутрішньоутробного інфікування плода. Встановлена частота ускладнень, що виникли у новонароджених, які народилися від матерів з різними формами важкості внутрішньоутробної інфекції. Зроблено висновок про необхідність ранньої діагностики ускладнень з метою зниження їх важкості.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, ускладнення, діагностика.

S.M. Shokirova, R.N. Yuldashev, S.R. Ibragimova, O.U. Mirzaabdullahodzhieva, D.M. Kalandarov, O.S. Yuldasheva, Kh.N. Nigmatshajeva

FORECASTING OF PRENATAL INFECTION OF FRUIT AT PREGNANT WOMEN

209 is inspected pregnant, constituents group of risk of the intrauterine infecting of fruit. Frequency of complications, arising up at newborn, givings birth from mothers with razymi the forms of weight of intrauterine infection is set. A conclusion is done about the necessity of early diagnostics of complications with the purpose of decline of their weight.

Key words: prenatal infection, complication, diagnostic.

Поступила 22.11.13

ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.89-092-036-055.2-02:618.396

*Н.І. Завгородня**Харківський національний медичний університет***МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ І КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ РОЗЛАДІВ АДАПТАЦІЇ У ЖІНОК, ЩО НАРОДИЛИ НЕДОНОШЕНУ ДИТИНУ**

Проведено комплексне клініко-психопатологічне, клініко-анамнестичне та психодіагностичне дослідження 150 жінок, що народили недоношену дитину. Встановлений ключовий елемент механізму формування розладів адаптації, яким є відчуття вини (за даними методики, індекс провини, що сприймається). Описані основні клінічні синдроми розладів адаптації у жінок, що проявлялися депресивним, тривожним, а також змішаним клінічним варіантом.

Ключові слова: розлади адаптації, депресія, тривога, недоношеність.

До психічних розладів, що пов'язані зі стресом, відносяться гостра стресова реакція, посттравматичний стресовий розлад, розлади адаптації (класифіковані в МКБ-10 і DSM-IV), а також реакція втрати (класифікована в DSM-IV). Серед цих типів психічних розладів особливе місце займають такі, що з урахуванням їх високої поширеності і значними труднощами в діагностичній кваліфікації вважаються найбільш актуальними [1–6].

Під розладами адаптації мають на увазі розвиток у відповідь на різноманітні психотравмуючі події або ситуації, що мають причинне значення, симптомів як форми пристосування до цих стресових факторів або їх довгострокових наслідків. Згідно з МКБ-10 правильність діагнозу залежить від ретельної оцінки взаємозв'язків і співвідношення між наступними трьома аспектами, а саме формою, змістом і тяжкістю симптоматики; анамнезу і особливостей особистості; психотравмуючих подій, ситуацій або кризових моментів у житті [1].

Розлади адаптації відрізняються від інших тривожно-депресивних і поведінкових розладів наявністю прямої залежності від актуальної психотравмуючої ситуації, її характеру, а також індивідуальної чутливості пацієнта. Крім того, за даними [2–10], вони менш тривалі, а випадки повторного звернення за

психіатричною допомогою дуже рідкі. Тим не менш, несвоєчасна діагностика розладів адаптації може призводити до погіршення психічного стану пацієнта, подальших хроніфікації психічних розладів, підвищення ризику суїцидальної й адиктивної поведінки, що, у свою чергу, вимагатиме більш тривалої й активної терапії та додаткових економічних витрат.

Відомо, що до причинно-значущої психотравмуючої ситуації відноситься і народження недоношеної дитини, що може стати пусковим механізмом розвитку розладів адаптації, які, у свою чергу, можуть проявлятися пограничними нервово-психічними розладами.

Зазначене свідчить про необхідність вивчення питань розвитку клінічних проявів і особливостей перебігу розладів адаптації у жінок, які народили недоношену дитину, як важливої медико-соціальної проблеми з метою подальшої розробки психотерапевтичних методів їх корекції.

Метою дослідження було встановлення механізму формування клінічних особливостей перебігу пограничних психічних розладів, що виникають як прояви розладів адаптації у жінок, які народили недоношених дітей.

Матеріал і методи. З дотриманням принципів біоетики і деонтології проведено комплексне обстеження 150 жінок, які народили недоношену дитину. Робота проводилася на

© Н.І. Завгородня, 2014

базі Харківського обласного клінічного перинатального центру Харківського міського клінічного перинатального центру, а також Харківської обласної дитячої клінічної лікарні № 1. У роботі були використані клініко-психопатологічний, клініко-анамнестичний, психодіагностичний методи дослідження.

Клініко-психопатологічний метод базувався на загальноприйнятих стандартах психіатричного обстеження пацієнтів шляхом проведення направленої клінічної бесіди та спостереження за пацієнтом під час інтерв'ю. Метод включав вивчення скарг, оцінку психічного статусу обстежених, виділення основних психопатологічних синдромів та їх динаміки. Діагноз встановлювався згідно з класифікацією МКХ-10 з виділенням провідного психопатологічного синдрому.

Клініко-анамнестичний метод використовувався для оцінки даних анамнезу життя, особливостей розвитку, отриманої освіти, трудової діяльності, рівня міжособистісної комунікації, у тому числі в сім'ї.

Психодіагностичний метод передбачав використання наступних методик: шкали депресії А.Т. Бек, методики експрес-діагностики неврозу К. Хека і Х. Хесса, шкали реактивної та особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна, методики індекс-вини, що сприймається (Perceived Guilt Index, Otterbacher&Munz, 1973).

Результати та їх обговорення. Більшість жінок, які прийняли участь у обстеженні, постійно проживають у великому місті – 77 (51 %), 37 опитаних постійно проживають у селі (25 %), 36 – у маленькому місті (24 %) (таблиця).

перебували ні в цивільному, ні в офіційному шлюбі) не мали 19 жінок (12,7 %), до року перебували у шлюбі або проживали спільно 14 жінок (9,3 %), від 1 до 3 років – 52 (34,6 %), більше 5 років – 43 (28,7 %), більше 10 років – 22 (14,7 %).

Побутові умови постійного проживання як незадовільні оцінили 4 жінки (2,6 %), як задовільні – 92 (61,4 %), хороші – 54 (36 %). Проживають самотійно 10 жінок (6,7 %), 41 жінка (27,4 %) з родичами, 99 жінок (66 %) постійно проживають з чоловіком. Не працюють 54 жінки (36 %), 29 (19,3 %) зайняті у сфері обслуговування, 12 жінок (8 %) зайняті фізичною працею, на державній службі – 24 жінки (16 %), власний бізнес мають 6 (4 %), 25 жінок (16,7 %) неодноразово змінювали місце роботи. Під час вагітності 70 (46,7 %) жінок продовжували роботу за фахом, 80 жінок (53,3 %) – ні. Тривалі подорожі під час вагітності здійснювали 32 жінки (21,3 %), утрималися від тривалих подорожей 118 опитаних (78,7 %).

Для 55 жінок (36,6 %) дані пологи були першими, у 71 опитаної (47 %) вже була одна дитина, 19 жінок (12,6 %) мали двох дітей, 5 жінок (3,4 %) – трьох.

Під час вагітності школу або курси для підготовки до пологів регулярно відвідували 12 жінок (8 %), нерегулярно – 19 (13 %), самотійно ознайомилися з необхідною інформацією 48 майбутніх матерів (32 %) і 71 жінка (47 %) з різних причин не відвідувала подібні заняття.

За медичною допомогою під час вагітності зверталися 80 жінок (52,7 %), 71 жінка (47,3 %) відвідувала лікаря тільки в рамках

Розподіл жінок за віком

Місце постійного проживання	Вік, (M±m) років	Кількість обстежених	
		абс. ч.	%
Сільська місцевість	26,62±0,83	37	24,7
Маленьке місто	28,28±0,77	36	24
Місто	29,68±0,64	77	51,3
Усього	28,59±0,44	150	100

На момент вагітності і пологів 128 жінок (85 %) перебували у шлюбі, незаміжніми були 18 (12 %), розлученими – 4 жінки (3 %).

За рівнем освіти всі опитані були розділені на наступні групи: 8 жінок (5,3 %) мали неповну середню освіту, 21 (14 %) жінка – загальну середню, 32 (21,3 %) – середню спеціальну, 17 (11,3 %) – незакінчену вищу, 72 (48 %) – вищу. Постійного партнера (не

обов'язкових профілактичних оглядів згідно із затвердженим графіком. При цьому одноразово з приводу, пов'язаному з перебігом вагітності, до лікаря зверталися 42 жінки (28 %), одноразово з приводу, не пов'язаному з перебігом вагітності, – 8 (5,3 %); багаторазово за медичною допомогою з приводу, безпосередньо пов'язаному з перебігом вагітності, зверталися 27 опитаних (18 %),

а з приводу, не пов'язаному з перебігом вагітності, – 2 жінки (1,4 %).

Не вірять в існування Божественної субстанції 5 жінок (3,3 %), 52 жінки (34,7 %) заявили, що вважають себе релігійними, але намагаються не допускати впливу релігії на повсякденне життя. Для 22 жінок (14,7 %) релігійні погляди не виявилися такими важливими, поки вони ведуть правильний спосіб життя, а 24 жінки (16 %) розглядають релігію як засіб душевного комфорту під час смутку і нещастя. Досить часто усвідомлюють присутність Бога або Божественної субстанції у своєму житті 47 жінок (31,3 %).

Народили дитину шляхом кесаревого розтину 80 жінок (53,3 %), природні пологи мали місце у 70 (46,6 %) жінок. Одну дитину народили 128 жінок (85,3 %), двійню – 19 (12,7 %), трійню – 3 (2 %). Партнерські пологи були у 35 опитаних (23,3 %), 115 жінок народжували самотійно (76,7 %).

За даними Perceived Guilt Index (Otterbacher & Munz, 1973), у 96 жінок (64 %) індекс провини був вище 10, тобто інтенсивність почуття провини була вище рівня звичайних переживань. При цьому в ході психодіагностичної бесіди лише 51 жінка (34 %) активно повідомляла про суб'єктивні почуття провини і сорому внаслідок народження недоношеної дитини, що свідчить про складнощі вербалізації відчуття провини у обстежених і може бути пояснено особливостями менталітету.

За шкалою депресії Бека у 40 жінок (26,7 %) були відсутні симптоми депресивного розладу, у 48 (32 %) мала місце субдепресивна симптоматика, у 24 (16 %) відзначалися симптоми помірної депресії, у 25 (16,7 %) – виражений депресивний розлад, у 13 жінок (8,6 %) – важкий депресивний розлад.

За даними методики Спілбергера–Ханіна, тривожні епізоди низького ступеня вираженості були виявлені у 64 жінок (42,7 %), помірною ступеня вираженості – у 54 (36 %), високого ступеня вираженості – у 32 породіль (21,3 %). При цьому низький рівень особистісної тривожності був виявлений у 5 жінок (3,3 %), помірний – у 70 (46,7 %), високий – у 75 жінок (50 %).

Надалі був проведений кореляційний аналіз залежності індексу вини, що сприймається, і балів за шкалою депресії Бека, а також

методики ситуативної та особистісної тривожності Спілбергера–Ханіна.

Встановлена наявність зв'язку ($p < 0,05$) між індексом вини, що сприймається, і рівнем депресії, виміряної за шкалою Бека (непараметричний коефіцієнт Спірмена на рівні $RSP = 0,3377$ для всіх опитаних), а також рівнем реактивної та особистісної тривожності (відповідно $RSP = 0,3251$ і $RSP = 0,2676$).

За даними клініко-психопатологічного і клініко-анамнестичного дослідження, 75 жінок (50 %) активно не висловлювали жодних скарг. У 32 породіль (21,3 %), які висловлювали скарги, відзначений депресивний варіант клінічного перебігу розладів адаптації, у 21 жінки (14 %) переважали симптоми тривожного спектра та у 22 (14,7 %) діагностований змішаний варіант. Виявлена в ході дослідження симптоматика відрзнялася поліморфізмом.

В рамках депресивного синдрому серед основних скарг були визначені знижений фон настрою, песимістичне ставлення до актуальної психотравмуючої ситуації (загального стану дитини, перспектив її одужання, подальшого розвитку). Так, жінки висловлювали побоювання щодо покращення стану немовля, набору маси тіла, виписування додому; породілля очікували на погіршення стану дитини, допускали та боялися можливої її смерті. При цьому, поряд із подібними ідеями, жінки висловлювали думки про безперспективність власного життя, втрату сенсу подальшого існування. У більшості жінок цієї групи мали місце зниження загальної активності, швидкості перебігу інтелектуальних процесів, погіршення загального самопочуття. Відмічені паралінгвістичні ознаки депресивного розладу, як монотонне та тихе мовлення, скорботний вираз обличчя, збіднілість міміки.

В рамках тривожного синдрому провідними скаргами були постійне відчуття неспокою, тривоги, безпричинного страху, внутрішньої напруги, роздратованості, плаксивості. Побоювання щодо майбутнього дитини у даному випадку носили більш розлогий характер і охоплювали більший проміжок часу (до віддаленого майбутнього новонародженого). Загострення подібних переживань спостерігалось у випадку зміни умов перебування дитини (відмова від використання кювезу) і факторів його життєдіяльності (від-

мова від зондового вигодовування). Заслуговує на увагу факт загострення тривожної симптоматики навіть за умов об'єктивного покращення стану дитини. Подібне загострення тривожної симптоматики часто супроводжувалося проявами з боку нервової, зокрема вегетативної, системи (тахікардія, похолодіння та тремтіння кінцівок, відчуття клубка у горлі, ознобу або, навпаки, жару) та зміни перебігу процесу лактації (мали місце якісні та кількісні зміни, що, однак, не впливали на можливість грудного вигодовування).

В рамках змішаного варіанта у жінок були виявлені скарги як депресивного, так і тривожного спектра. Крім того, відзначені часті й неконтрольовані зміни настрою.

У жінок усіх груп були виявлені розлади сну, підвищена втомлюваність, роздратованість та фіксованість на проблемах дитини.

Список літератури

1. Классификация болезней в психиатрии и наркологии: Пособие для врачей / под ред. М.М. Милевского. – М.: Триада-Х, 2009. – С. 66–67.
2. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Руководство для врачей / Ю.А. Александровский. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. – 576 с.
3. Александровский Ю.А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация / Ю.А. Александровский. – М.: Наука, 1976. – 272 с.
4. Воробьев В.М. Психическая адаптация как проблема медицинской психологии и психиатрии / В.М. Воробьев // Обзорение психиатрии и мед. психологии. – 1993. – № 2. – С. 33–39.
5. Диагностические алгоритмы расстройств адаптации: Методические рекомендации / Сост.: В.Н. Кузнецов, А.Г. Соловьев / под ред. П.И. Сидорова. – Архангельск: ИЦ СГМУ, 2005. – 14 с.
6. Пограничные депрессивные состояния у женщин после родов / А.С. Батуев, А.Г. Кошавцев, Н.Н. Иовлева, В.Н. Мультиановская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 10. – С. 31–33.
7. Эйдемиллер Э.Г. Психология и психотерапия семьи / Э.Г. Эйдемиллер, В. Юстицкас. – СПб.: Питер, 2000. – 652 с.
8. Casey P. Adjustment disorders. Fault line in the psychiatric glossary / P. Casey, C. Dowrick, G. Wilkinson // British J. Psychiatry. – 2001. – № 179. – P. 479–481.
9. Cohen S. Measuring stress. A guide for health and social scientists / S. Cohen, R.C. Kessler, L.U. Gordon. – New York, Oxford: Oxford University Press, 1995.
10. McFarlane A. Posttraumatic stress disorder: the intersection of epidemiology and individual psychobiological adaptation / A. McFarlane // Current Opinion in Psychiatry. – 2003. – Vol. 16. – P. 57–63.

Н.И. Завгородняя

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ У ЖЕНЩИН, РОДИВШИХ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЁНКА

Проведено комплексное клиничко-психопатологическое, клиничко-анамнестическое и психодиагностическое исследование 150 женщин, родивших недоношенного ребёнка. Установлен ключевой элемент механизма формирования расстройств адаптации – чувство вины (по данным методики, индекс воспринимаемой вины). Описаны основные клинические синдромы, выявленные при расстройствах адаптации у женщин и представленные депрессивным, тревожным, а также смешанным клиническим вариантом.

Ключевые слова: расстройства адаптации, депрессия, тревога, недоношенность.

Висновки

1. Народження недоношеної дитини слід вважати психотравмуючим фактором, що може призвести до розладів адаптації у жінок, які народили передчасно.

2. Виявлений зв'язок між індексом провини, що сприймається, і рівнем депресії, вимірної за шкалою Бека (непараметричний коефіцієнт Спірмена на рівні $RSP = 0,3377$ для всіх опитаних), а також рівнем реактивної та особистісної тривожності, що визначений за методикою Спілбергера–Ханіна ($RSP = 0,3251$ і $RSP = 0,2676$ відповідно). Наявність відчуття провини у жінок, очевидно, є пусковим фактором розвитку у них розладів адаптації.

3. Розлади адаптації у жінок, що народили недоношену дитину, проявлялися депресивними, тривожними симптомами, а також змішаним клінічним варіантом.

N.I. Zavgorodnia

MECHANISM AND CLINICAL ASPECTS OF ADAPTATION DISORDERS IN WOMEN DELIVERING THE PREMATURE INFANT

It was conducted comprehensive psychopathological and psychodiagnostic examination of 150 women delivering the premature infant. The main source of the mechanism of formation adaptation disorders is the sense of guilt (according to Perceived Guilt Index). It was described the main clinical syndromes which were identified in women delivering the premature infant with adaptation disorders: depressive syndrome, anxiety disorder, and mixed clinical variant.

Key words: *adaptation disorders, depression, anxiety, prematurity.*

Поступила 31.01.14

УДК 616.853:615.015.1-037

И.С. Петухова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ У БОЛЬНЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЛОКАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОВОЦИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

У больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией с парциальными приступами исследовано действие провоцирующих факторов и нарушения вегетативного обеспечения деятельности, которые свидетельствуют о клинической декомпенсации, что может в дальнейшем обеспечить фундамент для прогнозирования приступов и тщательного подбора антиконвульсантов при данном заболевании.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, провоцирующие факторы, вегетативные нарушения, парасимпатическое превалирование, прогнозирование.

Большинство больных эпилепсией анализируют свою жизнь день за днём, пытаясь выявить факторы, способствующие возникновению припадков [1].

Важно определить не только причину (или причины) эпилепсии, но и конкретные провоцирующие факторы, каковыми являются тревожность, депривация сна, отмена алкоголя и др. [1–3].

Количественная оценка стресса и беспокойства невозможна. Проблемы, представляющиеся одним людям незначительными, другим могут показаться огромными. С увеличением числа припадков часто ассоциируется период тяжёлой работы в школе или учреждении, а также эмоциональное неблагополучие в семье. Может образоваться порочный круг, в котором следующие друг за другом стрессы и состояние беспокойства будут способствовать появлению припадков, а те, в свою очередь, будут порождать ещё большее чувство тревоги и, увы, новые припадки. В некоторых случаях из-за участвовавших приступов могут возникнуть большие сложности с трудоустройством, а связанное с этим состояние озабоченности может привести к дальнейшему ухудшению как картины заболевания, так и перспектив получить работу [1]. Устранение провоцирующих факторов уменьшает частоту приступов и необходимость назначения медикаментозной терапии [2].

Исследования изменений вегетативной нервной системы при эпилепсии посвящены,

главным образом, собственно эпилептическому припадку.

Расширение зрачков, слюнотечение, нарушение дыхания, изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и даже потерю сознания можно рассматривать как проявление дисбаланса во взаимодействии симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы с превалированием влияния последнего [1].

Однако изучению провоцирующих факторов и вегетативных нарушений при эпилепсии уделено недостаточно внимания, а имеющиеся данные посвящены, главным образом, эпилептическим припадкам, а не межприступному периоду [4–9]. Всё это побудило нас провести настоящее исследование. Цель его – изучение вегетативной деятельности у больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией с парциальными приступами в межприступном периоде при действии провоцирующих факторов, разработка критериев прогноза клинической декомпенсации и вероятности возникновения эпилептических припадков.

Материал и методы. Обследовано 42 больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией с парциальными приступами в возрасте 18–45 лет, из них 32 мужчины и 10 женщин. В ходе исследования применили клинические, анамнестические и статистические методы.

Клинико-неврологическое обследование включало анализ предъявляемых жалоб – ха-

© И.С. Петухова, 2014

ракти и структуру приступов, их частоту, субъективные ощущения в межприступный период, наличие других, «неэпилептических» жалоб и др.; анамнестические данные о больном и его ближайших родственниках — связь заболевания с экзогенными воздействиями (травмами, инфекциями, интоксикациями и пр.); время начала первых припадков, срок возникновения припадков после предполагаемого экзогенного воздействия, получаемое ранее противоэпилептическое лечение и его эффективность; социальная адаптация больных, наследственная отягощённость по эпилепсии; протекание беременности и родов у матери больного и др.; детальное исследование соматического и неврологического статуса.

Все обследованные больные были разделены на три группы:

- 1-я – 17 больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией, у которых были комплексные парциальные приступы с частотой 1–2 раза в месяц. Больные регулярно заполняли Дневник пациента, включавши в данные о характере, контроле приступов, приёме антиконвульсантов и возможных факторах, провоцирующих приступы;

- 2-я – 15 больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией, у которых были вторично-генерализованные приступы с частотой 3–4 раза в месяц. Больные также регулярно заполняли Дневник пациента;

- 3-я – 10 больных, у которых отмечалась стойкая клиническая ремиссия (последние приступы 6 месяцев назад и более) и которые также имели возможность регулярно заполнять Дневник пациента, внося данные о контроле, частоте, характере приступов, о приёме антиконвульсантов и возможных факторах, провоцирующих приступы.

У больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией с парциальными приступами изучали вегетативную регуляцию на модели провоцирующих нагрузок (ортостатическая проба, физическая нагрузка (20 приседаний или подъём ног 10 раз). При этом определяли исходный вегетативный тонус по опроснику А.М. Вейна и рассчитывали в динамике функции вегетативной нервной системы по индексу Кердо (ВИ): $ВИ = (1 - Д) / ЧСС \cdot 100$, где Д – величина диастолического давления; ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 мин.

При полном вегетативном равновесии (эйтония) в сердечно-сосудистой системе

ВИ = 0. Если коэффициент положительный, то преобладают симпатические влияния; если цифровое значение коэффициента получают со знаком минус, то повышен парасимпатический тонус.

Результаты и их обсуждение. У больных 1-й группы после обработки полной информации по дневникам пациентов были выявлены факторы, которые могут провоцировать эпилептические приступы: у 11 (65,0 %) – нарушение сна (количество часов сна было меньше физиологической нормы), у 2 (12,0 %) – стрессовые ситуации в семье, у 1 (5,0 %) – приём алкоголя, у 3 (18,0 %) – нерегулярность приёма антиконвульсантов. Прослежена динамика вегетативного обеспечения деятельности организма на фоне провоцирующих факторов и расценено изменение обеспечения вегетативной регуляции как предиктора наступления эпилептического приступа. Обнаружено статистически достоверное постепенное нарастание парасимпатического влияния с максимальным его значением незадолго до приступа (2–3 дня).

У больных 2-й группы после обработки информации по дневникам пациентов были выявлены факторы, которые могут провоцировать эпилептические приступы: у 8 (53,0 %) – нарушение сна (количество часов сна было меньше физиологической нормы), у 1 (6,0 %) – стрессовые ситуации на работе, у 2 (15,0 %) – приём алкоголя, у 1 (6,0 %) – приступ на фоне менструации, у 3 (20,0 %) – нерегулярность приёма антиконвульсантов. Прослежена динамика обеспечения вегетативной деятельности в период перед приступом. Выявлено статистически достоверное постепенное нарастание парасимпатического влияния с максимальным его значением незадолго до приступа (за 2–3 дня).

У больных 3-й группы не были выявлены факторы, которые могут провоцировать эпилептические приступы. По-видимому, им была хорошо подобрана медикаментозная терапия, и эти больные социально адаптированы, так как не нарушали режима жизни, сна и бодрствования и регулярно принимали антиконвульсанты. Для больных 3-й группы, которые находились в состоянии стойкой клинической компенсации, было характерно колебание вегетативного обеспечения деятельности от минимальных негативных значений индекса Кердо, что свидетельствовало о некотором парасимпатическом влиянии, к минимальным позитивным значениям, которые свидетельствовали о некотором симпатическом влиянии. У части больных этой

групи (6 чел.) була отмечена и эйтония – полное вегетативное равновесие.

Выводы

1. У больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией, находившихся в состоянии клинической декомпенсации (1-я и 2-я группы), были выявлены факторы, провоцирующие эпилептические приступы: недостаток сна и повышение уровня стресса, приём алкоголя, влияние менструаций у женщин, нарушение режима приёма антиконвульсантов. Отмечено достоверное превалирование парасимпатического звена центральной вегетативной нервной системы с нарастанием его показателей накануне эпилептического приступа. Иные данные выявлены у больных, находившихся в состоянии клинической компенсации (3-я группа), не было факторов, провоцирующих эпилептические приступы, так как, по-видимому, этот контингент больных не нарушал режима приёма антиконвульсантов и был социально адаптирован, что играет большую роль для данного заболевания. Также у большинства больных этой группы регистрировали эйтонию (вегетативное равновесие), незначительную симпатикотонию либо парасимпатикотонию.

2. Разработан способ прогнозирования эпилептических приступов, основанный на расчёте обеспечения вегетативной деятельности по индексу Кердо и оценке нарушений вегетативной регуляции, свидетельствующих о клинической декомпенсации, что создаст фундамент для тщательного анализа течения эпилепсии и выбора эффективной тактики медикаментозного лечения данного заболевания.

2. Разработан способ прогнозирования эпилептических приступов, основанный на расчёте обеспечения вегетативной деятельности по индексу Кердо и оценке нарушений вегетативной регуляции, свидетельствующих о клинической декомпенсации, что создаст фундамент для тщательного анализа течения эпилепсии и выбора эффективной тактики медикаментозного лечения данного заболевания.

Список литературы

1. Хопкинс Э. Эпилепсия, факты / Э. Хопкинс, Р. Эплтон. – М.: Медицина, 1998. – С. 60–66.
2. Броун Т. Эпилепсия. Клиническое руководство / Т. Броун, Г. Холмс. – М.: БИНОМ, 2006. – С. 16–179.
3. Seizure occurrence: precipitants and prediction / S.R. Haut, C.V. Hall, J. Masur, R.V. Lipton // *Neurology*. – 2007; Nov 13. – Vol. 69 (20). – P. 1905–1910.
4. Бехтерева Н.П. Устойчивое патологическое состояние при болезнях головного мозга / Н.П. Бехтерева, Д.К. Камбарова, В.К. Поздеев. – Л.: Медицина, 1978. – С. 240.
5. Биниаурошвили Р.Г. Эпилепсия и функциональные состояния мозга / Р.Г. Биниаурошвили, А.М. Вейн, А.Р. Рахимджанов. – Ташкент: Медицина, 1986. – С. 239.
6. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн. – М.: Медицина, 1998. – С. 349.
7. Дзяк Л.А. Эпилепсия / Л.А. Дзяк, Л.Р. Зенков, А.Г. Кириченко. – К.: Книга плюс, 2001. – С. 4–12.
8. Череватенко Г.Ф. Медикаментозная коррекция вегетативных нарушений у больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией / Г.Ф. Череватенко, О.А. Васильева, И.С. Петухова // *Эксперим. и клин. медицина*. – 2012. – № 1 (54). – С. 146–147.
9. Martin A. Samuels. Неврология / Martin A. Samuels. – М.: Медицина, 1997. – С. 3–4.

І.С. Петухова

ВИНИКНЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ У ХВОРИХ З СИМПТОМАТИЧНОЮ ЛОКАЛЬНО ОБУМОВЛЕНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ ПІД ДІЄЮ ПРОВОКУЮЧИХ ЧИННИКІВ І ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ

У хворих з симптоматичною локально обумовленою епілепсією з парціальними нападами досліджено дію провокуючих факторів і порушення вегетативного забезпечення діяльності, які свідчать про клінічну декомпенсацію, що може надалі забезпечити фундамент для прогнозування нападів і ретельного підбору антиконвульсантів при даному захворюванні.

Ключові слова: епілепсія, епілептичний напад, провокуючі фактори, вегетативні порушення, парасимпатичне превалювання, прогнозування.

I.S. Petukhova

OCCURRENCE OF EPILEPTIC SEIZURES IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC LOCALLY CAUSED BY EPILEPSY UNDER THE INFLUENCE OF TRIGGERING FACTORS AND IT'S FORECASTING

The precipitate factors activities and vegetative providing of activity disorders was examined patients with symptomatic locally epilepsy with partial shoots, which show clinical decompensation, that may provide the base for shoots forecasting in future and detailed anticonvulsant selection under this illness.

Key words: epilepsy, epileptic attack, precipitate factors, vegetative disorders, parasympatic prevalence of forecasting, treatment.

Поступила 19.12.13

УДК 616.89:616.89-008.441.44-07-2.8-092

Д.Р. Тахташова

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С СУИЦИДАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Обследован 71 больной с маниакальным эпизодом биполярных аффективных расстройств (БАР) с суицидальным поведением и без такового. Проанализированы особенности суицидального поведения при маниакальном эпизоде БАР. На основании клинического анализа выделены основные клинико-психопатологические особенности и описана феноменология маниакальной стадии БАР, сопровождающейся суицидальным поведением. Представленные результаты могут быть использованы для диагностики и профилактики суицидальной активности при данной психопатологии.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, маниакальный эпизод, клинико-психопатологическая структура, суицидальное поведение.

Несомненную актуальность изучения биполярных аффективных расстройств (БАР) обуславливает их высокая распространённость, сложность диагностики и выбора адекватной тактики лечения. Медико-социальные последствия БАР включают выраженную социальную дезадаптацию, утрату трудоспособности, снижение качества и продолжительности жизни, а также высокий уровень летальности вследствие суицидов [1–5].

Согласно статистическим данным, распространённость БАР в мире составляет 0,3–1,5 % [1, 6]. Вследствие болезни пациент с БАР теряет около 9 лет продуктивной жизни [7]. Ежегодная потеря дней трудоспособности на одного работающего по причине биполярного расстройства составляет 49,5 дня, что выше, чем при большой депрессии, при которой данный показатель составляет 31,9 дня [6]. Снижение продолжительности жизни у лиц с БАР объясняется высоким уровнем их суицидальной активности. Риск развития суицида при БАР составляет 20,0–35,7 % [1, 6–10].

В психиатрии в настоящее время активно изучаются клинические аспекты БАР, однако вопросы суицидогенеза в структуре биполярного расстройства с учётом полярности аффекта на различных этапах течения заболевания остаются малоизученными и требуют детального рассмотрения, что и обусловило цель данного исследования.

© Д.Р. Тахташова, 2014

Материал и методы. С целью изучения клинических особенностей маниакальной стадии БАР в генезе суицидального поведения обследован 71 больной БАР с текущим маниакальным эпизодом без психотических симптомов (F31.1), среди которых 38 больных – с суицидальным поведением (основная группа), 33 – без признаков суицидального поведения (контрольная группа).

В исследовании использован клинико-психопатологический метод (сбор жалоб, анамнеза, оценка симптомов и синдромов в динамике и их связь с особенностями суицидального поведения), дополненный клиническими оценочными шкалами: шкалой самооценки выраженности аутоагрессивных предикторов и шкалой суицидального риска, а также методы статистической обработки данных [11, 12].

Результаты и их обсуждение. Суицидальное поведение у больных с маниакальным эпизодом БАР проявлялось преимущественно в форме активных и пассивных суицидальных мыслей, фантазирования и переживаний в 63,2 % случаев; суицидальные решения, намерения и замыслы отмечались в 36,8 % случаев; суицидальные попытки у данных больных не регистрировались.

Суицидальное поведение при маниакальном эпизоде БАР может быть ситуационным – в 63,2 % случаев; психопатологичес-

кого генеза – в 15,8 %, смешанного генеза – в 21,1 % случаев.

Среди клинических вариантов в структуре маниакальной стадии БАР у больных с суицидальным поведением преобладала «весёлая мания» – в 47,4 % случаев, в то время как у больных контрольной группы этот вариант отмечался в 27,3 % случаев, $p < 0,05$ (табл. 1). «Весёлая» мания у больных с суи-

и т. д.), различия между группами по данным показателям статистически значимы ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Среди расстройств мышления и когнитивных функций у больных обеих групп отмечалось наличие нарушений внимания (снижение уровня концентрации и нарушения переключаемости) и памяти (табл. 2). Вместе с тем, у больных с суицидальным поведением

Таблица 1. Клинические варианты маниакального состояния у больных БАР основной и контрольной групп

Мания	Основная группа (n=38)		Контрольная группа (n=33)	
	абс. ч.	%±m	абс. ч.	%±m
Гневливая	12	31,6±3,7	10	30,3±2,7
Весёлая	18	47,4±5,2*	9	27,3±2,5
Экспансивная	8	21,1±2,7	14	42,4±4,6 [#]

Примечание. Различия статистически значимы: * при $p < 0,05$; [#] при $p < 0,01$.

Здесь и в табл. 2 и 3.

цидальным поведением при маниакальном эпизоде БАР проявлялась повышенным настроением, достигающим уровня эйфории, переоценкой собственной личности, положительным витальным самочувствием, благожелательным отношением к окружающим, поверхностным интересом к происходящему вокруг.

В контрольной группе больных с маниакальным эпизодом БАР преобладающей была экспансивная мания – в 42,4 % случаев, в то время как в основной группе она отмечалась значительно реже – в 21,1 % случаев ($p < 0,01$). Маниакальный эпизод у больных БАР без признаков суицидального поведения характеризовался ускоренным протеканием психических процессов в сочетании со сверхценными идеями величия и чрезмерным стремлением к деятельности. Больные были хлопотливы, беспечно относились к своим денежным возможностям и обязательствам, тратили деньги на ненужные покупки и т. д.

Случаев спутанной мании (со скачкой идей) не было у больных обеих групп. Среди двигательных расстройств у больных с суицидальным поведением в структуре маниакального эпизода БАР преобладало двигательное возбуждение в форме повышенной двигательной активности, ускорение темпа речи, говорливость и т. д. У больных контрольной группы двигательное возбуждение чаще проявлялось в форме нецеленаправленных движений (нарушения координации, непластичность, незавершённость движений

в структуре маниакального эпизода БАР значительно чаще отмечались наличие идей самовосхваления и самоуверенности, ускорение процессов мышления, трудности в принятии решений, повышенная чувствительность к критике в свой адрес по сравнению с контрольной группой, где данные нарушения встречались значительно реже.

У больных контрольной группы значительно чаще наблюдались идеи величия и выраженная непоследовательность мышления, «скачка идей» по сравнению с основной группой, где данные показатели были намного меньше. Случаев ипохондрических и параноидальных расстройств не было у больных ни опытной, ни контрольной группы.

Эмоциональные расстройства у больных с суицидальным поведением при маниакальном эпизоде БАР были представлены эмоциональной лабильностью, которая проявлялась сменой противоположных эмоций в виде радости, досады и обиды (табл. 3). У больных контрольной группы данные нарушения фиксировались значительно реже. При этом у них чаще отмечались реакции гнева, направленные на окружение, по сравнению с больными основной группы.

Случаев таких расстройств, как ангедония, безразличие, горе (скорбь), тоска, печаль (грусть), отчаяние, огорчение, боязнь, испуг, чувство оскорбления, ненависть, неприязнь, уныние, скука, ужас, стыд, презрение, отвращение, неудовлетворённость собой, горечь, постоянное ощущение усталости, не было у больных ни той, ни другой групп.

Таблица 2. Расстройства мышления и когнитивных функций у больных БАР основной и контрольной групп

Расстройства мышления и когнитивных функций	Основная группа (n=38)		Контрольная группа (n=33)	
	абс. ч.	%±m	абс. ч.	%±m
Идеи самовосхваления и самоуверенности (повышенная самооценка, преувеличение своих достижений, реальных возможностей, общая оптимистическая оценка)	28	73,7±7,9 [#]	11	33,3±3,4
Идеи величия (приукрашивания, возвеличивания себя)	10	26,3±3,3	22	66,7±7,2*
Навязчивые мысли	4	10,5±1,5	3	9,1±0,9
Мысли о смерти или самоубийстве	38	100	–	–
Ригидность мышления	2	5,3±1,0	2	6,1±0,6
Ускорение процессов мышления (неограниченный и ускоренный поток идей)	27	71,1±7,8*	15	45,5±4,8
«Скачка идей» (выраженная непоследовательность мышления)	11	28,9±3,5	18	54,5±5,8*
Снижение уровня интересов	3	7,9±1,3	11	15,2±1,4
Трудности в принятии решений	20	52,6±5,8*	11	33,3±3,4
Снижение уровня концентрации внимания	29	76,3±8,2	26	78,8±8,7
Нарушения переключаемости внимания (от высокой до гиперпрозексии и истощаемости)	36	94,7±10,1	32	96,9±10,7
Нарушения памяти (зрительной, кратковременной, долговременной)	24	63,2±7,0	25	75,8±8,4
Повышенная чувствительность к критике в свой адрес	14	36,8±4,3*	7	21,2±2,2
Нарушения критики по отношению к болезни	10	26,3±3,3	14	42,4±4,6

Примечания: 1. Идеи малоценности не было ни в основной, ни в контрольной группе.
2. * p<0,05; # p<0,01.

Таблица 3. Эмоциональные расстройства у больных с маниакальным эпизодом БАР у больных основной и контрольной групп

Эмоциональные расстройства	Основная группа (n=38)		Контрольная группа (n=33)	
	абс. ч.	%±m	абс. ч.	%±m
Неудовольствие	7	18,4±2,5	9	27,3±2,5
Тревога	2	5,3±1,0	3	9,1±0,9
Обида	10	26,3±3,3 [#]	2	6,1±0,6
Страх	2	5,3±1,0	2	6,1±0,6
Досада	12	31,6±3,7*	6	18,2±1,9
Гнев	3	7,9±1,3	10	30,3±2,7*
Раздражение	4	10,5±1,5	3	9,1±0,9
Возмущение	12	31,6±3,7	10	30,3±2,7
Злость	10	26,3±3,3	8	24,2±2,3
Ярость	2	5,3±1,0	2	6,1±0,6
Суточные колебания настроения	21	55,3±6,1	19	57,6±6,3
Эмоциональная лабильность	14	36,8±4,3 [#]	5	15,2±1,4
Радость	21	55,3±6,1*	13	39,4±4,1
Экзальтация	11	28,9±3,5	14	42,4±4,6
Эйфория	6	15,8±2,1	6	18,2±1,9

Исследование основных соматовегетативных расстройств показало большую представленность у больных с суицидальным поведением в структуре маниакального эпизода БАР головных болей (преимущественно психалгий) – в 26,3 % случаев, и нарушений дыхания (расстройство дыхательного ритма, ларингоспазм, кашель и т. д.) – в 21,1 % случаев, по сравнению с контрольной группой, где головные боли отмечались в 15,2 % случаев, а нарушение дыхания – в 9,1 % случаев ($p < 0,05$). У больных контрольной группы чаще регистрировались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (39,4 % случаев) по сравнению с больными основной группы – 18,4 % случаев ($p < 0,01$).

В клинике сенсорных расстройств больных с суицидальным поведением при маниакальном эпизоде БАР значительно чаще отмечались нарушения чувствительности (60,5 % случаев), которые были представлены гиперестезиями (34,2 % случаев) и парестезиями (18,4 % случаев), а также психосенсорными нарушениями (23,7 % случаев), в то время как у больных контрольной группы парестезии и психосенсорные нарушения были представлены значительно реже – в 6,1 и 12,1 % случаев соответственно ($p < 0,05$).

В целом клинико-психопатологический анализ структуры маниакального эпизода БАР у больных с суицидальным поведением показал преобладание в клинике расстройства «весёлой» мании с двигательным возбуж-

дением в форме повышенной двигательной активности, ускорением темпа речи, говорливости, наличием идей самовосхваления и самоуверенности, ускорением процессов мышления, с трудностями в принятии решений, повышенной чувствительности к критике в свой адрес, выраженной эмоциональной лабильности в виде смены эмоций радости, досады и обиды; головных болей (преимущественно психалгий) и нарушений дыхания, а также нарушений чувствительности в виде гиперестезий, парестезий и психосенсорных нарушений.

Среди особенностей маниакальной стадии БАР больных без признаков суицидального поведения отмечалось преобладание экспансивной формы мании с двигательным возбуждением в виде нецеленаправленных движений в сочетании со сверхценными идеями величия, выраженной непоследовательностью мышления, реакциями гнева и нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Выделенные в ходе исследования клинико-психопатологические особенности протекания маниакального эпизода БАР у больных с суицидальным поведением могут рассматриваться в качестве predispositional факторов его формирования и должны учитываться в качестве критериев диагностики суицидального риска, а также использоваться при разработке программ по предотвращению суицидальной активности.

Список литературы

1. Марута Н.А. Биполярные расстройства: распространенность, медико-социальные последствия, проблемы диагностики / Н.А. Марута // НЕЙРОNEWS. – 2011. – № 2 (29). – С. 35–36.
2. Марута Н.А. Диагностика биполярного аффективного расстройства / Н.А. Марута // НЕЙРОNEWS. – 2011. – № 4 (31). – С. 7–13.
3. Очеретяная Н. Биполярное расстройство: клинический обзор / Н. Очеретяная // Здоров'я України. – 2011. – № 4 (19). – С. 36–37.
4. Хаустова Е.А. Современные аспекты диагностики и лечения биполярной депрессии [Электронный ресурс] / Е.А. Хаустова, В.Г. Безшейко, А.П. Романив // НЕЙРОNEWS. – 2012. – № 1 (36). – Режим доступа: <http://www.neuro.health-ua.com/article/1201.html>
5. Чабан О.С. Биполярная депрессия: проблемы диагностики и терапии [Электронный ресурс] / О.С. Чабан, Е.А. Хаустова // НЕЙРОNEWS. – 2011. – № 5 (32). – Режим доступа: <http://www.neuro.health-ua.com/article/509.html>
6. Yatham L.N. Обновленное руководство по ведению пациентов с биполярным аффективным расстройством Канадской ассоциации по проблемам лечения аффективных и тревожных расстройств (CANMAT) и Международного общества по биполярным расстройствам (ISBD) / S.H. Kennedy, S.V. Parikh, A. Schaffer [et al.] // Bipolar Disorder, Blackwell Publishing Ltd., 013. – P. 44.
7. Leboer M. Bipolar disorder: New perspectives from research to health care and prevention / M. Leboer // 12th International review of Bipolar Disorders: abstract. – 2012, Nice, France. – P. 25.

8. Nordentoft M. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder / M. Nordentoft, P.B. Mortensen, C.B. Pedersen // Arch. Gen. Psychiatry. – 2011. – № 68. – P. 1058–1064.

9. Thangavelu K. Suicidality in bipolar affective disorder the nature of impulsivity and impulse control disorders – a cross sectional controlled study [Электронный ресурс] / K. Thangavelu, R. Morriss, R. Howard. – Prague: 20th Europ. Congress of Psychiatry, 2012. – P. 217 / CD.

10. Weinstein S.M. Objective versus self-report measures of impulsivity and history of suicide attempt in youth with bipolar disorder / S.M. Weinstein // 12th International Review of Bipolar Disorders: abstract. – 2012, Nice, France. – P. 43–44.

11. Пилягіна Г.Я. Комплексна діагностика аутоагресивної поведінки / Г.Я. Пилягіна // Вісник Вінницьк. держ. мед. ун-ту. – 2003. – № 7 (2/2). – С. 735–739.

12. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: руководство для врачей / А.Б. Смулевич. – М.: Мед. информ. агентство, 2007. – 256 с.

Д.Р. Тахташова

КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРИ МАНІАКАЛЬНОГО ЕПІЗодУ БІПОЛЯРНОГО АФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ У ХВОРИХ З СУЇЦИДАЛЬНОЮ ПОВЕДІНКОЮ

Обстежений 71 хворий з маніакальним епізодом біполярних афективних розладів (БАР) з суїцидальною поведінкою та без неї. Проаналізовано особливості суїцидальної поведінки при маніакальному епізоді БАР. На підставі клінічного аналізу виділено основні клініко-психопатологічні особливості та описана феноменологія маніакального епізоду БАР, що супроводжується суїцидальною поведінкою. Отримані результати можуть бути використані в якості критеріїв діагностики та мішеней профілактики суїцидальної активності при даній психопатології.

Ключові слова: біполярний афективний розлад, маніакальний епізод, клініко-психопатологічна структура, суїцидальна поведінка.

D.R. Takhtashova

CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF MANIACAL EPISODE BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER IN PATIENTS WITH SUICIDAL BEHAVIOR

Seventy one patients with a maniacal episode of bipolar affective disorder (BAR) with a suicidal behavior and without signs of a suicidal behavior (the control group). On the base of a clinical analysis the main clinical-psychopathological peculiarities were defined and phenomenology was described for the maniacal BAD stage accompanied by a suicidal behavior. The results presented could be used to diagnose and prevent suicidal activities in this psychopathology.

Key words: bipolar affective disorder, maniacal episode, clinical-psychopathological structure, suicidal behavior.

Поступила 22.01.14

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616-006.6-091: 616.441-006.6: 616-08-07

*Ю.А. Винник, В.Н. Горбенко, А.Р. Васько, В.В. Гаргин***Харьковская медицинская академия последипломного образования
*Харьковский национальный медицинский университет***ОЦЕНКА ОТВЕТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ**

Исследован ответ ткани злокачественных опухолей щитовидной железы на противоопухолевую терапию – модифицированную неоадьювантную химиолучевую терапию. Разработан способ радиомодификации опухоли, в основе которого лежит сочетание использования субтерапевтической дозы доцетаксела и облучения с традиционными режимами фракционирования. Показано, что изучение патоморфоза опухоли позволяет провести дифференциальную оценку чувствительности опухоли к проведённому лечению. Наиболее чувствительной к модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии гистологической формой рака щитовидной железы оказалась анапластическая карцинома со средним показателем трансформации $19,7 \pm 2,16$, что соответствует третьей стадии лечебного патоморфоза.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак, патоморфоз.

Важным этапом лечения онкологического больного является оценка эффекта проведённых лечебных мероприятий [1]. Лучевые и клинические методы, предоставляя ценную информацию, всё же не дают полной характеристики ответной реакции опухоли и должны быть дополнены гистологическим исследованием, что, помимо детальной оценки эффективности терапии, значительно повышает достоверность прогноза [2]. Основным гистологическим параметром при оценке опухолевого ответа является объём сохранившихся жизнеспособных опухолевых элементов. Однако понимание того, что для характеристики опухолевого ответа важна не только оценка объёма резидуальных опухолевых элементов, но и качественная оценка других признаков, заставляет исследователей искать пути для создания систем многофакторного анализа опухолевого ответа, пригодных для повседневного использования в медицинской практике [1–3].

Неоадьювантная химиолучевая терапия не использовалась ранее для лечения рака щитовидной железы в связи с тем, что опухоли щитовидной железы считались химио-

резистентными [4, 5]. Нами разработан способ радиомодификации опухоли, включающий использование субтерапевтической дозы доцетаксела, а также облучения с традиционными режимами фракционирования.

Целью данного исследования явился анализ ответа ткани злокачественных опухолей щитовидной железы на противоопухолевую терапию – модифицированную нами неоадьювантную химиолучевую терапию.

Материал и методы. Для оценки эффективности разработанной методики модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии в лечении рака щитовидной железы путём рандомизированной выборки было отобрано 40 случаев рака. Каждый изучаемый случай представлен биоптатами, взятыми до лечения, и биоптатами операционного материала от больных, прошедших модифицированную неоадьювантную химиолучевую терапию. Было проведено комплексное гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование резецированных щитовидных желез пациентов, которые в зависимости от гистологической формы рака были разделены на четыре

© Ю.А. Винник, В.Н. Горбенко, А.Р. Васько, В.В. Гаргин, 2014

группы (по 10 случаев): папиллярная карцинома, фолликулярная, низкодифференцированная и анапластическая в соответствии с гистологической классификацией опухолей щитовидной железы [6].

Суть предложенного нами лечения состоит в том, что лечение рака щитовидной железы проводят с помощью неoadьювантной химиолучевой терапии с использованием в качестве модификатора лучевой терапии доцетаксела. Доцетаксел – полусинтетический противоопухолевый препарат, который избирательно воздействует на опухолевые клетки, замедляя их деление в фазе G2-M, что является благоприятным моментом для усиления повреждающего действия ионизирующего излучения. Нами предложено использовать доцетаксел в минимизированной дозе – до 20 мг/м², что позволит исключить токсические реакции и сохранить эффект индукции радиочувствительности.

Способ лечения реализуется следующим образом: за 24 часа до начала курса облучения больному внутривенно капельно вводят доцетаксел в разовой дозе 20 мг/м² в 100 мл изотонического раствора NaCl. Облучение патологического очага проводят дробными фракциями по 2 Гр в течение 5 дней (СОД – 40 Гр).

Несмотря на многочисленные схемы, предложенные для оценки благоприятных изменений в опухоли после проведенного лечения [1], общепринятой схемы такой оценки нет. Нами выбран метод, предложенный авторами работ [3, 7], который объединяет количественные и качественные признаки опухолевого ответа и который не применялся до этого для опухолевого ответа по отношению к щитовидной железе. Данный метод включает определение объемов индуцированных терапией изменений опухоли, изменений объемов жизнеспособной, дистрофической и дискомплексированной ткани в остаточной опухоли, характеристики пролиферативной активности и апоптоза онкоцитов, характер и выраженность воспалительной реакции (табл. 1). Степень опухолевого ответа, согласно [7], определяется по сумме баллов: 0 степень – 0 баллов; I степень – 1–9 баллов; II степень – 10–18 баллов; III степень – 19–27 баллов. Такой многофакторный подход в оценке опухолевого ответа, с точки зрения авторов, повышает объективность и прогностическую значимость метода, объясняет случаи ранней генерализации, местных рецидивов опухоли.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с гистологической классификацией

Таблица 1. Схема оценки лечебного патоморфоза опухоли по А.А. Суховерша [7]

Параметры патоморфоза		Градация и объем параметров		
		1 балл	2 балла	3 балла
Структура опухоли	Соотношение объемов индуцированных изменений и первичной опухоли, %	<30	30–70	>70
	Объем жизнеспособной ткани в остаточной опухоли, %	>70	30–70	<30
	Объем дистрофической ткани в остаточной опухоли (нежизнеспособная), %	<30	30–70	>70
	Объем дискомплексированной ткани в остаточной опухоли (минимальные изменения), %	<30	30–70	>70
Качественные изменения остаточной опухоли	Количество опухолевых клеток-гигантов	1	2–5	>5
	Митотическая активность, разы снижения (+) и повышения (-)	<2	2	>2
	Апоптоз онкоцитов, характер накопления апоптозных телец	Единичные	Разрозненные	Многочисленные
Воспалительная реакция в опухоли	Характеристика, тип реакции	Альтеративная	Продуктивная	Продуктивно-гранулематозная
	Степень	Очаговая	Диффузная	Диффузно-очаговая

опухолей щитовидной железы [6] диагноз папиллярная карцинома ставили в тех случаях, когда злокачественная опухоль щитовидной железы имела признаки фолликулярно-клеточной дифференцировки и отчетливые особенности ядер: их укрупнение, наплаивание друг на друга, просветление хроматина, неровность контуров, борозды (расщепления) и псевдовключения. В тех случаях, когда опухоль не формировала папиллярных структур, диагноз папиллярного рака ставили, основываясь на ядерных изменениях, при условии, что они были выражены в значительной части опухоли [6, 8].

Диагноз фолликулярная карцинома ставили при отсутствии диагностических ядерных признаков, характерных для папиллярной карциномы, основываясь исключительно на обнаружении инвазии капсулы узла и/или кровеносных сосудов (как известно, других специфичных для фолликулярной карциномы критериев дифференциальной диагностики с аденомой и гиперпластическим узлом не существует) [6].

Диагноз низкодифференцированная карцинома ставили в тех случаях, когда злокачественная опухоль щитовидной железы проявляла ограниченные признаки фолликулярно-клеточной дифференцировки и морфологически и клинически занимала промежуточное положение между дифференцированным раком и анапластической карциномой [6].

Диагноз «анапластическая карцинома» ставили в тех случаях, когда опухоль полностью или частично состояла из клеток, в которых признаки эпителиальной дифференцировки не были выражены гистологически, и их эпителиальный гистогенез подтверждали иммуногистохимически выявлением очаговой экспрессии цитокератинов. Гистологически анапластические карциномы представляли собой саркомоподобные структуры из веретенообразных, плеоморфных, гигантских многоядерных и эпителиоидных клеток. В большинстве случаев выявлялись «остатки» предсуществовавшей дифференцированной или низкодифференцированной карциномы [6, 9, 10].

При всех гистологических вариантах опухолей под влиянием модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии выявляются признаки патоморфоза, что позволяет дифференцировать опухоль как чувст-

вительную к химиотерапии или резистентную. Патоморфологические изменения наблюдались на всех уровнях структурной организации новообразования, однако их характер и степень были разными. В случае эффективной модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии в опухоли выявляются широкие поля некроза или гиалиноза стромы, разрастание грануляционной и более зрелой соединительной ткани, среди которых локализуются отдельные группы «уродливых» раковых клеток. Следует отметить выраженный полиморфизм и атипию онкоцитов, увеличение количества «апоптотических телец», дисконфлексацию опухолевой ткани, умеренную лимфоплазмозитарную инфильтрацию стромы. На клеточном уровне отмечается увеличение размеров опухолевых клеток, появление многоядерных симпластов. В цитоплазме опухолевых клеток выявляются набухание, зернистость, изредка формирование вакуолей различной величины. В ядрах отмечается конденсация хроматина или его распад на фрагменты различной формы. Происходит увеличение количества патологических митозов на фоне общего угнетения митотической активности.

В целом, для каждой из гистологических форм отмечались «специфические» изменения микроскопической структуры опухоли. Примеры оценки лечебного патоморфоза злокачественной опухоли для фолликулярной карциномы и анапластической карциномы по одному случаю приведены в табл. 2.

Сравнительная оценка воздействия модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии на различные гистологические варианты рака щитовидной железы выявила следующие показатели трансформации: папиллярная карцинома = $13,7 \pm 1,17$, фолликулярная карцинома = $13,3 \pm 0,99$, низкодифференцированная карцинома = $16,4 \pm 1,37$, анапластическая карцинома = $19,7 \pm 2,16$.

Таким образом, получен достаточно неожиданный результат с максимально выраженным эффектом модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии в группе с анапластическим раком, при этом опухолевый ответ и клинический эффект оказались идентичными.

В оценке опухолевого ответа, с нашей точки зрения, особое внимание следует уделить именно состоянию опухолевых клеток для

Таблиця 2. Примеры оценки лечебного патоморфоза злокачественной опухоли

Параметры патоморфоза	ФК	АК
Соотношение объёмов индуцированных изменений и первичной опухоли, баллов (%)	3 (82)	1 (25)
Объём жизнеспособной ткани в остаточной опухоли, баллов (%)	1 (77)	3 (24)
Объём дистрофической ткани в остаточной опухоли (нежизнеспособная), баллов (%)	1 (25)	1 (15)
Объём дисконплексированной ткани в остаточной опухоли (минимальные изменения), баллов (%)	1 (24)	3 (80)
Количество опухолевых клеток-гигантов	1 (1)	3 (6)
Митотическая активность, разы снижения (+), повышения (-)	+1 (<2)	+3 (>2)
Апоптоз онкоцитов, характер накопления апоптозных телец	1 (единичные)	3 (множественные)
Характеристика воспалительной реакции, тип реакции	1 (альтеративная)	1 (альтеративная)
Степень воспалительной реакции	1 (очаговая)	2 (диффузная)
Сумма баллов	11	20
Степень опухолевого ответа	II	III

определения их потенциальных возможностей после модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии. Способ, предложенный А.А. Суховерша с соавт. [7], включает как качественную, так и количественную оценку изменений общей структуры опухоли на тканевом и клеточном уровнях и определение степени повреждения по оценочной шкале. Для повышения объективности опухолевого ответа определяются объём индуцированных вторичных изменений в опухоли, изменение объёмов жизнеспособной, дистрофизированной и дисконплексованной составляющих в остаточной опухолевой ткани, состояние митотической активности, выраженность апоптоза, характеристика и степень выраженности воспалительной реакции. Вторичные изменения опухолевой ткани, индуцированные модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапией, оцениваются по степени выраженности некроза, фиброза, гиалиноза, кальциноза и кровоизлияний. Трёхинтервальная градация изменений помогает трансформировать качественные показатели признаков в количественные. Оценить взаимоотношения опухолевой ткани в различном состоянии позволяют морфометрические исследования [11].

Объём жизнеспособной ткани в остаточной опухоли характеризует ткань новообразования, которая не отреагировала на модифицированную неоадьювантную химиолучевую терапию и является потенциалом для прогрессии и генерализации процесса. В свою очередь, объём повреждённой ткани в остаточной опухоли отражает удельный вес не-

жизнеспособных элементов. Изменение митотической активности является общепринятой характеристикой пролиферативной активности опухоли [12,13]. Степень апоптоза опухолевых клеток является показателем изменения запрограммированного механизма гибели онкоцитов в ответ на проведённую терапию. Исследование клеточной реакции стромы опухоли обеспечивает оценку местного иммунологического контроля, где особую роль играет выявление именно тех реакций, которые происходят в результате противоопухолевой терапии, что, помимо прямого или косвенного воздействия на структуру опухоли, не всегда положительно влияет на общую реактивность организма. При существенной клеточной инфильтрации стромы отмечается относительно благоприятный прогноз у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. Одновременно параметры оценки характера и степени воспалительной реакции в остаточной опухоли позволяют чётко отразить состояние защитных сил организма. Анализ патоморфологической картины именно остаточной опухолевой ткани, как самой стойкой к проведённой терапии, позволяет оценить её химио- и/или радиорезистентность, а затем целесообразность коррекции или прекращения дальнейшего лечения по этой схеме, определить степень «агрессивности» опухоли, то есть оценить её пролиферативный и метастатический потенциал [13, 14]. В свою очередь, это придаёт полученным результатам прогностическую ценность, а вместе с остальными упомянутыми критериями подтверждает её высокую достоверность.

Выводы

1. Исследование показывает, что оценка патоморфоза опухоли позволяет провести дифференциальную оценку чувствительности опухоли к проведённому лечению.

2. Наиболее чувствительной к модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии гистологической формой рака щитовидной железы оказалась анапластическая

карцинома со средним показателем трансформации $19,7 \pm 2,16$, что соответствует третьей стадии лечебного патоморфоза.

Перспектива дальнейших исследований состоит в выявлении корреляционных взаимосвязей между клиническим и патоморфологическим эффектами предложенной нами неоадьювантной химиолучевой терапии.

Список литературы

1. *Грабовой А.Н.* Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию / А.Н. Грабовой, Т.О. Тарасова, М.В. Кошубарова // Клиническая онкология. – 2012. – № 6 (2). – С. 138–143.
2. Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей / К.А. Галахин, О.Г. Югринов, Е.Г. Курик [и др.] // Укр. хіміотерапевтичний журнал. – 2000. – № 4 (8). – С. 8–12.
3. Декларацийний патент на корисну модель № 23830. Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан; опубл. 11.06.07. Бюл. № 8.
4. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство для врачей / под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – 686 с.
5. *Rosai J.* Ackerman's Surgical Pathology / J. Rosai. – 8th Ed. Ch. 9: Thyroid gland. – St. Louis: Mosby. – 1996. – Vol. 1. – P. 493–588.
6. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz, C. Eng // World Health Organization classification of tumors – IARC. – Press, Lyon, 2004. – P. 49–105.
7. Оцінка хіміотерапевтичного патоморфозу недрібноклітинного раку легенів / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан, В.А. Коссе // Морфологія. – 2007. – № 1 (2). – С. 82–90.
8. Гистологические и молекулярно-биологические маркеры злокачественности в различных вариантах папиллярного рака щитовидной железы / Т.Е. Свиридова, А.Е. Коган, М.А. Пальцев, В.П. Середин // Архив патологии. – 2002. – Т. 64. – № 6. – С. 19–23.
9. Пинский С.Б. Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.В. Дворниченко, О.Р. Репета // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 14–20.
10. *Серезин Б.С.* Анапластический рак щитовидной железы с остеокластоподобными гигантскими клетками / Б.С. Серезин, Н.М. Аничков, Ю.Л. Авдеенко // Архив патологии. – 1997. – № 6. – С. 50–53.
11. *Полоз Т.Л.* Компьютерная морфометрия в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы / Т.Л. Полоз, В.А. Шкурупий, В.В. Полоз // Архив патологии. – 2006. – № 4. – С. 11–13.
12. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы / Т.В. Павлова, Е.А. Смирнова, Л.Е. Гуревич, И.А. Павлов // Архив патологии. – 2008. – № 4. – С. 10–13.
13. *Ланцов Д.С.* Пролиферативная активность папиллярной микрокарциномы щитовидной железы / Д.С. Ланцов // Архив патологии. – 2006. – № 5. – С. 16–19.
14. *Афанасьева З.А.* Иммуноморфологические исследования в диагностике опухолей щитовидной железы / З.А. Афанасьева, С.В. Петров, Р.Ш. Хасанов // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 50–54.

Ю.О. Віннік, В.М. Горбенко, А.Р. Васько, В.В. Гаргін

ОЦІНКА ВІДПОВІДІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НА ПРОТИПУХЛИННУ ТЕРАПІЮ

Досліджено відповідь тканини злоякісних пухлин щитовидної залози на протипухлинну терапію – модифіковану неоад'ювантну хіміопроменеу терапію. Розроблений спосіб радіомодифікації пухлини, в основі якого лежить поєднання використання субтерапевтичної дози доцетакселу і опромінення з традиційними режимами фракціонування. Показано, що вивчення патоморфозу пухлини дозволяє провести диференціальну оцінку чутливості пухлини до проведеного лікування.

Найбільш чутливою до модифікованої неoad'ювантної хіміопроменевої терапії гістологічною формою раку щитовидної залози виявилася анапластична карцинома з середнім показником трансформації $19,7 \pm 2,16$, що відповідає третій стадії лікувального патоморфозу.

Ключові слова: щитовидна залоза, рак, патоморфоз.

Yu.A. Vinnik, V.N. Gorbenko, A.R. Vasko, V.V. Gargin

RATE ANSWER THYROID CANCER TUMORS FOR ANTITUMOR THERAPY

The tissue response of malignant tumors of the thyroid gland for antitumor therapy – modified neoadjuvant chemoradiotherapy was investigated. We have developed a method radiomodification tumor based on the combination of the use of subtherapeutic doses of docetaxel and irradiation with conventional fractionation regimes. The study indicates that the evaluation of tumor pathomorphism allows a differential assessment of tumor sensitivity to treatment. Anaplastic thyroid carcinoma was most sensitive to the modified neoadjuvant chemoradiotherapy by cancer histology with an average transformation 19.7 ± 2.16 , that corresponds to the third stage therapeutic pathomorphism.

Key words: thyroid, cancer, pathomorphosis.

Поступила 12.02.14

УДК 616.24-006.4:[616.27:616.428]-036.2-006.4.-089

О.П. Колеснік

Запорізький державний медичний університет

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДІАСТИНАЛЬНОЇ ЛІМФОДИСЕКЦІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЕКСПРЕСІЇ Ki-67 У ПЕРВИННІЙ ПУХЛИНІ ХВОРИХ З I–II СТАДІЯМИ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ

Обстежено 216 хворих із I–II стадіями недрібноклітинного раку легенів. Усі хворі були прооперовані в обсязі лобектомії або пневмонектомії. За рівнем лімфодисекції всіх хворих розподілили на групи з неповною медіастинальною лімфодисекцією (НПМЛД) і повною систематичною медіастинальною лімфодисекцією (ПСМЛД). У хворих, яким виконано НПМЛД, при рівні проліферативної активності $\geq 25\%$ клітин значно вище рівень смертності, ніж у хворих з високою проліферативною активністю в пухлині, яким виконано ПСМЛД ($p < 0,01$). Ефективність різних об'ємів лімфодисекції значно різниться у хворих в залежності від віку, статі, критерію T, N, локалізації та розміру пухлини, виду проведеного оперативного лікування, індексу маси тіла, стадії захворювання та наявності інтраперикардальної перев'язки судин кореня легені. Зроблено висновок, що ефективність лімфодисекції у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ залежить від проліферативної активності пухлини. Причому у хворих з високим рівнем експресії Ki-67 виконання ПСМЛД значно покращує виживаність, за виключенням хворих з невеликим розміром пухлини (< 3 см), яким виконується лобектомія.

Ключові слова: *недрібноклітинний рак легенів, проліферація, лімфодисекція, виживаність.*

Лікування хворих на рак легенів є складною задачею сучасної онкології. Це обумовлено тим, що більшість хворих виявляється у давніх стадіях захворювання, у 50–60 % пацієнтів з I–II стадіями відбувається прогресування захворювання після проведеного хірургічного лікування, а також тим, що хворі з однаковою стадією можуть значно різнитися за морфологічною будовою пухлини [1–4].

Саме через різницю в морфологічних властивостях пухлини лікування одних хворих є більш успішним, ніж лікування інших [5–7]. Тому дослідження факторів, що впливають на ефективність різних типів лікування є актуальним у сучасній онкології. Одним із дискусійних питань онкологічної хірургії є доцільність виконання лімфодисекції хворим з I–II стадіями недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) [8–11]. Одні дослідники вказують на ефективність даного методу лікування, інші мають протилежний погляд і говорять не тільки про неефективність лімфодисекції, але й про підвищення кількості негативних явищ і ускладнень після видалення клітковини середостіння.

© О.П. Колеснік, 2014

Згідно з гіпотезою, ефективність лімфодисекції середостіння також пов'язана з властивостями пухлини. Знаючи, у яких хворих виживання після лімфодисекції є більш сприятливим, можна планувати індивідуалізоване лікування пацієнтів.

Нами проведено дослідження ефективності повної систематичної медіастинальної лімфодисекції в залежності від проліферативної активності пухлини.

Матеріал і методи. Досліджено 216 хворих із I–II стадіями НДКРЛ, які проходили лікування у відділенні торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Оперативне лікування проведено в об'ємі лобектомії або пневмонектомії. За рівнем лімфодисекції всі хворі розподілені на групу з неповною медіастинальною лімфодисекцією (НПМЛД) – 148 пацієнтів, та повною систематичною медіастинальною лімфодисекцією (ПСМЛД) – 68 пацієнтів.

У післяопераційному періоді, окрім звичайного гістологічного аналізу видаленого препарату, проводили імуногістохімічне дослідження пухлини з метою вивчення про-

ліферативної активності. Імуногістохімічне дослідження було проведено на парафінових зрізах пухлини легені з використанням моноклональних антитіл (Мо α -Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1) проти маркера антигену клітинної проліферації Ki-67. Результати імуногістохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом за допомогою мікроскопа AxioPlan 2 (Carl Zeiss, Німеччина). Індекс клітинної проліферації обчислювали за ядерною експресією антигену Ki-67: 0–5 % імунозabarвлених ядер пухлинних клітин – 0 балів, 6–25 % – 1 бал, 26–50 % – 2 бали, 51–75 % – 3 бали, 76–100 % – 4 бали. Високою вважали проліферацію ≥ 25 % проліферуючих клітин.

Розподіл хворих за рівнем лімфодисекції та рівнем проліферативної активності представлений в табл. 1.

Як видно із даних табл. 1, хворі з різним рівнем проліферативної активності отримували однакове лікування. Також відмічається більш часте виконання ПСМЛД у хворих, яким проведено пневмонектомію і видалення периферичної пухлини.

Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Для оцінки виживаності хворих після різних об'ємів лімфодисекції проведений її аналіз у хворих з ПСМЛД і НПСМЛД, також враховано рівень проліферативної активності пухлини (табл. 2)

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за рівнем лімфодисекції та індексом проліферації (ІП)

Фактор	ПСМЛД			НПСМЛД			p
	1 рік*	2 роки*	Me	1 рік*	2 роки*	Me	
Вік, років							
36–59 (n=60)	92	92	–	80	59	41,0 \pm 9,6	0,06
60–74 (n=57)	89	78	–	81	45	21,0 \pm 3,4	0,03
75–89 (n=2)	Проведення аналізу неможливе						
Стать							
чол. (n=101)	86	75	–	75	71	26,0 \pm 5,4	0,004
жін. (n=18)	50	–	17,0	87	56	29,0 \pm 11,1	0,94
pT							
T1(n=12)	–	–	–	86	–	31,0 \pm 8,3	0,26
T2(n=100)	89	80	–	86	49	22,0 \pm 3,9	0,01
T3(n=7)	–	–	–	–	–	22,0 \pm 3,9	0,44
pN							
N0 (n=80)	89	–	–	78	53	28,0 \pm 3,6	0,004
N1(n=39)	92	74	29,0 \pm 0	59	35	21,0 \pm 14,0	0,33
Локалізація раку							
периферичний (n=64)	90	60	–	79	54	30,0 \pm 8,8	0,11
центральний (n=55)	91	80	–	71	49	22,0 \pm 4,9	0,02
Розмір пухлини, см							
< 3 (n=28)	–	–	–	94	82	44,0 \pm 3,1	0,42
3 (n=91)	88	67	–	84	41	21,0 \pm 1,8	0,005
Обсяг оперативного втручання							
лобектомія (n=69)	90	45	29,0 \pm 14,3	86	66	42,0 \pm 7,5	0,56
пневмонектомія (n=50)	95	81	–	63	28	15,0 \pm 3,3	0,000
ІМТ, кг/м²							
30 (n=18)	–	–	–	35	–	42,0 \pm 4,1	0,02
< 30 (n=101)	81	69	–	75	48	22,0 \pm 4,8	0,007
Стадія							
I (n=56)	93	–	–	81	61	31,0 \pm 11,1	0,03
II (n=63)	89	51	–	74	45	22,0 \pm 5,8	0,07
Інтраперикардіальна перев'язка судин кореня легені							
виконано (n=18)	83	–	–	92	–	–	0,09
не виконано (n=101)	92	69	–	78	57	30,0 \pm 8,1	0,03

Таблиця 2. Зв'язок експресії Ki-67 з ефективністю лімфодисекції у хворих на НДКРЛ I–II стадій

Ki-67, %	Кількість хворих		p
	що вижили	що загинули	
<i>з ПСМЛД</i>			
< 25	22	8	0,21
≥ 25	32	6	
<i>з НПМЛД</i>			
< 25	53	14	0,01
≥ 25	36	45	

Як видно із даних табл. 2, у хворих, яким виконано НПМЛД, при рівні проліферативної активності $\geq 25\%$ клітин значно вище рівень смертності, ніж у хворих з високою проліферативною активністю в пухлині, яким виконано ПСМЛД ($< 0,01$). При низькій проліферативній активності об'єм лімфодисекції не впливав на виживання хворих. Таким чином, у хворих з високим рівнем експресії Ki-67 виконання ПСМЛД значно покращує результати лікування. Так, при експресії Ki-67 $\geq 25\%$ у первинній пухлині хворих медіана виживаності після виконання НПМЛД складала (28,0 \pm 4,1) місяця, а після виконання ПСМЛД медіана виживаності не була досягнена (відмінність статистично значуща, $p=0,005$).

Після загального аналізу проведений факторний аналіз впливу клініко-морфологічних критеріїв у хворих з високою проліферативною активністю на ефективність ПСМЛД, результати якого наведено в табл. 3.

Із даних табл. 3 видно, що ефективність різних об'ємів лімфодисекції значно різниться у хворих в залежності від віку, статі, критерію T, N, локалізації та розміру пухлини, виду проведеного оперативного лікування, ІМТ, стадії захворювання та наявності інтраперикардіальної перев'язки судин кореня легені. Так, у хворих віком 60–74 роки відмічається значно краща виживаність при виконанні ПСМЛД. Медіана виживаності не досягнена у пацієнтів з ПСМЛД і складала (21,0 \pm 3,4) місяця у хворих з НПМЛД.

У чоловіків також відмічається кращий ефект від ПСМЛД. У жінок різниці у виживаності в залежності від об'єму лімфодисекції не відмічено. Можливо, це пов'язано з недостатньою кількістю спостережень ($n=18$). Також недостатньо спостережень у хворих з критеріями T1, T3, у той час як у пацієнтів з T2 відмічено значне покращення виживаності

при виконанні ПСМЛД. Особливо це спостерігається після двох років контролю. Так, дворічна виживаність пацієнтів з T2 і ПСМЛД складала 80 %, у той час як у хворих після НПМЛД – 49 % ($p=0,01$). Оскільки критерій T пов'язаний з розміром пухлини, відповідно схожі і дані, отримані при аналізі впливу розміру пухлини на виживаність хворих з різним рівнем лімфодисекції.

Виживаність у пацієнтів з NO- і N1-критеріями також залежала від обсягу лімфодисекції. Однак у хворих з N1-критерієм різниця у виживаності хворих в залежності від об'єму лімфодисекції статистично не різнилася, можливо, це також пояснюється недостатньою кількістю спостережень.

Критерії T і N формують стадію захворювання, тому не дивно, що відмічено значну різницю у виживаності хворих з I стадією НДКРЛ і високою експресією Ki-67 при виконанні НПМЛД і ПСМЛД. Так, медіана виживаності даної категорії пацієнтів після виконання НПМЛД складала (31,0 \pm 11,1) місяця, а після виконання ПСМЛД медіана виживання не досягнена.

Окрім об'єму лімфодисекції важливим є також об'єм видалення паренхіми легені. Так, у хворих з високою проліферацією у пухлині після лобектомії не відмічено значного покращення виживаності після виконання ПСМЛД, у той час як у хворих після пневмонектомії дворічна виживаність пацієнтів з ПСМЛД майже у 3 рази вища, ніж у пацієнтів з НПМЛД. Можливо, це пояснюється виконанням лобектомії у хворих з невеликим розміром пухлини, а на виживаність хворих з пухлинами < 3 см об'єм лімфодисекції не впливає.

Висновки

Ефективність лімфодисекції у хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легенів залежить від проліферативної активності пухлини. Причому у хворих з високим рівнем експресії Ki-67 виконання повної систематичної медіастинальної лімфодисекції значно покращує виживаність, за виключенням хворих з невеликим розміром пухлини (< 3 см), яким виконується лобектомія

Необхідно подальші дослідження проводити у напрямку вивчення впливу молекулярних маркерів пухлини на ефективність хірургічного втручання хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легенів.

Таблиця 3. Виживаність хворих з високим рівнем експресії Ki-67 в залежності від клініко-морфологічних факторів і об'єму лімфодисекції

Фактор	ПСМЛД			НПМЛД			p
	1 рік*	2 роки*	Me	1 рік*	2 роки*	Me	
Вік, років							
36–59 (n=60)	92	92	–	80	59	41,0±9,6	0,06
60–74 (n=57)	89	78	–	81	45	21,0±3,4	0,03
75–89 (n=2)	Проведення аналізу неможливе						
Стать							
чол. (n=101)	86	75	–	75	71	26,0±5,4	0,004
жін. (n=18)	50	–	17,0	87	56	29,0±11,1	0,94
pT							
T1(n=12)	–	–	–	86	–	31,0±8,3	0,26
T2(n=100)	89	80	–	86	49	22,0±3,9	0,01
T3(n=7)	–	–	–	–	–	22,0±3,9	0,44
pN							
N0 (n=80)	89	–	–	78	53	28,0±3,6	0,004
N1(n=39)	92	74	29,0±0	59	35	21,0±14,0	0,33
Локалізація раку							
периферичний (n=64)	90	60	–	79	54	30,0±8,8	0,11
центральний (n=55)	91	80	–	71	49	22,0±4,9	0,02
Розмір пухлини, см							
< 3 (n=28)	–	–	–	94	82	44,0±3,1	0,42
3 (n=91)	88	67	–	84	41	21,0±1,8	0,005
Обсяг оперативного втручання							
лобектомія (n=69)	90	45	29,0±14,3	86	66	42,0±7,5	0,56
пневмонектомія (n=50)	95	81	–	63	28	15,0±3,3	0,000
ІМТ, кг/м²							
30 (n=18)	–	–	–	35	–	42,0±4,1	0,02
< 30 (n=101)	81	69	–	75	48	22,0±4,8	0,007
Стадія							
I (n=56)	93	–	–	81	61	31,0±11,1	0,03
II (n=63)	89	51	–	74	45	22,0±5,8	0,07
Інтраперикардіальна перев'язка судин кореня легені							
виконано (n=18)	83	–	–	92	–	–	0,09
не виконано (n=101)	92	69	–	78	57	30,0±8,1	0,03

Примітка. * У %.

Список літератури

1. Olak J. Diagnosis and treatment of early-stage non-small cell lung cancer / J. Olak, N. Arthur // The oncologist. – 1996. – Vol. 1. – P. 201–209.
2. Angiogenesis and molecular biologic substaging in patients with stage I non-small cell lung cancer / D.H. Harpole, W.G. Richards, J.E. Herndon [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – Vol. 61. – P. 1470–1476.
3. Spasova I. Adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer / I. Spasova // Cas Lek Cesk. – 2007. – Vol. 146, № 4. – P. 329–336.
4. Mitsudomi T. Molecular biology in diagnosis and treatment of lung cancer / T. Mitsudomi // Kyobu Geka. – 2007. – Vol. 60, № 5. – P. 349–354.

5. D'Amato T.A. Adjuvant chemotherapy and the role of chemotherapy resistance testing for stage I non-small cell lung cancer / T.A. D'Amato // Thorac. Surg. Clin. – 2007. – Vol. 17. – P. 287–299.
6. Harpole D.H. Prognostic modeling in early stage lung cancer: an evolving process from histopathology to genomics / D.H. Harpole // Thorac. Surg. Clin. – 2007. – Vol. 17. – P. 167–173.
7. Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications / K.M. Fong, Y. Sekido, A.F. Gazdar, J.D. Minna // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 892–900.
8. Proposal of new nodal classifications for non-small-cell lung cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes / H. Matsuguma, I. Okib, R. Nakahara [et al.] // Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 41. – P. 19–24.
9. Limited mediastinal lymph node dissection for non-small cell lung cancer according to intraoperative histologic examinations / T. Yoshimasu, Sh. Miyoshi, Sh. Oura [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 130. – P. 433–437.
10. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial / M.S. Allen, G.E. Darling, T.T. Pechet [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 81. – P. 1013–1019; discussion 1019–1020.
11. Classification for predicting mediastinal lymph node metastases in patients with T1 or T2 lung cancer / A. Bernard, L. Benoit, C. Renaud, J.P. Favre // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2005. – Vol. 4. – P. 256–259.

А.П. Колесник

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИСЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКСПРЕССИИ Ki-67 В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Обследовано 216 больных с I–II стадиями немелкоклеточного рака лёгких. Все больные были прооперированы в объёме лобэктомии или пневмонэктомии. По уровню лимфодиссекции все больные разделены на группы с неполной медиастинальной лимфодиссекцией (НПМЛД) и полной систематической медиастинальной лимфодиссекцией (ПСМЛД). У больных, которым выполнено НПМЛД, при уровне пролиферативной активности $\geq 25\%$ клеток значительно выше уровень смертности, чем у больных с высокой пролиферативной активностью в опухоли, которым выполнено ПСМЛД ($p < 0,01$). Эффективность различных объёмов лимфодиссекции значительно различается у больных в зависимости от возраста, пола, критерия T, N, локализации и размера опухоли, вида проведённого оперативного лечения, индекса массы тела, стадии заболевания и наличия интраперикардиальной перевязки сосудов корня лёгкого. Сделан вывод, что эффективность лимфодиссекции у больных с ранними стадиями НМКРЛ зависит от пролиферативной активности опухоли. Причём у больных с высоким уровнем экспрессии Ki-67 выполнение ПСМЛД значительно улучшает выживаемость, исключая больных с небольшим размером опухоли (< 3 см), которым выполняется лобэктомия.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгких, пролиферация, лимфодиссекция, выживаемость.

А.Р. Kolesnik

MEDIASTINAL LYMPH-NODE DISSECTION EFFICIENCY DEPENDING ON THE EXPRESSION OF Ki-67 IN PRIMARY TUMOR

It was conducted 216 patients with stage I–II non-small cell lung cancer. All patients were treated in the amount of lobectomy or pneumonectomy. By level lymph-node dissection all patients were divided into a group with incomplete mediastinal lymph-node dissection (IMLD), and a systematic mediastinal lymph-node dissection (SMLD). Patients who underwent IMLD proliferative activity at a level $\geq 25\%$ of the cells is significantly higher mortality rate than patients with high proliferative activity in the tumor, which holds SMLD ($p < 0.01$). The effectiveness of different volumes lymph-node dissection significantly different in patients according to age, gender T, N, location and size of the tumor, the type of surgical treatment, body mass index, stage of disease and the presence of intrapericardial ligation of vessels of the lung root. Thus, the efficiency lymph-node dissection in patients with early stage of NSCLC depends on proliferative activity of the tumor. Moreover, in patients with high expression of Ki-67 implementation SMLD significantly improves survival, excluding patients with a small tumor size (< 3 cm), which is performed lobectomy.

Key words: non-small cell lung cancer; proliferation, lymph-node dissection, survival.

Поступила 23.10.13

УДК 618.19-089.87

А.В. Макаров, В.С. Шпак, И.В. Сокур, И.В. Савицкий***

*Херсонский областной онкологический диспансер
*Херсонский государственный университет
**Одесский национальный медицинский университет*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ EORTC QLQ-C30+BR23 В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ХОДЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ МАСТЭКТОМИИ

Проведена оценка качества жизни онкологических больных с использованием шкалы EORTC QLQ-C30+BR23. Обследовано 40 женщин после мастэктомии на 7-й и 21-й день. Полученные данные обработаны методами непараметрической статистики с оценкой достоверности по критерию Вилкоксона. Установлено, что применение всего комплекса шкал EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23 всесторонне характеризует качество жизни пациенток. За короткий временной интервал с 7-го по 21-й день после мастэктомии выявляется отрицательная динамика качества жизни, что требует эффективного реабилитационного воздействия.

Ключевые слова: онкобольные, мастэктомия, качество жизни.

С 70-х годов прошлого века в зарубежных клинических исследованиях наряду с традиционными клиническими критериями (выживаемость, непосредственный эффект лечения, количество рецидивов) стали использоваться показатели «Качества жизни» [1], и с 90-х годов в клиниках стран Европы под качеством жизни понимают интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования пациента [2].

На сегодня основным средством определения качества жизни онкологического пациента стали стандартизированные опросники – анкеты [3], имеющие общие и специальные, специфические для нозологии и локализации опухоли модули. Для европейцев, страдающих раком молочной железы, «качество жизни» чаще всего исследуется по анкетам EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionary – Core 30 of European Organization for Research and Treatment of Cancer) с модулем специфических к виду опухоли вопросов EORTC QLQ-BR23 (Quality of Life Questionary – Breast 23 of European Organization for Research and Treatment of Cancer). Анкеты EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23 содержат 53 вопроса и хорошо адаптированы к индивидуальностям пациентов, а получа-

емые из ответов оценки «качества жизни» сопоставимы [4], являются по значимости вторым после выживаемости критерием лечения (конференция Национального института рака США, 1990), доступны простой обработке [5], автоматизированному определению [6].

В Украине существует ряд работ, посвящённых оценке «качества жизни» с помощью анкет EORTC QLQ [7], в том числе исследования показателей пациенток с раком молочной железы после мастэктомии [8]. Повторное анкетирование качества жизни пациенток с раком молочной железы в наиболее общем виде позволяет оценить динамику состояния больных и может проводиться с минимальными интервалами – от нескольких недель [8, 9] даже до 7 дней [6], то есть именно в период стационарного относительно кратковременного («средний срок госпитализации составил 19 койкодней» по Ю.И. Штевниной с соавт. [10]) маммологического лечения после мастэктомии.

В Украине динамика показателей «качества жизни» в период именно стационарного лечения пациенток с раком молочной железы после мастэктомии изучена недостаточно.

Целью данного исследования было изучение на коротких временных интервалах динамики показателей «качества жизни» па-

© А.В. Макаров, В.С. Шпак, И.В. Сокур, И.В. Савицкий, 2014

циенток с раком молочной железы на этапе стационарного лечения после мастэктомии.

Материал и методы. Исследование проведено в маммологическом отделении Херсонского областного онкологического диспансера. Было обследовано 40 госпитализированных женщин в возрасте от 34 до 78 лет (средний возраст 60 лет) с клиническими I – III стадиями рака молочной железы на 7-й и 21-й день после радикальной мастэктомии в модификациях Маддена и Пейти, получающих комплексное или комбинированное противоопухолевое лечение. Пациентам выдавали опросники EORTC QLQ-C30 versia 3.0 и видоспецифический для маммологии модуль вопросов EORTC QLQ-BR23 versia 0.1, которые они заполняли самостоятельно на 7-й и 21-й день.

Для статистической обработки ответы пациенток группировали по шкалам опросников и подвергали процедуре линейной трансформации к диапазону от 0 до 100 [5]. Полученные значения по всем 23 шкалам функционирования и симптоматики (EORTC QLQ-C30 – 15 шкал и EORTC QLQ-BR23 – 8 шкал) обобщали методами непараметрической статистики с оценкой достоверности динамики качества жизни на двухнедельном интервале по критерию Вилкоксона и сопоставляли с имеющимися референтными значениями «качества жизни» других исследований.

Результаты. Полученные данные после группировки шкал и статистической обработки с определением медианы и процентилей показателей каждой шкалы представлены в таблице.

Для проверки статистической значимости различий показателей «качества жизни» пациенток на 7-й и 21-й день (зависимые выборки) использовали непараметрический аналог парного t-критерия Стьюдента – тест Вилкоксона.

Указанные в таблице показатели шкал «качества жизни» и их двухнедельная динамика (с 7-го по 21-й день после мастэктомии) для наглядности были представлены нами в виде радиальных диаграмм (рис. 1 и 2).

Обсуждение результатов. За двухнедельный период стационарного лечения после мастэктомии у пациенток статистически значимо уменьшились средние показатели физического функционирования PF (с 80 до

73,3; $p=0,014$) и ролевого функционирования RF (с 83,3 до 74,95; $p=0,011$). Это свидетельствует о заметном ухудшении физического и ролевого функционирования пациенток за время пребывания в маммологическом отделении после радикальной мастэктомии и согласуется с данными подобных исследований «качества жизни» на стационарном этапе лечения рака молочной железы [10].

Общий статус здоровья заметно повысился (с 45,8 до 54,15; $p=0,0008$), что может говорить о психологической адаптации пациенток к критическому восприятию ими улучшенного прогноза рака молочной железы после проведенной жизненно необходимой радикальной мастэктомии.

Остальные показатели качества жизни пациенток за двухнедельный период на стационарном этапе лечения после радикальной мастэктомии достоверно не изменились, при этом обращают на себя внимание низкие значения показателей (наглядно на рис. 1) по сравнению с данными литературы [7, 9, 10], что свидетельствует о низком качестве жизни прооперированных пациенток. В частности, среди функциональных шкал EORTC QLQ-C30 самый низкий показатель у эмоциональной функции (медиана 70,8).

Из симптомов больше всего пациентов беспокоят финансовые трудности (медиана 66,6), частые усталость, боль, одышка, нарушения сна (медианы 33,3), снижение аппетита (до медианы 33,3). Значительно нарастает симптоматика со стороны прооперированной молочной железы (медиана удваивается с 8,3 до 16,6), верхней конечности на стороне мастэктомии (медиана увеличивается в полтора раза, с 22,2 до 33,3), хотя показатели побочных эффектов лечения несколько снижаются (с 22,2 до 19,4).

В итоге позитивная динамика по двум шкалам (общий статус здоровья и побочные эффекты) и отрицательная динамика по пяти шкалам (физическая функция, ролевая функция, ухудшение аппетита, нарастание симптомов со стороны прооперированной молочной железы и соответствующей верхней конечности) согласуются с упоминаемой в работе [10] «преобладающей отрицательной динамикой, полученной после повторного опроса по большинству шкал» у пациенток после радикальной мастэктомии на этапе стационарного лечения.

Медианы и 25-я и 75-я процентиля всех шкал опросников качества жизни EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23 на 7-й и 21-й день стационарного лечения пациенток с раком молочной железы после радикальной мастэктомии

Названия шкал		Медиана и процентиля (25-я; 75-я)	
		7-й день	21-й день
Общий статус здоровья* QL		45,8 (33,3 66,6)	54,15 (50,0 66,6)
Функциональные	Физическая функция* PF	80,0 (66,6 86,6)	73,3 (63,3 86,6)
	Ролевая функция* RF	83,3 (66,6 100)	74,95 (66,6 100)
	Эмоциональная функция EF	70,8 (54,1 83,3)	70,8 (54,1 91,6)
	Когнитивная функция CF	83,3 (66,6 100)	83,3 (66,6 100)
	Социальная функция SF	83,3 (66,6 100)	83,3 (66,6 100)
	Восприятие внешнего вида BRBI	66,6 (33,3 83,3)	66,6 (33,3 87,4)
	Сексуальная функция BRSEF	0 (0 24,9)	0 (0 16,6)
	Удовлетворённость сексом BRSEE	0 (0 16,6)	0 (0 0)
	Восприятие будущего BRFU	33,3 (0 66,6)	33,3 (33,3 66,6)
	Симптоматические	Усталость FA	33,3 (22,2 44,4)
Тошнота/рвота NV		0 (0 16,6)	0 (0 33,3)
Боль PA		33,3 (0 33,3)	33,3 (0 50,0)
Одышка DY		33,3 (0 33,3)	33,3 (0 33,3)
Нарушение сна SL		33,3 (0 66,6)	33,3 (33,3 33,3)
Снижение аппетита AP		0 (0 33,3)	33,3 (0 33,3)
Запор CO		0 (0 33,3)	0 (0 33,3)
Понос DI		0 (0 33,3)	0 (0 33,3)
Финансовые трудности FI		66,6 (33,3 66,6)	66,6 (33,3 66,6)
Побочные эффекты лечения BRST		22,2 (11,1 33,3)	19,4 (11,1 33,3)
Симптомы молочной железы BRBS		8,3 (0 29,1)	16,6 (0 33,3)
Симптомы верхней конечности BRAS		22,2 (11,1 44,4)	33,3 (11,1 55,5)
Восприятие утраты волос BRHL		0 (0 58,3)	0 (0 66,6)

* $p \leq 0,05$.

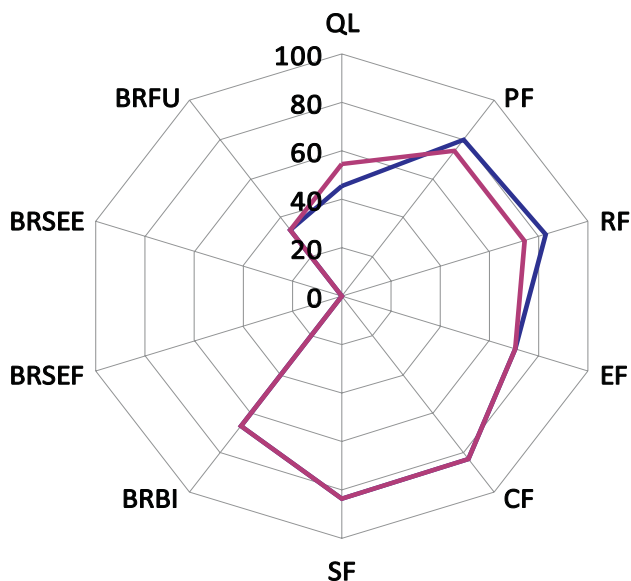


Рис. 1. Медианы параметров качества жизни (функциональные шкалы) на 7-й (—) и 21-й (—) день после мастэктомии

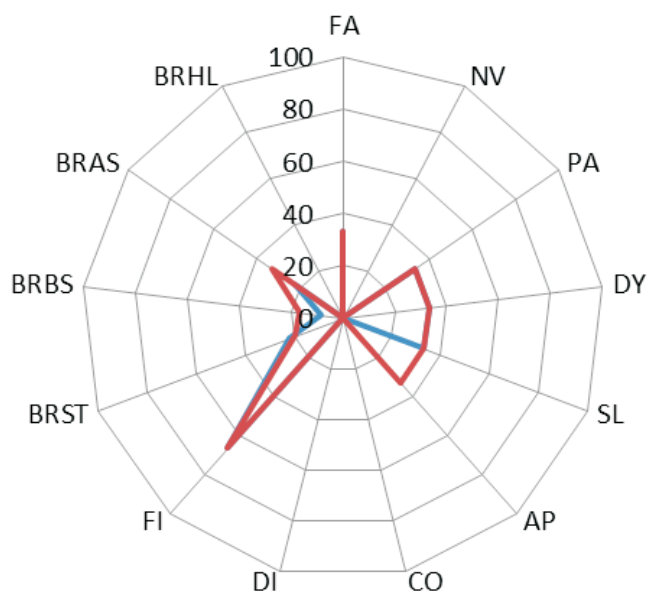


Рис. 2. Медианы параметров выраженности проблем и симптомов (симптоматические шкалы) 7-й (—) и 21-й (—) день после мастэктомии

Выводы

Применение всего комплекса шкал EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23 всесторонне характеризует качество жизни пациенток, перенесших радикальную мастэктомию по поводу рака молочной железы и находящихся на стационарном этапе лечения. При изучении показателей качества жизни пациенток, страдающих раком молочной железы и находящихся на стационарном лечении после радикальной мастэктомии, даже за короткий вре-

менной интервал с 7-го по 21-й день после мастэктомии выявляется в целом отрицательная динамика качества жизни, что требует эффективного реабилитационного воздействия, которое и будет рассмотрено в наших дальнейших исследованиях.

Перспективность исследования связана с информативностью оценки качества жизни больных, определением их лечения, реабилитации, что способствует реализации основополагающего принципа медицины: лечить больного, а не болезнь.

Список литературы

1. Золоев Г.К. Исследование качества жизни в клинической практике / Г.К. Золоев, Е.М. Васильченко // Медицина в Кузбассе. – 2004. – № 1. – С. 41–43.
2. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality-of-life assessment in oncology / N.K. Aaronson, A. Cull, S. Kaasa [et al.] // INT J. Ment. Health. – 1994. – Vol. 23. – P. 75–96.
3. Смикодуб О.І. Проблеми якості життя хворих онкологічного профілю та сучасні можливості їх вирішення / О.І.Смикодуб, Л.В. Радзівська. // Онкологія. – 2001. – Т. 3, № 2–3. – С. 220–226.
4. Development of computerised adaptive testing (CAT) for the EORTC QLQ-C30 dimensions – General approach and initial results for physical functioning / M.A. Petersen, M. Groenvold, N.K. Aaronson [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2010 May. – Vol. 46, Issue 8. – P. 1352–1358.
5. Авдеенко М.В. Комбинированное и лучевое лечение злокачественных новообразований околоушной слюнной железы с применением различных видов ионизирующего излучения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Авдеенко. – Томск, 2008. – 26 с.
6. Штевнина Ю.И. Автоматизированная оценка качества жизни онкологических больных в ходе стационарного лечения и на постгоспитальном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.И. Штевнина. – М., 2012. – 18 с.
7. Крючина Є.А. Показники якості життя згідно з анкетною EORTC QLQ-C30 (Version 3) у загальній популяції України / Є.А. Крючина, О.В. Кустрь, К.О. Ліходей // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2009. – № 1. – С. 128.
8. Одинець Т.Є. Вплив гідрокінезотерапії на якість життя жінок 55–65 років після радикальної мастектомії / Т.Є. Одинець // Фізична активність, здоров'я і спорт. – 2011. – № 1 (3). – С. 64–69.
9. Quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and concurrent therapy with a mistletoe extract / J. Eisenbraun, R. Scheer, M. Kroz [et al.] // Phytomedicine. – 2011. – Vol. 18, № 2–3. – P. 151–157.
10. Штевнина Ю.И. Автоматизированная оценка качества жизни больных со злокачественными и доброкачественными заболеваниями молочной железы / Ю.И. Штевнина, С.Л. Швырёв, М.В. Петрова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России (электронный журнал). – 2011. – № 11. Режим доступа: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v11/papers/shtevn_v11.htm

О.В. Макаров, В.С. Шпак, І.В. Сокур, І.В. Савицький

ВИКОРИСТАННЯ EORTC QLQ C30+ BR23 В ОЦІНЦІ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В ПРОЦЕСІ СТАЦІОНАРНОГО ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯ МАСТЕКТОМІЇ

Проведено оцінку якості життя онкологічних хворих з використанням шкали EORTC QLQ-C30+BR23. Обстежено 40 жінок після мастектомії на 7-й і 21-й день. Отримані дані оброблені методами непараметричної статистики з оцінкою достовірності за критерієм Вілкоксона. Встановлено, що застосування усього комплексу шкал EORTC QLQ-C30 і EORTC QLQ-BR23 всебічно характеризує якість життя пацієнток. За короткий часовий інтервал з 7-го по 21-й день після мастектомії виявляється негативна динаміка якості життя, що вимагає ефективного реабілітаційного впливу.

Ключові слова: онкохворі, мастектомія, якість життя.

A.V. Makarov, V.S. Shpak, I.V. Sokur, I.V. Savitskiy

USE OF EORTC QLQ C30+BR23 IN ESTIMATION OF QUALITY LIFE ONCOLOGIC PATIENTS DURING STATIONARY TREATMENT AFTER MAMMECTOMY

The estimation of quality life of oncologic patients is conducted with the use of scale of EORTC QLQ-C30+BR23. 40 women are inspected after a mammectomy on a 7th and 21th day. Findings are treated the methods of non-parametric statistics with the estimation of authenticity on the criterion of Wilkoxson. It is set that application of all complex of scales of EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 characterizes quality of life of patients comprehensively. For a short temporal interval from 7th for a 21th day the subzero comes to light after a mammectomy the subzero dynamics of quality of life comes to light, that requires effective rehabilitation influence.

Key words: oncopatients, mammectomy, quality of life.

Поступила 07.02.14

ХІРУРГІЯ

УДК 617.527:616.716.4]-0.89.84-089.168-035-092.6

*А.В. Копчак**Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ***ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СПОСОБІВ ОСТЕОСИНТЕЗУ
ПРИ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ НА ДІЛЯНЦІ ПІДБОРІДДЯ
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Проведено порівняльну оцінку різних способів фіксації уламків нижньої щелепи при переломах у ділянці підборіддя, що базувалася на результатах імітаційного комп'ютерного моделювання і вивченні клінічної ефективності 56 операцій остеосинтезу. Модельний експеримент було проведено на тривимірній кінцево-елементній моделі з відтвореним переломом симфізу нижньої щелепи, що був закріплений з використанням різних технік фіксації. Встановлено, що фіксація перелому однією пластиною не забезпечувала необхідної жорсткості і надійності системи за будь-яких варіантів її розташування. Фіксація двома пластинами або фіксатором у формі прямокутної рамки була достатньою для адекватного сприйняття і перерозподілу навантажень, що відповідали переживуванню м'якої їжі. Застосування однієї пластини доцільно при біомеханічно-сприятливих лінійних переломах нижньої щелепи лише в поєднанні з її шинуванням. При косих переломах і окремих типах уламкових переломів в умовах раннього функціонального навантаження найкращі результати забезпечувало встановлення двох мініпластин, а при багатоуламкових переломах і переломах з дефектом кістки виникала необхідність встановлення пластини збільшеної жорсткості на ділянці нижнього краю щелепи і додаткових фіксаторів у зоні альвеолярного відростка. Важливим чинником, що впливав на ефективність остеосинтезу, була міжфрагментарна компресія, яка збільшувала стабільність системи та в окремих випадках дозволяла зменшити кількість і розміри елементів фіксації.

Ключові слова: *нижня щелепа, підборіддя, остеосинтез, внутрішня фіксація, комп'ютерне моделювання.*

Ділянка підборіддя, розташована посередині тіла нижньої щелепи (від 33 до 43 зуба), характеризується рядом анатомічних особливостей, що сформувалися в процесі еволюції та відрізняють нижню щелепу людини від щелеп тварин. Виникнення підборіддя в процесі філогенезу пов'язують із розвитком апарату мови, редуцією альвеолярного паростка та активністю м'язів. При змиканні зубів і відкушуванні їжі ділянка підборіддя зазнає менших навантажень порівняно із контрфорсами нижньої щелепи, утім, її напружено-деформований стан є дуже складним: за наявності всіх видів деформацій тут домінують кручення і зсуви в різних площинах. Вид напружено-деформованого стану в різних фазах жувального циклу та при

різних варіантах змикання зубів суттєво різниться, що визначає менший ступінь механічної анізотропії, притаманний кістковій тканині підборіддя, порівняно із іншими ділянками нижньої щелепи [1, 2].

Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, переломи підборіддя становлять 17–25 % усіх переломів нижньої щелепи. Вони частіше виникають внаслідок прямої дії травмуючого агента і нерідко поєднуються з переломами на ділянці кута, виросткового відростка тощо [3–5]. На відміну від переломів інших локалізацій операційний доступ (переважно внутрішньоротовий), візуалізація кісткових структур, проведення репозиції та встановлення фіксатора при переломах підборіддя є технічно простішим. Водночас

© А.В. Копчак, 2014

надійне закріплення уламків залишається проблематичним навіть при застосуванні сучасних методів внутрішньої фіксації [2, 5, 6].

Для лікування переломів підборіддя до 80-х рр. минулого століття застосовували переважно шинування щелеп із міжщелепною фіксацією на період від 3 до 6 тижнів або встановлювали позаротові апарати [2, 3]. Втім за останні 3 десятиліття в лікуванні даного виду травми значного поширення набули методи відкритої репозиції та функціонально-стабільної внутрішньої фіксації (переважно із застосуванням титанових пластин), що дозволяли покращити найближчі та віддалені результати лікування хворих, а також суттєво зменшити його тривалість [4, 6, 7].

Використання жорстких компресійних і реконструктивних пластин з бікортикальною фіксацією, які встановлювали на ділянці нижнього краю нижньої щелепи для лікування її травматичних ушкоджень, було запропоновано Spiessel і Schroll в 1972 р. Недоліки цього підходу полягали в необхідності застосування травматичного позаротового доступу, недостатньому урахуванні природної кривизни та умов навантаження нижньої щелепи, внаслідок чого виникали розходження уламків у ділянці її верхнього краю та внутрішньої поверхні, що супроводжувалися порушеннями прикусу різного ступеня вираженості [2, 8].

Принципово інша концепція остеосинтезу нижньої щелепи була запропонована Michelet et Lodde, а потім обґрунтована та розвинена в роботах М. Champy і вчених страсбурзької групи (SORG) [7, 9]. Вона передбачала застосування мініпластин товщиною до 1 мм з монокортикальною фіксацією без будь-якої міжфрагментарної компресії. На ділянці підборіддя, за даними М. Champy, для компенсації тангенціальних напружень (ротації, зсуви) необхідно застосовувати дві мініпластини, одну з яких розташовують безпосередньо під верхівками коренів зубів, іншу – на ділянці нижнього краю щелепи. Таке розташування пластин, на думку М. Champy, дозволяло повністю відмовитися від міжщелепної фіксації, однак досвід, накопичений за минулі десятиліття, засвідчив, що застосування моночи двощелепного шинування в післяопераційному періоді є доцільним у значній кількості прооперованих хворих [7]. В роботі Н. Saluja [6] було показано, що шинування нижньої щелепи в післяопераційному періоді дозволяє відмовитися від застосування однієї з двох накісткових пластин, а саме верхньої,

розташованої безпосередньо під коренями зубів, що зменшує ризик їх травмування під час встановлення фіксуючих шурупів [6].

На сьогодні для лікування переломів підборіддя застосовують також х-подібні пластини, стягуючі гвинти (lag screw), 3-D пластини (сітчасті пластини прямокутної форми, більш стійкі до зсувів і ротаційних деформацій) [4, 7, 10]. Кожен з цих методів характеризується певними перевагами і недоліками, які окреслюють границі їх застосування. Визначення оптимального типу фіксатора при різних типах переломів підборіддя при цьому потребує проведення порівняльного аналізу і ґрунтовної біомеханічної оцінки існуючих способів фіксації.

Мета дослідження – провести порівняльну оцінку різних способів остеосинтезу нижньої щелепи на ділянці підборіддя, використовуючи методи імітаційного комп'ютерного моделювання, й вивчити їхню клінічну ефективність.

Матеріал і методи. Для вивчення біомеханічної поведінки систем «фіксатор–кістка» та проведення порівняльної оцінки різних систем фіксації було створено віртуальну тривимірну кінцево-елементну модель нижньої щелепи із переломом на ділянці підборіддя. Побудову моделі здійснювали за даними томографічного дослідження кісток лицьового черепа пацієнта Л., 29 років, з нормально сформованою, неушкодженою нижньою щелепою. Модель будували за ключовими точками, координати яких було перенесено в програмне середовище ANSYS 5.7. Ці точки було з'єднано лініями, за якими побудовано криволінійні площини і об'єми, що відповідали губчастому і кортикальному шару кістки. Зуби і пародонт в моделі не відтворювали.

Досліджували різні варіанти фіксації уламків із застосуванням титанових мініпластин. В якості прототипу було обрано пластини і фіксуючі шурупи системи KLS Martin (2,0 mm mini system), що широко застосовують в клінічній практиці. Для описання контактної задачі на ділянці щілини перелому в моделі було відтворено умови, в яких контакт кінців уламків при деформуванні не виникав (фіксація з діастазом). У цій ситуації, що є несприятливою з біомеханічної точки зору, поведінка системи визначалася головним чином характеристиками фіксатора. В моделях відтворювали такі способи фіксації уламків: 1) прямою мініпластиною з чотирма

отворами, розташованою вздовж нижнього краю нижньої щелепи; 2) прямою мініпластиною з чотирма отворами, фіксованою біля основи альвеолярного паростка нижньої щелепи; 3) двома мініпластинами, розташованими монопланарно на зовнішній поверхні нижньої щелепи, 4) фіксатором у формі прямокутної рамки з вісьмома отворами.

В усіх моделях було відтворено умови передньої оклюзії з силою прикусу 100 Н (пережовування м'якої їжі), яку прикладали симетрично по обидва боки від щілини перелому та асиметрично з одного боку від щілини перелому. При відтворенні умов функціонального навантаження активними вважали лише м'язи, що підіймають нижню щелепу. Напрямок їх дії та співвідношення сили скорочення задавали, враховуючи просторову орієнтацію м'язів і площу їхнього поперечного перетину, визначену за даними КТ [1].

Механічні властивості кортикального і губчастого шару задавали в межах експериментально визначеного фізіологічного діапазону пружних фізико-механічних властивостей кісткової тканини нижньої щелепи [2]. Механічні властивості елементів фіксації, виготовлених з титану марки ASTM F 67, DIN 17 850, задавали за даними відповідних стандартів [11]. Для формування об'ємної твердотільної сітки було обрано 10-вузловий тетраедричний елемент з квадратичною апроксимацією функцій SOLID 187. Після тестування моделі та перевірки кінцево-елементної сітки на наявність дефектів проводили розрахунок напружено-деформованого стану щелепи. Оцінювали розподіл головних напружень, еквівалентних напружень за Мізесом, а також компонент тензора напружень (нормальних і дотичних), що діють в різних площинах і на поверхні щелепи. Крім того, визначали величину деформацій і лінійних переміщень вузлів моделі [1, 12]. Розрахунки за основними досліджуваними параметрами порівнювали з параметрами контрольної моделі інтактної нижньої щелепи.

Клінічні дослідження базувались на вивченні найближчих і віддалених результатів 56 хірургічних втручань, виконаних у 54 хворих з переломами нижньої щелепи, локалізованими на ділянці підборіддя. Ізольовані переломи були у 26 % хворих; подвійні та потрійні переломи, що поєднувались із переломами гілки, тіла та кута нижньої щелепи з протилежного боку, – у 74 % хворих, причому в 61 % випадків остеосинтез

підборіддя поєднувався із остеосинтезом нижньої щелепи на інших ділянках. Біомеханічно-сприятливі лінійні переломи, що проходили перпендикулярно вісі щелепи, було виявлено у 35,7 % хворих, в інших випадках відзначали косі переломи (34 %), уламкові (16 %) та переломи з дефектом кістки (14,3 %), які вважали біомеханічно-несприятливими.

Для фіксації уламків у 37,5 % випадків використовували одну титанову мініпластину лінійної форми, розташовану нижче верхівок коренів зубів або в ділянці нижнього краю щелепи (рис. 1, а). У 32 % хворих для фіксації уламків було застосовано дві пластини або комбінацію накісткової мініпластини і дротяного шва кістки (рис. 1, б, в). Сітчасті фіксатори або фіксатори у формі прямокутної рамки було застосовано у 14 % випадків, х-подібні пластини – у 5 % (рис. 1, г), реконструктивні пластини (або пластини підвищеної жорсткості) в поєднанні з мініпластинами або дротяним швом кістки – в 5 % (лише при уламкових переломах і переломах з дефектом кістки), крім того, у 7 % хворих з наявними травматичними дефектами кісткової тканини було застосовано методики заміщення дефекту кістковим ауто-трансплантатом на живлячій м'язовій ніжці або ауто-трансплантатами з віддалених анатомічних ділянок.

У всіх хворих за результатами клінічного дослідження й контрольної рентгенографії було вивчено найближчі та віддалені результати лікування. Враховували частоту ускладнень, що виникали під час операції та в післяопераційному періоді. Іншим критерієм, що застосовували для оцінки ефективності проведених хірургічних втручань, була точність відновлення анатомічної форми і надійність закріплення уламків, яку виражали в балах згідно з розробленою нами оціночною шкалою, де 5 балів – анатомічно точне співставлення уламків без виникнення будь-яких вторинних зміщень у післяопераційному періоді; 4 бали – співставлення уламків із зміщенням, що не перевищувало 2 мм; 3 бали – наявність залишкового зміщення, більшого за 2 мм, при збереженні множинного контакту жувальних поверхонь зубів; 2 бали – неточне співставлення уламків або вторинні зміщення, що супроводжувалось змінами прикусу, вивихом чи підвивихом голівки скронево-нижньощелепного суглоба, 1 бал – дезінтеграція і руйнування системи «фіксатор – кістка» в післяопераційному періоді з наступним зміщенням уламків у вихідне положення.

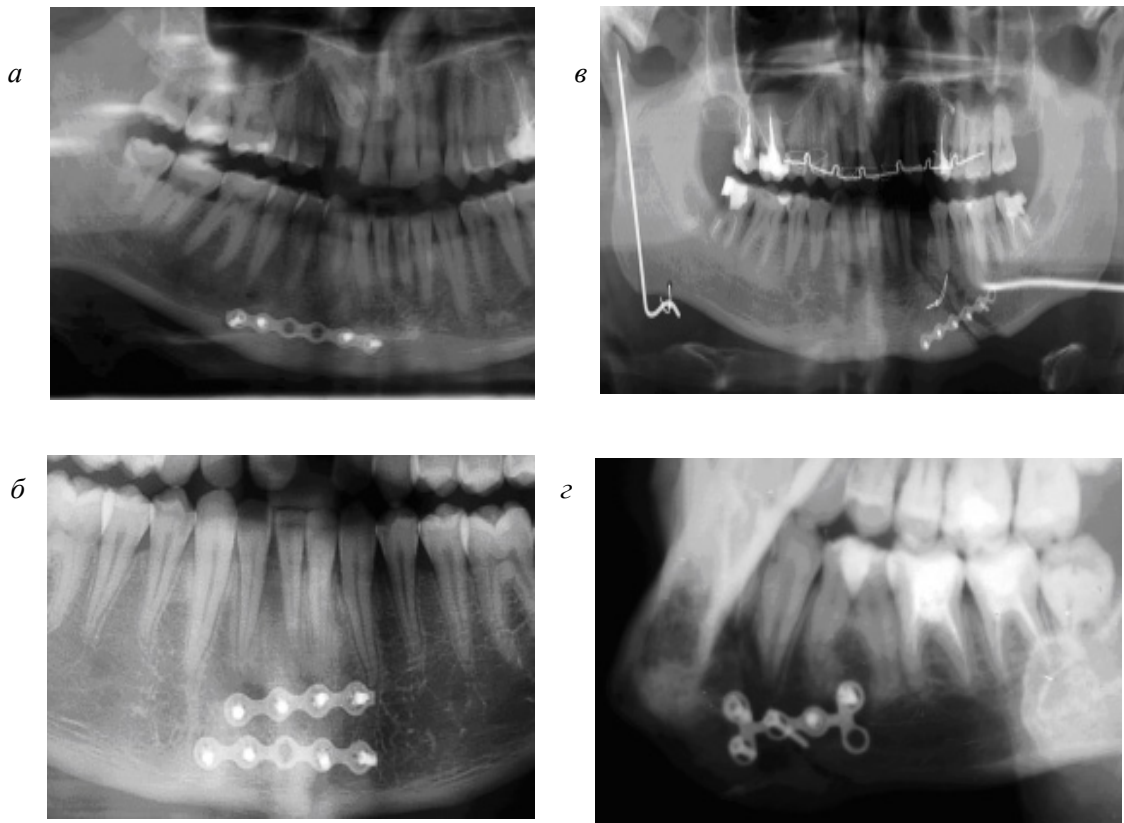


Рис. 1. Остеосинтез нижньої щелепи на ділянці підборіддя із використанням однієї мініпластини лінійної форми (а), двох мініпластин (б), комбінації мініпластини і дротяного шва кістки (в) та х-подібної пластини (з)

Результати та їх обговорення. Згідно з результатами модельних розрахунків, за умови симетричного навантаження нижньої щелепи в зоні її серединного перелому домінували деформації крутіння і згину у фронтальній площині, виникало розходження уламків на ділянці нижнього краю та його зміщення назовні. На ділянці верхнього краю уламки зближувались і зміщувались досередини (рис. 2). В елементах фіксації та в кістковій тканині навколо них відбувалася концентрація напружень (до 20–45 МПа), втім їх абсолютна величина в умовах пережовування м'якої їжі не перевищувала гранично допустимих значень для кортикальної кістки, визначених експериментально на рівні від 55 МПа (кістка із вираженими посттравматичними змінами) до 100 МПа (інтактна кортикальна кістка) [1, 11]. При асиметричному навантаженні розподіл напружень і деформацій ставав менш рівномірним, їхня величина у фіксаторі та в кістковій тканині на стороні жування збільшувалась, змінювався вид НДС щелепи – величина зсуву уламків

В умовах симетричного навантаження незалежно від застосованого способу фіксації

максимальне розходження уламків відмічали на ділянці нижнього краю нижньої щелепи з її внутрішнього боку. Воно було найбільшим при встановленні однієї пластини, розташованої біля основи альвеолярного паростка. При зміщенні пластини в зону нижнього краю щелепи система виявляла більшу здатність протидіяти цьому типу деформації. Однак при зміні умов навантаження (асиметричне прикладання сили з одного боку від щілини перелому) її застосування було пов'язано із значним зміщенням уламків на ділянці верхнього краю нижньої щелепи, що супроводжувалося порушенням прикусу, а напруження навколо найближчого до щілини перелому шурупа зростало до 67 МПа. Тому в умовах циклічного жувального навантаження із постійною зміною виду напружено-деформованого стану на ділянці підборіддя фіксація однією пластиною виявлялася недоцільною незалежно від того, де вона розташовувалася. Найбільша стабільність і міцність системи забезпечувалась двома пластинами, втім за умови асиметричного навантаження і відсутності міжфрагментарного контакту її величина була достатньою лише для пережовування

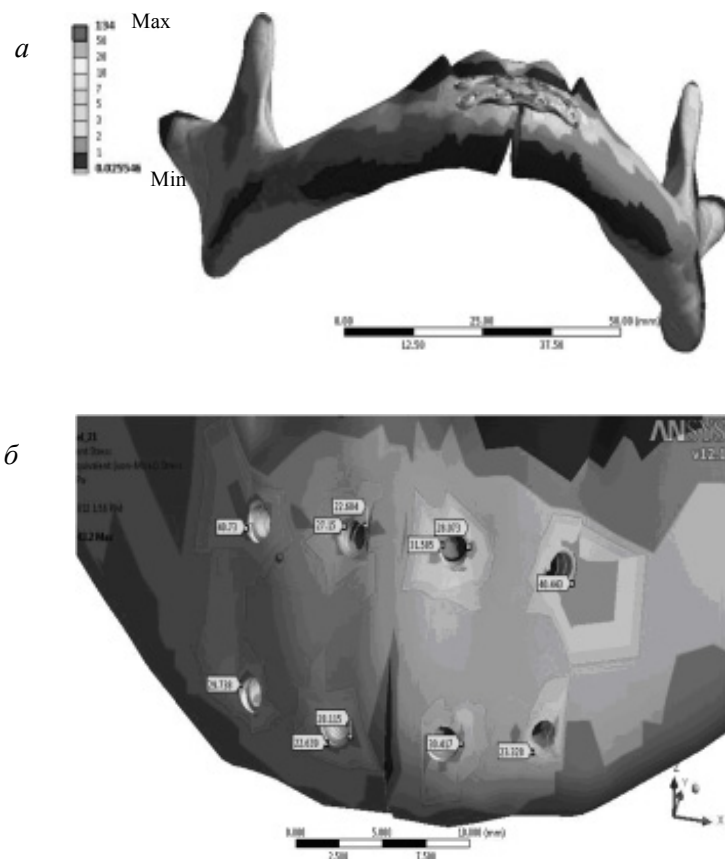


Рис. 2. Розподіл еквівалентних напружень за Мізесом у системі «фіксатор – кістка» при остеосинтезі підборіддя двома пластинами в умовах симетричного жувального навантаження (сила прикусу 100 Н):

a – загальний вигляд (деформація системи масштабно збільшена в 17 разів);
б – напруження в кістковій тканині нижньої щелепи. Пластини і шурупи не показані

м'якої їжі. Застосування пластины у формі прямокутної рамки у відтворених умовах навантаження майже не поступалося фіксації двома пластинами за всіма основними контрольованими параметрами.

Клінічні дослідження ефективності остеосинтезу на ділянці підборіддя засвідчили, що точність співставлення уламків у більшості випадків була задовільною і в середньому становила $(4,0 \pm 0,9)$ бала. Результати в 3 і менше балів відзначали у 23 % постраждалих. Неточне співставлення уламків у цих випадках супроводжувалося порушеннями прикусу і зміною форми підборіддя, що негативно позначалося на зовнішності хворого і суттєво впливало на якість життя, навіть за відсутності виразних функціональних порушень.

При біомеханічно-сприятливих лінійних переломах найближчі результати лікування були найкращими: точність співставлення уламків у середньому складала $(4,37 \pm 0,70)$ бала, при косих переломах вона знижувалась – до $(4,1 \pm 0,7)$ бала, при уламкових переломах до $(4,0 \pm 0,9)$ бала, а при переломах

з дефектом кістки – до $(3,1 \pm 1,0)$ бала. Незадовільні результати лікування частіше виникали при подвійних і потрійних переломах нижньої щелепи, де інтегральний результат операції залежав від точності співставлення уламків на всіх анатомічних ділянках. При фіксації перелому на ділянці гілки чи кута нижньої щелепи в неправильному положенні точно репонувати перелом підборіддя було складно або неможливо.

Середня тривалість хірургічних втручань серед досліджених хворих склала (53 ± 18) хв. Вибір способу фіксації в конкретній клінічній ситуації залежав переважно від типу перелому, хоча і зазнавав певного впливу низки суб'єктивних чинників. Уламки фіксували однією титановою мініпластиною лінійної форми лише при біомеханічно-сприятливих лінійних переломах, що проходили перпендикулярно вісі нижньої щелепи, та косих переломах. У 70 % хворих цієї групи додатково застосовували моно- чи двощелепне шинування для компенсації ротаційних моментів. Такий підхід демонстрував добрі

результати – в середньому (4,2±0,7) бала. Результати в 3 і менше балів виникали лише за наявності несприятливих косих переломів.

Ефективність фіксації з використанням двох пластин (рис. 3, а) в середньому склала (4,1±0,87) бала. Зважаючи на те, що 60 % випадків у цій серії становили біомеханічно-несприятливі переломи (косі, уламкові та з дефектом), цей показник вважали прийнятним. Незадовільні результати лікування (менше 3 балів) при застосуванні даної методики спостерігали при важких багатоуламкових переломах, їх причиною була недостатня жорсткість мініпластин і неможливість точно репонувати й зафіксувати численні дрібні уламки, особливо з внутрішнього боку щелепи або на ділянці її нижнього краю.

Єдиним способом остеосинтезу, що забезпечував задовільні результати лікування багатоуламкових переломів підборіддя та переломів з дефектом кістки, було встановлення жорстких реконструктивних пластин в поєднанні із мініпластинами чи дротяним швом кістки. В цих випадках система фіксації дозволяла утримати уламки в заданому положенні, а інтегральний результат операції визначався точністю їхньої репозиції та ефективністю профілактики гнійно-запальних ускладнень в післяопераційному періоді.

Застосування х-подібних пластин продемонструвало їхню меншу ефективність порівняно з традиційними пластинами (в середньому 3,75 бала), пов'язану із недостатньою жорсткістю на кручення і зсув, що дозволяло рекомендувати їх лише в якості додаткового фіксатора при багатоуламкових переломах підборіддя.

Застосування сітчастих фіксаторів і пластин у формі прямокутної рамки (рис. 3, б)

характеризувалось низькою ефективністю та не відповідало теоретичним очікуванням, оснований на результатах модельних експериментів, найближчі результати операцій становили в середньому (3,25±1,4) бала. Це пояснювалось високою інвазивністю і технічною складністю цього способу фіксації та значною кількістю помилок, яких припустились хірурги при його застосуванні.

Для покращення локальних біомеханічних умов у 20 % хворих перед фіксацією уламків пластиною застосовували міжфрагментарну компресію. Для цього використовували розроблений нами пристрій для дозованої компресії [13]. Ефективність остеосинтезу в цих випадках була вірогідно вищою, ніж за відсутності міжфрагментарної компресії (у середньому 4,7 бала проти 3,9; $p < 0,05$).

У 4 пацієнтів (7 %) із переломами з дефектом кісткової тканини було застосовано методики заміщення дефекту кістковим ауто-трансплантатом на живлячій м'язовій ніжці або ауто-трансплантатами з віддалених анатомічних ділянок. При цьому локальні біомеханічні умови суттєво змінювалися, відновлювався контакт кісткових фрагментів, створювались умови до безпосереднього сприйняття навантаження кістковою тканиною уламків, що дозволяло ефективно використовувати фіксатори меншої жорсткості і менш інвазивні способи остеосинтезу.

Аналіз інфекційних гнійно-запальних ускладнень, що виникли під час операції, в ранньому та пізньому післяопераційному періоді засвідчив, що їх частота складала 17,5 % і вірогідно не залежала від застосованого способу фіксації. У переважній більшості випадків (90 %) інфікування зони перелому супроводжувалось розкитиванням і

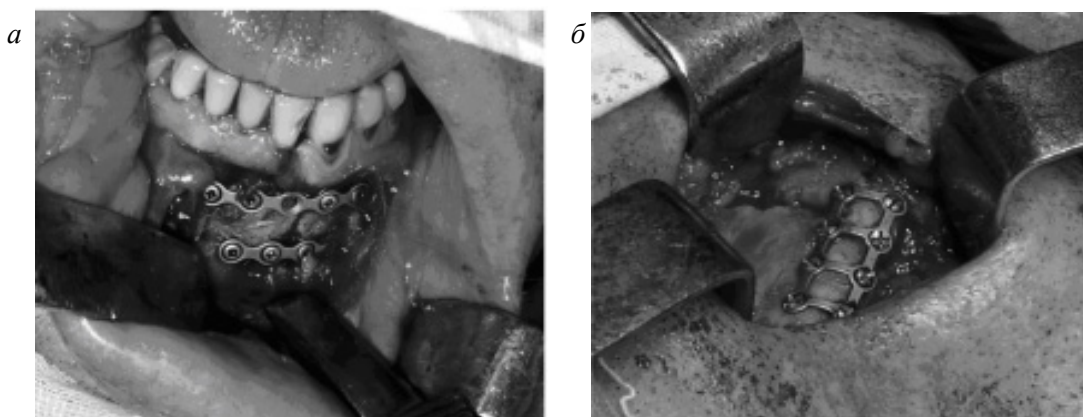


Рис. 3. Остеосинтез нижньої щелепи на ділянці підборіддя із застосуванням двох прямих накісткових мініпластин (а) і фіксаторів у формі прямокутної рамки (б)

випадінням шурупів, експозицією пластин, вторинними зміщеннями і потребою проведення реоперацій і видалення фіксаторів.

Висновки

Розглянуті способи остеосинтезу при переломах підборіддя мають свої показання і границі застосування та здебільшого не становлять альтернативи один одному. Застосування однієї пластини в поєднанні з шинуванням зубів нижньої щелепи є доцільним лише при її біомеханічно-сприятливих переломах. При косих переломах і окремих типах уламкових переломів, в умовах ран-

нього функціонального навантаження доцільно застосовувати 2 пластини, а при багатуламкових переломах і переломах з дефектом кістки необхідно встановлювати пластини збільшеної жорсткості на ділянці нижнього краю щелепи і додаткові фіксатори (прямі, х-подібні пластини та дротяні шви кістки) в зоні альвеолярного відростка. Важливим чинником, що впливає на ефективність остеосинтезу на ділянці підборіддя, є міжфрагментарна компресія, яка збільшує стабільність системи, а в окремих випадках дозволяє зменшити кількість і розміри елементів фіксації.

Список літератури

1. *Маланчук В.О.* Імітаційне комп'ютерне моделювання в щелепно-лицевій хірургії / В.О. Маланчук, М.Г. Кришук, А.В.Копчак. – К.: ВД «Асканія», 2013. – 231 с.
2. Maxillofacial trauma and esthetic facial reconstruction / [ed. by P.W. Booth, B.L. Eppley, R. Schmelzeisen. – New York: Churchill Livingstone, 2003. – 662 p.
3. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: У 2 т. / В.О. Маланчук, І.П. Логвіненко, Т.О. Маланчук [та ін.]. – К: ЛОГОС, 2011. – Т. 2. – 606 с.
4. *Elis E.* Is lag screw fixation superior to plate fixation to treat fractures of the mandibular symphysis? / E. Elis // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 70 (4). – P. 875–882.
5. *Ellis E.* 3rd. Open reduction and internal fixation of combined angle and body/symphysis fractures of the mandible: how much fixation is enough? / E. Ellis 3rd // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2013. – Vol. 71. – P. 726–733.
6. *Saluja H.* A comparative evaluation of different treatment modalities for parasymphysis fractures: a pilot study / H. Saluja, Y. Kini, U. Mahindra [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 41. – № 8. – P. 906–911.
7. *Harle F.* Atlas of Craniomaxillofacial Osteosynthesis. Miniplates, Mucroplates, and Screws / F. Harle, M. Champy, B. Terry. – Stuttgart, New York: Thieme. – 1999. – 182 p.
8. *Zachariades N.* Complications of treatment of mandibular fractures with compression plates / N. Zachariades, I. Papademetriou // Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod. – 1995. – Vol. 79. – № 2. – P. 150–153.
9. *Champy M.* Etude des contraintes dans la mandibule fracture chez l'homme / M. Champy, J.P. Lodde // Rev. Stomatol. – 1977. – Vol. 78. – P. 545–551.
10. *Farmand M.* The 3-D plating system in maxillofacial surgery / M. Farmand // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1993. – Vol. 51. – P. 166–167.
11. *Маланчук В.О.* Зміна механічних властивостей кісткової тканини уламків нижньої щелепи при травматичному переломі / В.О. Маланчук, М.С. Шидловський, А.В. Копчак // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 6. – С. 44–48.
12. Finite element analysis / [Ed. by David Moratal]. – Rijeka, Croatia: Sciyo, 2010. – 698 p.
13. *Копчак А.В.* Експериментальне визначення оптимального зусилля міжфрагментарної компресії уламків при травматичних переломах / А.В. Копчак // Науковий вісник Ужгородського університету. – Сер. Медицина. – 2013. – Вип. 3 (48). – С. 151–155

А.В. Копчак

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПОСОБОВ ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ОБЛАСТИ ПОДБОРОДКА (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Проведена сравнительная оценка различных способов фиксации отломков нижней челюсти в области подбородка, основанная на результатах имитационного компьютерного моделирования и изучении клинической эффективности 56 операций остеосинтеза. Модельный эксперимент проведён на трёхмерной конечно-элементной модели с воспроизведённым переломом симфиза нижней челюсти, закреплённого с использованием различных техник фиксации. Установлено, что фиксация

перелома одной пластиной не обеспечивала необходимой жёсткости и надёжности системы при любых вариантах её расположения. Фиксация двумя пластинами или фиксатором в форме прямоугольной рамки была достаточна для адекватного восприятия и перераспределения нагрузок, соответствующих пережёвыванию мягкой пищи. Применение одной пластины целесообразно при биомеханически благоприятных линейных переломах нижней челюсти только в сочетании с её шинированием. При косых переломах и отдельных типах оскольчатых переломов в условиях ранней функциональной нагрузки лучшие результаты обеспечивала фиксация двумя минипластинами, а при многооскольчатых переломах и переломах с дефектом кости возникала необходимость установки пластин повышенной жёсткости в области нижнего края челюсти и дополнительных фиксаторов в зоне альвеолярного отростка. Важным фактором, влияющим на эффективность остеосинтеза, была межфрагментарная компрессия, которая увеличивала стабильность системы и в отдельных случаях позволяла уменьшить количество и размеры элементов фиксации.

Ключевые слова: нижняя челюсть, подбородок, остеосинтез, внутренняя фиксация, компьютерное моделирование

A.V. Korchak

COMPARATIVE ANALYSIS OF OSTEOSYNTHESIS TECHNIQUES USED FOR MANDIBULAR FRACTURES IN MENTAL AREA (CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)

A comparative evaluation of different fixation techniques used for mandibular fractures in mental area was performed on the base of computer modeling results and study of the clinical efficacy of 56 osteosynthesis. Simulation experiment was conducted on a three-dimensional finite element model with a fracture of the mandibular symphysis, fixed using different techniques of osteosynthesis. It was found that the fracture fixation with single plate did not provide the necessary rigidity and reliability independently on its location. Fixation with 2 plates in or 3-D plates was sufficient for adequate perception and redistribution of loads, matching soft foods chewing. The use of a single plate was appropriate only in biomechanically favorable linear fractures of the mandible and only in combination with its splinting. In oblique fractures and certain types of comminuted fractures in terms of early functional loading installation of 2 miniplates provided the best results, while in multiple comminuted fractures and fractures with the bone defect it was the need for increased rigidity of the plate at the lower border of the jaw bone and additional fixators in the area of the alveolar process. An important factor that influenced the effectiveness of osteosynthesis was interfragmentary compression, which increased the stability of the system and in some cases made it possible to reduce the number and size of fixation devices.

Key words: mandible, mental fractures, osteosynthesis, internal fixation, computer simulation.

Поступила 25.02.14

ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 616.72-002.77-089.843-031:611.013.85:611.438

М.О. Гулида, Е.В. Мирошниченко, Н.И. Берёзка*, Е.В. Горячий***КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Харьков***Харьковский национальный медицинский университет***ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Предложен новый способ лечения больных ревматоидным артритом. После выполнения оперативного вмешательства производится внутрисуставное введение экстракта плаценты. Применение экстракта плаценты после ортопедических вмешательств даёт длительный и стойкий клинический эффект, повышает эффективность лечения и улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, экстракт плаценты, клинический эффект.*

Консервативная терапия занимает ведущее место в лечении ревматоидного артрита.

Быстрый клинический эффект позволяет получить внутрисуставное введение различных лекарственных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов, но, как правило, он кратковременный и зачастую негативно влияет на метаболизм хрящевой и костной тканей [2]. Методом выбора является ортопедическое лечение поражённых суставов.

Новым и перспективным направлением современной медицины является трансплантация эмбриональных и фетальных клеток и тканей, с которой связывают перспективы лечения целого ряда врождённых и приобретённых патологий.

Тканевые препараты нормализуют метаболические процессы в организме, обладают антиоксидантными свойствами, являются универсальным иммунокорректором, что определяет их главную роль – повышать устойчивость организма к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов при различной патологии. Препараты тканевой терапии способствуют созданию в организме наиболее благоприятных условий для проявления его собственных защитных механизмов и компенсаторных возможностей, коррекции метаболических нарушений.

Многофакторное влияние трансплантированных клеток в организм реципиента определяет широкий перечень нозологических форм заболеваний, при которых может проводиться трансплантация, а разнообразие их свойств позволяет успешно использовать клеточную и тканевую трансплантацию для лечения многих заболеваний.

Успехи, достигнутые в последние годы в изучении иммунопатологии и механизмов развития воспаления при ревматоидных заболеваниях, создают реальные предпосылки для разработки более рациональных схем лечения больных ревматоидным артритом с привлечением современных препаратов и использованием эффективных, принципиально новых групп средств, которыми являются препараты фетоплацентарного комплекса [3–7].

Целью данного исследования было обоснование целесообразности биоимплантации фетальных тканей и клеток в комплексе ортопедических мероприятий лечения больных ревматоидным артритом.

Материал и методы. Экстракт плаценты и препарат Криотимус были предоставлены Институтом проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г. Харьков) Названные средства отвечали требованиям Европейской ассоциации тканевых банков и протокола «Еврокорд».

© М.О. Гулида, Е.В. Мирошниченко, Н.И. Берёзка, Е.В. Горячий, 2014

Эксперимент был выполнен на 90 половозрелых крысах, в ходе которого моделировался адьювантный артрит [8]. На 24-е сутки животные были разделены на три группы по 30 в каждой. Животным 1-й группы внутрисуставно вводили экстракт плаценты, крысам 2-й группы подкожно имплантировали криотимус, 3-й группы – внутрисуставно вводили экстракт плаценты и подкожно имплантировали криотимус. Десять животных со смоделированным адьювантным артритом были взяты в качестве контроля.

На 11, 17 и 24-е сутки после введения фетальных препаратов животных всех групп выводили из эксперимента путём передозировки гексенала с последующим забором синовиальной оболочки для электронно-микроскопического исследования.

В основу клинической части исследования положены результаты клинического наблюдения за 60 больными ревматоидным артритом с поражением коленных суставов, у которых патологический процесс соответствовал II стадии в 1-й и 2-й фазе. Больные были разделены на четыре группы, как это описано в исследовании [9].

Больные 1-й и 2-й групп получали базовую терапию согласно стандартам лечения ревматоидного артрита. У больных 3-й и 4-й групп после установления показаний выполняли субтотальную синовэктомию (I стадия) и субтотальную синовкапсулэктомию (II стадия 1-й и 2-й фазы).

Результаты. В 1-й группе экспериментальных животных, получавших базовую терапию, наблюдалась активация процессов внутриклеточной регенерации органелл синовиальных клеток и эндотелиоцитов кровеносных капилляров. Нарастание активности этих процессов зависело от сроков наблюдения. Так, на 11-е сутки в ультраструктуре синовиальных клеток оказывались как дистрофические, так и деструктивные изменения внутриклеточных мембран и органелл. Однако степень их выраженности существенно снизилась в группе животных с смоделированным ревматоидным артритом. Уменьшилось количество очагов деструкции ядерных мембран, внешних мембран, крипт митохондрий и мембран гранулярного эндоплазматического ретикула. Увеличилось количество рибосом и полисом. Эти изменения свидетельствуют о включении в процесс внутриклеточных механизмов репарации и регенерации.

До 17-х суток эксперимента в синовиальных клетках почти практически отсутствовали очаги деструкции внутриклеточных мембран. Сохранялись дистрофические изменения, которые структурно проявлялись в умеренном расширении цистерн гранулярного эндоплазматического ретикула, набухании митохондрий с просветлением матрикса. Немного увеличилось количество рибосом и полисом, что свидетельствовало о нарастании активности белково-синтетической функции синовиальных клеток.

На 24-е сутки после внутрисуставного введения экстракта плаценты в субмикроскопические организации синовиальных клеток происходили позитивные трансформации. Отсутствовали очаги деструкции мембран, исчезали вторичные лизосомы. В других клетках наблюдалась гиперплазия мембран гранулярной эндоплазматической сети, на них увеличилось число рибосом, цистерны сплющились. Синовиальные клетки приобретали типичное строение.

Аналогичная динамика ультраструктурных перестроек синовиальных клеток, эндотелиоцитов кровеносных капилляров и соединительнотканых элементов наблюдалась и во 2-й группе экспериментальных животных, которым выполняли синовэктомию (I стадия).

До 17-х суток деструкция органелл этих клеток практически отсутствует. Сохраняются лишь умеренно выраженные дистрофические изменения, в сущности они являются адаптационными, и степень их глубины лежит в пределах физиологической компенсации. К концу эксперимента восстанавливается типичная ультраструктура оболочки.

В 3-й группе экспериментальных животных реабилитация повреждённых ультраструктур клеток синовиальной оболочки наступала до 17-х суток эксперимента. До 11-х суток в синовиальных клетках наблюдалось резкое увеличение числа рибосом и полисом с одновременной гиперплазией мембран гранулярной эндоплазматической сети, что свидетельствует о повышении репаративной, секреторной и синтетической активности внутриклеточных структур.

На 17-е сутки синовиальные и эндотелиальные клетки имели типичное строение. В цитоплазме отростков эндотелиальных клеток содержалось множество микропиноцитозных пузырьков, что указывает на восстановление трансцеллюлярного транспорта веществ. Коллагеновые волокна собраны в

параллельно ориентированные пучки, окружающие синовиальные клетки.

Таким образом, электронно-микроскопическое исследование субмикроскопической организации синовиальной оболочки при ревматоидном артрите показало, что внутрисуставное введение экстракта плаценты с подкожной имплантацией криоконсервированного тимуса вызывают активацию внутриклеточных процессов, направленных на восстановление типичной ультраструктуры.

Исходя из результатов экспериментального исследования, через 3–5 недель после начала лечения больным 2-й группы внутрисуставно вводили экстракт плаценты (3 инъекции через 5–7 дней), больным 4-й группы после выполненных оперативных вмешательств (субтотальная синовэктомия и синовкапсулэктомия) через 10–12 суток внутрисуставно вводили экстракт плаценты (3 инъекции через 5–7 дней). Поскольку Криотимус в настоящее время не зарегистрирован Госфармцентром в качестве иммунобиологического препарата, то в клинических исследованиях он не использовался.

Результаты лечения больных ревматоидным артритом оценивали через 12 месяцев.

Хорошими считали результаты, при которых функция сустава и биомеханическая ось конечности полностью восстанавливались, больной мог самостоятельно двигаться, визуально и пальпаторно экссудация отсутствовала или была слабо выражена, при пальпации сустав был нечувствительным или определялась умеренная болезненность, боль отсутствовала или была незначительной при активных и пассивных движениях, определялось функциональное нарушение конечности (ФНК), равное 0, что составляло от 0 до 3 баллов.

К удовлетворительным относили результаты, при которых движения в суставе были несколько ограничены (в пределах 20–30 °), биомеханическая ось нижней конечности смещалась не более чем на 5–10 °, больной мог самостоятельно двигаться, визуально и пальпаторно определялась умеренная экссудация, при пальпации – умеренная болезненность, умеренная боль при активных и пассивных движениях, определялась ФНК-1 (4 – 6 баллов).

Неудовлетворительными считали результаты, при которых наблюдалось значительное нарушение функции нижней конечности, на-

личие порочной установки, при которой больной не мог пользоваться конечностью ни самостоятельно, ни при помощи костылей. Визуально и пальпаторно определялась значительная экссудация, при пальпации – резкая болезненность, определялась ФНК-2, что составляло от 6 до 9 баллов.

Наименьший процент хороших и удовлетворительных результатов получен у больных 1-й (контрольной) группы – 5 и 55 % соответственно. Почти одинаковое количество хороших и удовлетворительных результатов получено у больных 2-й и 3-й клинических групп – 54 и 38 % и 41 и 47 % соответственно.

Наилучшие результаты отмечены у больных 4-й группы, которым после курса базовой терапии выполняли субтотальную синовэктомия или синовкапсулэктомия и внутрисуставное введение экстракта плаценты – 80 % хороших и 20 % удовлетворительных.

Наибольший процент неудовлетворительных результатов получен у больных 1-й (контрольной) группы – 40 %. Значительно меньше неудовлетворительных результатов было у больных 2-й и 3-й групп – 8 и 12 % соответственно. У больных 4-й группы неудовлетворительных результатов не было.

Таким образом, предложенная лечебная тактика, которая включает комплекс консервативных мероприятий, оперативное вмешательство (субтотальную синовэктомия и синовкапсулэктомия) и последующее внутрисуставное введение экстракта плаценты, является эффективной и целесообразной у больных ревматоидным артритом, у которых патологические изменения в суставах соответствуют I стадии (синовит) и II стадии в 1-й фазе (экссудативно-пролиферативная).

Выводы

1. Биоимплантация фетальных тканей (экстракта плаценты и криоконсервированного тимуса) приводит к значительному торможению дистрофически-деструктивных изменений внутриклеточных структур и органелл синовиоцитов, способствует активации и организации синтетических, репаративных и процессов восстановления их субмикроскопической структуры начиная с ранних сроков наблюдения.

2. Совместное применение внутрисуставного введения экстракта плаценты и имплантации криоконсервированного тимуса

уменьшает сроки восстановления органелл и соединительной ткани синовиальной оболочки.

3. Биоимплантация фетальных препаратов (экстракта плаценты и криоконсервированного тимуса) целесообразна в комплексе ортопедических мероприятий при лечении больных ревматоидным артритом.

4. Внутрисуставное введение экстракта плаценты в комплексном лечении ревматоидного артрита позволяет улучшить его отдалённые результаты, достичь более стойкого и продолжительного клинического эффекта, предотвратить развитие порочных установок, контрактур и тугоподвижности в суставах, улучшить качество жизни больных.

Список литературы

1. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey / D. Aletaha, G. Eberl, V.P.K. Nell [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 1269–1275.
2. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение / В.Н. Павлова, Г.Г. Павлов, Н.А. Шостак, Л.И. Слуцкий – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 552 с.
3. *Гайко Г.В.* Сучасний стан проблеми трансплантації кісткової і хрящової тканини в травматології та ортопедії / Г.В. Гайко, А.Т. Бруско, М.В. Дмитренко // Трансплантологія. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 136–140.
4. Демчук М.П. Вплив лікування ембріональними клітинними суспензіями на динаміку вмісту натуральних дилерів в периферичній крові хворих на ревматоїдний артрит / М.П. Демчук, О.І. Смикодуб // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 210–212.
5. Использование эмбриональных клеток в лечении остеоартроза / В.А. Литовченко, А.А. Пенделя, В.Г. Власенко, М.О. Гулида // Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий : Матер. II Всерос. симпозиума с междунар. участием. – Самара, 2004. – С. 142–144.
6. Перспектива применения композиционных имплантатов, включающих эмбриональные костные ткани, в детской ортопедии / О.А. Малахов, Г.Т. Сухих, С.И. Белых [и др.] // Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий: Матер. II Всерос. симпозиума с междунар. участием. – Самара, 2004. – С. 90–91.
7. Стволовые клетки: Биология и потенциальное клиническое использование / Н.Я. Спивак, Г.Т. Сухих, В.В. Малайцев, И.М. Богданова // Трансплантологія. – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 6–14.
8. *Pearson C.M.* Studies of arthritis and other lesions induced in rats by the injection of micobacterial adjuvant / C.M. Pearson, F.D. Wood // Americ. J. Pharmacol. – 1963. – Vol. 42. – P. 73–95.
9. Литовченко В.А. Клиническая эффективность комплексного лечения больных ревматоидным артритом с применением экстракта плаценты / В.А. Литовченко, Н.И. Березка, М.О. Гулида, Е.В. Горячий // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 3 (60). – С. 144–149.

М.О. Гуліда, Є.В. Мірошніченко, Н.І. Берізка, Є.В. Гарячий ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТА ПЛАЦЕНТИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Запропоновано новий спосіб лікування хворих на ревматоїдний артрит. Після виконання оперативного втручання проводиться внутрішньосуглобове введення екстракту плаценти. Застосування екстракту плаценти після ортопедичних втручань дає тривалий і стійкий клінічний ефект, підвищує ефективність лікування та покращує якість життя хворих.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, екстракт плаценти, клінічний ефект.

М.О. Gulida, E.V. Miroshnichenko, M.I. Berezka, E.V. Garyachiy APPLICATION OF PLACENTA EXTRACT IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Proposed a new method of treatment of patients with rheumatoid arthritis. After surgery performed intra-articular injection of placenta extract. Application of placenta extract after orthopedic intervention gives long and persistent clinical effect, increases the treatment efficiency and improves the quality of life patients.

Key words: rheumatoid arthritis, placenta extract, clinical effect.

Поступила 07.03.14

УДК 616.72-018.3-007.233-089

*А.В. Літовченко, М.І. Березка, О.В. Мірошниченко, М.О. Гуліда**

Харківський національний медичний університет

**КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги і медицини катастроф», м. Харків*

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХОНДРОМАЛЯЦІЇ СУГЛОБОВОГО ХРЯЩА КОЛІННОГО СУГЛОБА

Запропонована артроскопічна хірургічна технологія лікування хворих з хондромаліцією суглобового хряща колінного суглоба. Проведена порівняльна оцінка клінічної ефективності артроскопічної тунелізації кістково-мозкової порожнини при хондромаліції 3-го та 4-го ступеня. Обґрунтована доцільність і розроблені показання до артроскопічної тунелізації кістково-мозкової порожнини при хондромаліції.

Ключові слова: колінний суглоб, ушкодження суглобового хряща, артроскопічна тунелізація кістково-мозкової порожнини.

Хірургічне лікування хондромаліції суглобового хряща колінного суглоба є досить актуальним в умовах сьогодення, оскільки можливості консервативної терапії можуть бути реалізовані в повній мірі лише на початковій стадії і практично вичерпані при ушкодженні вже 2-го ступеня [1, 2]. За повідомленнями артрологів, ушкодження хряща складає 43–63 % усіх внутрішньо-суглобових ушкоджень. Причому повношарові ушкодження хряща колінного суглоба реєструються на основі аналізу артроскопічних протоколів майже у половини пацієнтів, а у 5–19 % хворих в патологічний процес залучається підхрящова кістка [3, 4].

Хірургічне лікування хондромаліції суглобового хряща травматичного та дегенеративного ушкодження 2-го – 4-го ступеня полягає в абразивній хондропластиці, моделюванні суглобової поверхні, перфорації субхондральної кістки, фенестрації спицею, шилом, мікрофрактуризації. Всі ці хірургічні технології спрямовані на підвищення регенераторного потенціалу в субхондральній кістці і ушкодженному хрящі. При хондромаліції дегенеративного ушкодження такі оперативні втручання є паліативними, оскільки хрящова тканина не здатна до репарації, дефект виповнюється фіброзно-волокниною та острівцями хондрогенної тканини. В разі поєднаних трансхондральних переломів і переломів субхондральної кістки такі оперативні технології досить ефективні [2, 3].

Автогенна кістково-хрящова трансплантація (мозаїчна пластика) використовується при значних хрящових дефектах за площею [4, 5]. Клінічна ефективність такого оперативного втручання є незаперечною. Проте хірургічна технологія здійснюється у відкритий спосіб, а відновлення повноцінного гіалінового хряща не відбувається.

Трансплантація заморожених кістково-хрящових алотрансплантатів, алографтів, алоостеоплантів спрямована на заміщення (протезування) дефектів, але суглобова поверхня виповнюється волокниною тканиною і клінічний ефект нетривалий. З метою остеохондральної кондукції використовуються штучні матеріали з можливістю біодеградації. Недоліки таких хірургічних технологій ті ж самі.

Перспективною при хондромаліції суглобового хряща є імплантація аутологічних культивованих хондроцитів на штучних носіях і без них, де вірогідність відтворення гіалінового хряща є високою [6]. Проте В.В. Григоровський [7] на експериментальному матеріалі доказав сумнів у життєздатності аутологічних хондроцитів, останні досить швидко набувають ознак некрозу, лізису та апоптозу і суттєво не впливають на динаміку процесів репарації.

На нашу думку, малоінвазивні оперативні втручання, що стимулюють кістковий мозок до хондрогенезу, є перспективними, а репаративні потенції хрящової тканини напряму залежать від стартової кількості плюрипо-

© А.В. Літовченко, М.І. Березка, О.В. Мірошниченко, М.О. Гуліда, 2014

тентних клітин кісткового мозку [8]. Саме стовбурові стромальні клітини кісткового мозку (мезенхімальні стовбурові клітини) є попередниками клітин хондробластичного диферону [9]. Вплив мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку на репаративний остеогенез доведений на експериментальному і клінічному матеріалі, навіть оприлюднені дані ефективного використання аутологічного кісткового мозку при порушеному перебігу репаративного остеогенезу [10, 11]. Стромальна стовбурова клітина кісткового мозку в дорослому організмі є «нащадком» скелетогенних мезенхімальних клітин, здатних до диференціювання не тільки на кісткові клітини, фіброласти, адипоцити, гладкі м'язи, але й на хондроцити. Отже, розробка хірургічних технологій, здатних стимулювати, «транспортувати» кістковий мозок з метою хондрорепації, є перспективною.

Мета дослідження – покращення результатів хірургічного лікування хворих з хондромаліцією колінного суглоба шляхом артроскопічної тунелізації кістково-мозкової порожнини.

Матеріал і методи. В ортопедотравматологічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні за період 2008 – 2010 рр. перебуло 20 пацієнтів з хондромаліцією суглобового хряща колінного суглоба 3-го – 4-го ступеня, які лікувалися за загальноприйнятими хірургічними методиками та склали 1-шу клінічну групу (групу порівняння). Хворих з дегенеративними ураженнями було 15, травматичного генезу – 5. За період 2010 – 2013 рр. хворих з хондромаліцією суглобового хряща 3-го та 4-го ступеня, яким була застосована нова хірургічна технологія, було 19, і вони склали 2-гу клінічну групу (основну). Хворих з дегенеративними ураженнями було 15, травматичного генезу – 4. Хворі обох груп були працездатного віку. Отже, тотожність патологічного процесу і вік служать свідченням коректності порівняння результатів лікування.

Список літератури

1. Зоря В.И. Деформирующий артроз коленного сустава / В.И. Зоря, Г.Д. Лазишвили, Д.Е. Шпановский – М.: Литтерра, 2010. – 320 с.
2. Корж Н.А. Повреждение хряща коленного сустава / Н.А. Корж, М.Л. Головаха, В. Орлянский. – Запорожье: Просвіта, 2013. – 126 с.

Чотирьом пацієнтам 1-ї клінічної групи виконана артроскопічна мікрофрактуризація, 10 – фенестрація спицею, 6 – тунелізація до субхондрального шару кістки.

Всім хворим 2-ї клінічної групи виконана тунелізація кістково-мозкової порожнини. Така хірургічна технологія мала на меті механічне стимулювання скелетогенних клітин кісткового мозку – попередників хондроцитів, розташованих протягом усього «ятрогенного дефекту», і особливо на межі кістково-мозкової порожнини.

Результати. Оцінка результатів лікування проводилася згідно протоколу оглядів на 3, 6, 9 та 12-й місяці після оперативного втручання. Для оцінки ортопедичного статусу та якості життя використовували візуальну аналогову шкалу, індекс Лекена і SF-36 та модифіковану шкалу Цинциннаті [2]. Слід відмітити, що результати лікування в обох клінічних групах покращилися в порівнянні з доопераційними даними. Відмічено пряму кореляційну залежність в часі. А середні показники на 9-й та 12-й місяці статистично не достовірні в обох клінічних групах. Більш молоді і активні фізично пацієнти мали кращі результати в обох клінічних групах. Проте відмінні та добрі результати серед пацієнтів 1-ї клінічної групи були у 61 %, а серед хворих 2-ї клінічної групи – у 88 %. Об'єктивна артроскопічна візуалізація у віддалений термін у пацієнтів обох клінічних груп наразі досліджується.

Таким чином, більш радикальна механічна стимуляція мезенхімальних клітин кісткового мозку як складова хірургічної технології є достовірно клінічно ефективною.

Висновки

1. Артроскопічна тунелізація кістково-мозкової порожнини у хворих на хондромаліцією суглобового хряща колінного суглоба є клінічно обґрунтованою.
2. Запропонована артроскопічна хірургічна технологія лікування хворих з хондромаліцією суглобового хряща колінного суглоба доцільна при хондромаліції 3-го та 4-го ступеня.

3. *Зазірний І.М.* Хірургічне лікування дефектів хряща колінного суглоба / І.М. Зазірний, В.Г. Євсєєнко. – К.: Здоров'я, 2010. – 176 с.
4. *Hangody L.* Surgical treatment options for weight bearing articular defects of the knee and ankle / L. Hangody, L. Modis // *Orv. Hetil.* – 2006. – Vol. 147 (46). – P. 2203–2212.
5. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: findings at five years / G.Knutsen, J.O.Drogset, L. Engebretsen [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2007. – Vol. 89 (10). – P. 2105–2112.
6. Використання диплоїдних клітин у лікуванні ушкоджень суглобового хряща / О.О. Коструб, І.А. Засаднюк, Н.А. Волкова [та ін.] // *Фізіологія та морфологія тканин опорно-рухової системи в нормі і при ішемічних ушкодженнях* : Матер. II Всеукр. школи з міжнар. участю (Київ–Черкаси, 14–15 червня 2007 р.). – К., 2007. – С. 29–31.
7. Патоморфологические изменения и исход травматических дефектов суставной поверхности мыщелков бедренной кости в условиях имплантации в эксперименте аутогенных хондроцитов, культивированных ex vivo / В.В. Григоровский, С.С. Страфун, О.А. Костокрыз, Д.А. Зубов // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 2012. – № 4. – С. 30–39.
8. Плюрипотентность клеток костного мозга и перспективы их использования в клеточной терапии / Е.А. Щегельская, Ю.Е. Микулинский, А.В. Ревещин [и др.] // *Онтогенез.* – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 228–235.
9. Лікування експериментальної суглобової патології у тварин за допомогою диференційованих мезенхімальних стовбурових клітин / Н.О. Волкова, І.А. Засаднюк, О.І. Гончарук [та ін.] // *Ветеринарна медицина.* – 2008. – № 89. – С. 80–85.
10. *Шимон В.М.* Мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини кісткового мозку в лікуванні діафізарних переломів / В.М. Шимон, А.А. Шерегій // *Травма.* – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 34–37.
11. *Шерегій А.А.* Використання автологічного кісткового мозку в лікуванні переломів сповільненої консолидації / А.А. Шерегій, П.А. Полянский, З.Б. Харітонів // *Медицина транспорту України.* – 2012. – Т. 38, № 3 – С. 18–23.

А.В. Литовченко, Н.И. Берёзка, Е.В. Мирошниченко, М.О. Гулида

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХОНДРОМАЛАЦИЙ СУСТАВНОГО ХРЯЩА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Предложена артроскопическая хирургическая технология лечения больных с хондромалацией суставного хряща. Проведена сравнительная оценка клинической эффективности артроскопической туннелизации костно-мозговой полости при хондромалации 3-й и 4-й степени. Обоснована целесообразность и разработаны показания к артроскопической туннелизации костно-мозговой полости при хондромалации.

Ключевые слова: коленный сустав, повреждённый суставной хрящ, артроскопическая туннелизация костно-мозговой полости.

A.V. Litovchenko, M.I. Berezka, O.V. Miroshnichenko, M.O. Gulida

SURGICAL TREATMENT OF CHONDROMALACIA OF THE ARTICULAR CARTILAGE OF KNEE

Proposed arthroscopic surgical technique of treating patients with chondromalacia of the articular cartilage. A comparative evaluation of the clinical efficacy of arthroscopic through microfracturing medullary cavity with chondromalacia grade 3 and 4. Substantiated expediency and indications for arthroscopic through microfracturing medullary cavity with chondromalacia.

Key words: knee, articular cartilage, arthroscopic through microfracturing medullary cavity.

Поступила 19.02.14

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17-008.1-036.12+616.516]-08-036.8:612.017.1

*О.В. Єлісєєва, І.І. Соколова**Харківський національний медичний університет***ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ
НА ТЛІ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЮ
МОНІТОРУВАННЯМ ПОКАЗНИКІВ ЛОКАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ**

Вивчено стан імунітету ротової порожнини у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая як одного із можливих об'єктивних критеріїв якості лікування. Успішне лікування хворих за розробленою нами схемою («Лізомукоїд», «Лісобакт», плівки, що містять лізоцим) супроводжується відновленням показників місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини: активності лізоциму і бета-лізинів, концентрації С3 компоненти комплементу, а також нормалізацією рівня SIgA як безпосередньо після закінчення курсу, так і через 3 місяці після завершення терапії.

Ключові слова: червоний плоский лишай, імунітет порожнини рота, плівки, що містять лізоцим.

Зміни на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР), тканинах пародонта найчастіше є першими клінічними, а іноді й єдиними ознаками порушень функціонування різних органів і систем. У той же час порушення, що виникають у порожнині рота, можуть збільшувати тяжкість фонового захворювання. Червоний плоский лишай – одне з найпоширеніших і маніфестних за клінічними проявами захворювань СОПР [1–3].

Серед безлічі причин, що зумовлюють можливість виникнення хронічного генералізованого пародонтиту і червоного плоского лишая та визначають їхній перебіг, найважливішою є стан місцевих механізмів захисту порожнини рота [4–6], тому оцінка стану імунітету порожнини рота у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая може бути одним із можливих об'єктивних критеріїв якості лікування.

У зв'язку з цим метою дослідження стало визначення в ротовій рідині SIgA, С3 компоненти комплементу, активності лізоциму й бета-лізинів у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом і червоним плоским

лишаєм до та після лікування як показників позитивного впливу запропонованої комплексної терапії на імунологічну ланку патогенезу хронічного генералізованого пародонтиту.

Об'єкт і методи. Обстежено 72 пацієнти, яких було розподілено на чотири групи. В 1-шу групу (20 осіб) увійшли пацієнти із хронічним генералізованим пародонтитом початкового і легкого ступеня тяжкості без червоного плоского лишая. Тридцять два пацієнти із поєднаним перебігом хронічного генералізованого пародонтиту (початковий і легкий ступінь тяжкості) на тлі червоного плоского лишая (типова форма) були розділені на дві групи по 16 осіб у кожній: 2-га – пацієнти із хронічним генералізованим пародонтитом і червоним плоским лишаєм без поразки СОПР, 3-тя – з поразкою СОПР. Контрольну 4-ту групу склали пацієнти з інтактним пародонтом (20 осіб). За способом лікування 2-га і 3-тя групи були розділені на підгрупи 2а, 2б та 3а, 3б (по 8 осіб у кожній).

Пацієнтам 1-ї, 2а та 3а груп був призначений ополіскувач Perio-Aid 0,12% (Dentaid, Іспанія) 2 рази на день, після про-

© О.В. Єлісєєва, І.І. Соколова, 2014

цедури чищення зубів пастою «Лакалут актив» (Німеччина). Пацієнтам 3а групи було призначено обліпихову олію на вогнища поразки СОПР, від 8 до 10 процедур на курс. Отже, пацієнти 1-ї, 2а та 3а груп одержували стандартну терапію. Для пацієнтів 2б і 3б груп була розроблена нова схема лікування, що включала зубний еліксир «Лізоמוкоїд» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна), зубну пасту «Лакалут актив» і антисептичні таблетки «Лісобакт» (Босналек д.д., Боснія і Герцеговина). У лікувальну схему 3б групи також були включені лізоцимвмісні плівки (НВА «Одеська біотехнологія», Україна) на вогнища поразки СОПР і крайовий пародонт.

Системна терапія червоного плоского лишая (після консультації фахівця) включала призначення пацієнтам 2-ї і 3-ї груп делагілу по 1 таблетці 2 рази на день, ксантинолінкотинату по 1 таблетці 3 рази на день і вітаміну Е в капсулах по 1 капсулі 1 раз на день.

Імунологічне дослідження ротової рідини включало вивчення активності лізоциму нефелометричним методом [7], а також визначення SIgA, C3 компоненти комплементу й активності бета-лізину за допомогою імуноферментного аналізу [8, 9].

Ефективність лікування пацієнтів різних груп оцінювали шляхом вивчення показників місцевого імунітету порожнини рота як неспецифічного (лізоцим, бета-лізини, C3 компоненти комплементу), так і специфічного (SIgA) імунітету.

Отримані дані статистично обробили [10].

Результати та їх обговорення. У пацієнтів усіх груп із хронічним генералізованим пародонтитом початкового і легкого ступеня тяжкості як на тлі червоного плоского лишая типової форми (2-га та 3-тя група), так і без червоного плоского лишая (1-ша група) відзначається різке зниження активності лізо-

циму в ротовій рідині (активність лізоциму коливається залежно від ступеня хронічного генералізованого пародонтиту і супутньої патології від 12,51 до 24,88 % при рівні активності лізоциму у здорових осіб групи контролю 38,77 %), а у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп із хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая цей показник у середньому знижений в 2,8 рази (табл. 1). Оскільки роль лізоциму (ферменту ацетилмурамідази) як муколітичного ферменту ротової порожнини є дуже важливою (лізис мікроорганізмів, стимуляція фагоцитозу, регенерація біологічних тканин), стає зрозумілим розвиток виражених патологічних процесів у ротовій порожнині при істотному зниженні його активності.

Після проведеної консервативної терапії достовірно збільшується активність лізоциму в ротовій рідині пацієнтів усіх дослідних груп як через два тижні від початку лікування, так і через 3 місяці. Однак тільки у пацієнтів, які одержували лікування за розробленою нами схемою, рівень активності лізоциму повернувся до контрольного значення і залишився таким під час усього терміну спостереження (від 34,86 до 36,38 %).

Динаміка активності бета-лізину – бактерицидного фактора, що виявляє найбільшу активність у відношенні до анаеробних і спороутворюючих аеробних мікроорганізмів (табл. 2) протягом усього періоду спостереження, показала, що у всіх пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом і хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая типової форми відмічалися достовірно зниження активності даного бактерицидного фактора слини в порівнянні з такою в контролі до лікування та нормалізація активності бета-лізину після застосування різних схем терапії.

Таблиця 1. Вміст лізоциму в ротовій рідині у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом і хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая до і після лікування, ($M \pm m$) %

Група	До лікування	Через 14 днів після лікування	Через 3 місяці після лікування
1-ша (n=20)	24,88±4,41*	27,01±3,20*	27,97±9,72*
2а (n=8)	12,51±2,80*	23,53±3,40*	22,80±13,40*
2б (n=8)	15,94±3,19*	34,86±8,89	35,35±5,72
3а (n=8)	15,41±2,06*	23,41±6,13*	25,34±2,85*
3б (n=8)	13,42±5,80*	36,22±7,80	36,38±5,15
4-та (n=20)	38,77±4,23	–	–

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

Тут і в табл. 2–4.

Таблиця 2. Динаміка активності бета-лізину в ротовій рідині пацієнтів до і після терапії, (M±m) %

Група	До лікування	Через 14 днів після лікування	Через 3 місяці після лікування
1-ша (n=20)	39,07±2,20*	25,83±2,91	38,89±2,88*
2а (n=8)	17,55±2,30*	21,45±1,21*	19,30±2,83*
2б (n=8)	17,16±2,12*	32,35±5,05*	27,70±3,48
3а (n=8)	15,47±2,49*	20,95±1,12*	20,01±1,75*
3б (n=8)	14,29±1,88*	27,41±4,83	22,95±4,22*
4-та (n=20)	28,43±3,84	–	–

Найбільш важливим компонентом системи комплементу є C3 фрагмент, розщеплення якого на C3a і C3b є центральним моментом кожного з каскадів активації системи комплементу, що завершуються утворенням мембран атакуючого комплексу й лізисом патогенних бактерій порожнини рота. Тому у всіх пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом і хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая рівень даного фрагмента комплементу знижений у порівнянні з контролем в 1,5–2 рази (табл. 3). Проведене за розробленою нами схемою лікування нормалізує даний показник у хворих 2б (923,3 мг/л) і 3б (1002,5 мг/л) груп через 2 тижні від початку терапії й залишається на рівні контрольних значень протягом 3 місяців спостереження (993,5 і 972,4 мг/л відповідно). При використанні стандартних схем ліку-

вання пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом (1-ша, 2а та 3а групи) також відзначається позитивна динаміка, однак достовірної нормалізації концентрації C3 фрагмента в ротовій рідині не відбувається.

У всіх хворих із хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая у ротовій рідині підвищилась у 2 рази (в порівнянні з нормою) концентрація SIgA (табл. 4), а у пацієнтів 1-ї групи цей показник мав тенденцію до різкого зниження. Після проведеного лікування за розробленою нами схемою відбулася нормалізація рівня SIgA у ротовій рідині пацієнтів 2б і 3б груп протягом усього періоду спостереження. У хворих із хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая, яких лікували за стандартною схемою (2а й 3а), достовірних змін даного показника не було, а у пацієнтів 1-ї групи рівень SIgA нор-

Таблиця 3. Концентрація C3 компоненти у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом і хронічним генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая, (M±m) мг/л

Група	До лікування	Через 14 днів після лікування	Через 3 місяці після лікування
1-ша (n=20)	637,80±39,22*	846,90±82,77*	861,90±80,99*
2а (n=8)	460,80±55,51*	696,20±80,86*	634,80±135,43*
2б (n=8)	483,10±66,73*	923,30±151,90	993,50±37,72
3а (n=8)	480,90±55,64*	721,90±85,81*	609,30±117,24*
3б (n=8)	478,30±34,93*	1002,50±54,80	972,40±141,45
4-та (n=20)	984,30±102,90	–	–

Таблиця 4. Вміст SIgA в ротовій рідині у обстежених пацієнтів, (M±m) г/л

Група	До лікування	Через 14 днів після лікування	Через 3 місяці після лікування
1-ша (n=20)	0,13±0,05*	0,31±0,05	0,17±0,03*
2а (n=8)	0,54±0,03*	0,45±0,05*	0,49±0,12*
2б (n=8)	0,60±0,08*	0,39±0,04	0,35±0,04
3а (n=8)	0,60±0,07*	0,52±0,07*	0,48±0,06*
3б (n=8)	0,57±0,09*	0,36±0,03	0,37±0,06
4-та (n=20)	0,29±0,05	–	–

малізувався безпосередньо після закінчення терапії, але при контрольному вимірі через 3 місяці повернувся до вихідного рівня.

Висновки

Дослідження показало, що хронічний генералізований пародонтит, а також поєднаний перебіг хронічного генералізованого пародонтиту і червоного плоского лишая супроводжуються істотними змінами показників місцевого імунітету ротової порожнини, які проявляються в різкому зниженні активності лізоциму й бета-лізину, зниженні кількості С3 компоненти комплементу та зростанні в ротовій рідині рівня SIgA.

Список літератури

1. Белёва Н.С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансеризации больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.С. Белёва. – Пермь, 2010. – 23 с.
2. Грудянов А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 336 с.
3. Suger P.B. Oral lichen planus: cause, diagnosis and management / P.B. Suger, N.W. Savage // Aust. Dent. J. – 2002. – Vol. 47. – P. 290–297.
4. Булгакова А.И. Совершенствование местной терапии хронического генерализованного пародонтита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Булгакова. – М, 1999. – 22 с.
5. Влияние пубертатного поливалентного и интерферона на лечение хронического генерализованного пародонтита / А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, Т.О. Чемикосова, И.В. Валеев // Иммунол., алергол., инфектол. – 2000. – № 2. – С. 2–4.
6. Современные аспекты клинической пародонтологии / под ред. Л.А. Дмитриевой. – М., 2001. – 125 с.
7. Ронь Г.И. Проблема дисбиоза полости рта у больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта и его коррекция / Г.И. Ронь // Маэстро стоматологии. – 2001. – № 5. – С. 55–56.
8. Рабинович И.М. Коррекция микробиологических изменений у больных с дисбактериозами полости рта / И.М. Рабинович, Н.А. Дмитриева, О.И. Ефимович // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России. – М., 2000. – С. 281–283.
9. Шабанская М.А. Некоторые показатели дисбактериозов полости рта при разных формах стоматологических заболеваний и эффективность коррекционной бактериальной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Шабанская. – М, 1994. – 23 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

О.В. Елисеєва, И.И. Соколова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ МОНИТОРИРОВАНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Изучено состояние иммунитета полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне красного плоского лишая как одного из возможных объективных критериев качества лечения. Успешное лечение больных по разработанной нами схеме («Лизомукоид», «Лисобакт»), лизоцимсодержащие плёнки) сопровождается восстановлением показателей местного неспецифического иммунитета полости рта: активности лизоцима и бета-лизинов, концентрации С3 компоненты комплемента, а также нормализацией уровня SIgA как непосредственно после окончания курса, так и через 3 месяца после завершения терапии.

Ключевые слова: *красный плоский лишай, иммунитет полости рта, лизоцимсодержащие средства.*

O.V. Yeliseyeva, I.I. Sokolova

EFFECTIVENESS EVALUATION OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS ASSOCIATED WITH ORAL LICHEN PLANUS BY MONITORING LOCAL IMMUNITY INDICES

The state of the oral cavity immunity of patients with chronic generalized periodontitis together with oral lichen planus has been examined as one of the possible objective criterion of the treatment quality. Successful treatment of patients according to the worked out scheme («Lizomukoid», «Lisobakt», lysozyme containing films) is accompanied by restoration of the local non-specific immunity characteristics of the oral cavity – lysozyme and beta-lysine activity, C3 fragment complement concentration, and also SIgA level normalization just after the end of the course of treatment and in 3 months after the therapy.

Key words: *oral lichen planus, oral cavity immunity, lysozyme containing medicine.*

Поступила 17.01.14

УДК 616.314.17:616.716.85-091.2]-092. 9:613.65

Ю.А. Слинко, Г.И. Губина-Вакулик

Харьковский национальный медицинский университет

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО КОМПОНЕНТА ПАРОДОНТА У ПОТОМСТВА САМОК КРЫС, ВЫНОШЕННОГО В УСЛОВИЯХ РАЗНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

Изучено морфофункциональное состояние костной ткани альвеолярных отростков трёхмесячных потомков крыс-самок, которые находились в условиях гипокинезии во время периода вынашивания. Установлены изменения костного компонента пародонтального комплекса, выражающиеся в уменьшении площади ядер остеоцитов при одновременном увеличении их оптической плотности, снижении интенсивности люминесцентного свечения межклеточного вещества губчатой кости и уменьшении толщины костных балок альвеолярной кости, что можно трактовать как снижение её морфофункциональной активности.

Ключевые слова: гипокинезия матерей, потомство, костная ткань, пародонт, остеоциты.

Костная ткань альвеолярного отростка является частью комплекса тканей пародонта, связанных друг с другом генетически, морфологически и функционально [1]. Многие исследователи считают, что кость способна быстро реагировать на изменения внутренней и внешней среды. Причём это касается как химического состава, так и её структуры [2, 3]. Также альвеолярную кость рассматривают как самую молодую в организме, динамично реагирующую на неблагоприятные воздействия внутренних и внешних факторов [4]. Среди последних особую значимость имеет малоподвижный образ жизни современного человека, последствия которого для состояния костной системы изучены достаточно глубоко [5–7]. Сведения же о влиянии гипокинезии матерей на морфофункциональное состояние костной ткани альвеолярного отростка челюстей их потомства в доступной литературе нами не найдены. Поэтому целью работы явилось изучение морфологических особенностей кости альвеолярного отростка челюстей экспериментальных животных, матери которых находились в условиях различного двигательного режима во время вынашивания.

Материал и методы. Проведено гистологическое изучение костной ткани зубных альвеол 84 трёхмесячных потомков крыс линии Вистар, матери которых в период вы-

нашивания находились в условиях разной двигательной активности. Потомство самок крыс, находившихся во время беременности в клетках стандартного размера, вошло в 1-ю (контрольную) группу (К, n=27). Потомство самок, которые находились в клетках с уменьшённой площадью возможного передвижения, вошло во 2-ю группу (ГК, n=25). Третью группу составило потомство самок крыс, содержащихся в условиях гипокинезии, но регулярно 5 раз в неделю имевших нагрузку бегом в «беличьем колесе» (ГК+Т, n=32). Потомство содержалось в одинаковых условиях до трёхмесячного возраста, после чего было выведено из опыта декапитацией под тиопенталовым наркозом. Работа выполнена в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите хребетных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985) и «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Киев, 2001).

Для получения гистологических препаратов костной ткани участки нижней и верхней челюсти с зубными рядами подвергли декальцинации в растворе трихлоруксусной кислоты. Затем традиционно осуществили проводку через спирты возрастающей крепости, заливку в парафин и нарезку срезов толщиной 5–7 мкм. Микропрепараты окра-

© Ю.А. Слинко, Г.И. Губина-Вакулик, 2014

шивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, галлоцианинхромовыми квасцами по Эйнарсону. Результаты гистологического описания микропрепаратов объективизированы определением значений морфометрических показателей: средней толщины костной балки, средней площади ядра остеоцитов и оптической плотности ядра при окраске галлоцианином по Эйнарсону на суммарные нуклеиновые кислоты. Для определения указанных морфометрических показателей использовали компьютерные изображения микропрепаратов (микроскоп AxioStar-plus, фотокамера Progress S10 – Zeiss, Германия). Кроме того, использовали иммуногистохимическую реакцию на коллаген I типа, составляющий основу кальцинированного межклеточного вещества кости. Кроличьими антителами к коллагену I типа (Thermo scientific, США) в условиях термостата (37 °C) обрабатывали срезы нижней челюсти. После промывания в изотоническом растворе NaCl микропрепараты обрабатывали мечеными ФИТЦ антителами морской свинки к иммуноглобулинам кролика (Thermo scientific), что соответствует двойному методу Кунса. Интенсивность люминесцентного свечения пропорциональна содержанию коллагена I типа. Интенсивность люминесцентного свечения участков межклеточного вещества кости оценивали в условных единицах свечения и определяли на компьютерных изображениях микропрепаратов (микроскоп Axioscop 40, Pixera Pro 150ES – Zeiss, Германия). Морфометрию и оценку интенсивности люминесцентного све-

чения выполняли с использованием программного обеспечения «ВидеоТест» (РФ) и патента на полезную модель Украины № 46489 [7].

Полученные цифровые данные обрабатывали путём проведения вариационного анализа с вычислением критерия Стьюдента. Показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Костная ткань альвеолярного отростка состоит из компактного вещества (система остеонов, костные пластинки), располагающегося со стороны оральной и вестибулярной поверхности корневой зубов. Между слоями компактного вещества находится губчатое вещество, состоящее из костных трабекул.

У крыс контрольной группы (потомки интактных самок) компактная пластинка альвеолярного отростка имеет толщину в среднем $(135,2 \pm 10,5)$ мкм (таблица), утолщаясь вглубь челюсти и истончаясь к оральной поверхности. Костные трабекулы губчатой кости расположены вокруг верхушки корня умеренной толщины, варьирующей по длине трабекулы. При окраске по ван Гизон хорошо видно, что органическая основа костных балок – это зрелый интерстициальный коллаген, так как вещество балок фуксинофильное. Остеоциты имеют довольно крупные и светлые ядра. Костномозговые полости заполнены красным костным мозгом, поскольку животные в эксперименте – молодые.

У взрослых потомков самок, выносивших потомство в условиях гипокинезии, компактная костная пластинка альвеолярного

Результаты морфометрии костной ткани альвеолярных отростков челюстей экспериментальных животных

Показатель	Группы		
	К	ГК	ГК+Т
Толщина компактной пластинки альвеолярного отростка, мкм	135,20±10,50	94,70±8,20*	167,70±9,40* [∞]
Толщина костных балок в губчатой альвеолярной кости, мкм	96,53±8,07	65,07±7,86*	103,61±12,61 ^{#∞}
Площадь ядер остеоцитов, мкм ²	30,28±1,38	18,73±1,09*	32,45±1,93 ^{#∞}
Оптическая плотность ядер остеоцитов (окр. галлоцианином, усл. ед. опт. пл.	0,069±0,004	0,103±0,005*	0,072±0,006 ^{#∞}
Интенсивность люминесцентного свечения межклеточного вещества губчатой кости при постановке иммуногистохимической реакции на коллаген I типа, усл. ед. свечения	0,087±0,008	0,051±0,005*	0,138±0,009* [∞]

Примечание. * $p_{К-ГК+Т} < 0,05$; # $p_{К-ГК+Т} < 0,05$; [∞] $p_{ГК-(ГК+Т)} < 0,05$; достоверность различий между сравниваемыми группами.

отростка достоверно тоньше, чем в контрольной группе и составляет в среднем ($94,7 \pm 8,2$) мкм ($p_{\text{К-ГК}} < 0,05$), таблица. Костные трабекулы губчатой кости вокруг верхушки корня зуба также тоньше, а интенсивность фуксинофилии меньше. Использование морфометрии в изучении морфофункционального состояния кости показало, что у молодых взрослых потомков гипокинетичных во время вынашивания самок наблюдается достоверное уменьшение средней толщины костной трабекулы, наличие более мелких и гиперхромных ядер у остеоцитов, уменьшение интенсивности свечения межклеточного вещества при постановке иммуногистохимической реакции на коллаген I типа с ФИТЦ-визуализацией (таблица). Это свидетельствует о пониженном морфофункциональном состоянии остеоцитов и, вероятно, более низкой активности синтеза белков в остеоцитах, об уменьшении прочности кости к воздействию повреждающего фактора и уменьшению регенераторных возможностей. Кроме того, отмечено гипопластичное (по сравнению с контролем) состояние красного костного мозга.

Регулярные кратковременные тренировки бегом гипокинетичных самок крыс (группа ГК+Т) при вынашивании потомства привели к формированию у взрослого потомства массивной компактной пластинки в альвеолярном отростке, достоверно более толстой, чем у крыс групп ГК и К: ($167,7 \pm 9,4$) мкм ($p < 0,05$). Костные трабекулы в губчатой кости вокруг верхушки корня зуба также более толстые, местами уже произошла замена губчатой кости в этих участках компактной кости. При окраске пикрофуксином по ван Гизон фуксинофилия более интенсивная, чем в группе К. Костномозговые полости обширнее по сравнению с таковыми у потомков гипокинетичных самок, а красный костный мозг – гиперпластичный. Анализ данных морфометрических исследований костной ткани (таблица) показал их нормализацию. Средняя толщина костных трабекул в альвеолярной кости не отличается от таковой в группе контроля. Содержание коллагена I типа как органического вещества костной ткани оказалось выше, чем в группе не только ГК, но и К ($p < 0,05$). Размер ядер остеоцитов и оптическая плотность ядра при окраске микропрепаратов галлоцианинхромовыми квасцами также нормализуются, то есть можно предполагать успешную коррекцию

тренировками негативного результата гипокинетического образа жизни матери на костный компонент пародонта у потомков. Средняя толщина костной балки свидетельствует о прочности кости. Размер ядер остеоцитов и его оптическая плотность говорят об активности функционирования ядра для организации белоксинтетического процесса в цитоплазме.

Таким образом, исследование доказывает негативное влияние недостаточной физической активности особи во время вынашивания потомства на морфофункциональное состояние костного компонента пародонта потомства. Кроме того, доказано, что регулярные физические нагрузки на фоне гипокинетического содержания животного во время вынашивания полностью нивелируют негативное влияние недостаточной физической активности на морфофункциональное состояние костного компонента периодонта потомка.

В настоящее время вопросы, касающиеся гипокинезии во время беременности и влияния физических нагрузок на течение беременности, роды, плод и новорождённого ребёнка изучают в основном акушеры. Например, на большом клиническом материале установлено, что повышенная физическая активность беременной никоим образом не ухудшает течение беременности и роды, так как не связана с недоношенностью, с необходимостью госпитализации новорождённого, при этом отмечено уменьшение шансов кесарева сечения [8]. Также доказано, что адекватные физические нагрузки беременных обеспечивают улучшение состояния новорождённого [9], в частности, влияя на сосудистую и антиоксидантную системы плаценты путём регулирования метаболизма эндотелиальных субстанций eNOS и NO [10].

Абсолютно новым в настоящем исследовании является изучение и обнаружение описанных эффектов у взрослых потомков. Потомство самок всех исследованных групп после рождения и до выведения из эксперимента содержалось в одинаковых условиях. То есть внутриутробно действующий материнский фактор (уровень физической активности) имеет выраженный морфофункциональный след в постнатальном онтогенезе.

Выводы

Под влиянием недостаточной двигательной активности самок в период вынашивания

у взрослого потомства наблюдается уменьшение толщины костной компактной пластинки и костных трабекул в губчатой кости со снижением морфофункциональной активности ядер остеоцитов. Это подтверждается снижением значения величины ядра при одновременном увеличении его оптической плотности при проведении окрашивания на нуклеиновые кислоты. Очевидно, что в таком случае в остеоцитах процесс синтеза белка происходит на пониженном уровне, подтверждением чего является также уменьшение содержания коллагена в костной ткани. Установленные морфофункциональные осо-

бенности кости подтверждают мнение о том, что материнская гипокинезия во время вынашивания потомства является риск-фактором снижения устойчивости костной ткани к действию инфекционного фактора и её быстрого вовлечения в воспалительный процесс.

Вместе с тем, непродолжительная физическая нагрузка во время вынашивания потомства гипокинетичными самками существенно улучшает морфофункциональное состояние костного сегмента пародонтального комплекса потомства и может быть рассмотрена как способ первичной профилактики заболеваний тканей пародонта.

Список литературы

1. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии / Л.А. Дмитриева. – М., 2001. – 125 с.
2. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. – К., 2003. – 446 с.
3. Hazenberg J.G. The role of osteocytes in functional bone adaptation / J.G. Hazenberg, T.C. Lee, D. Taylor // Bone Key-Osteovision. – 2006. – Vol. 3, № 2. – P. 10–16.
4. Пародонтит / под ред. Л.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 504 с.
5. Родіонова Н.В. Цитологічні механізми перебудов у кістках при гіпокінезії та мікрогравітації / Н.В. Родіонова. – К.: Наук. думка, 2006. – 236 с.
6. Золотова-Гайдамака Н.В. Архитектоника остеоцитов и костной ткани бедренной кости крыс при гипокинезии / Н.В. Золотова-Гайдамака // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 48–50.
7. Пат. 46489 Україна, МПК2009 G01N. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Г.І. Губіна-Вакулік, І.В. Сорокіна, В.Д. Марковський [та ін.]; ХНМУ. – заявл. 26.06.09; опубл. 25.12.09. Бюл. № 24.– С. 4.
8. Exercise during pregnancy and risk of late preterm birth, cesarean delivery, and hospitalizations / J. Tinloy, C.H. Chuang, J. Zhu [et al.] // Womens Health Issues. – 2014; Jan-Feb. – Vol. 24 (1). – P. 99–104.
9. Influence of prenatal physical activity on the course of labour and delivery according to the new Polish standard for perinatal care // A. Szumilewicz, A. Wojtyla, A. Zarebska [et al.] // Ann. Agric Environ Med. – 2013. – Vol. 20 (2). – P. 380–389.
10. Effect of exercise training on enos expression, NO production and oxygen metabolism in human placenta / R. Ramirez-Velez, J. Bustamante, A. Czerniczyniec [et al.] // PLoS One. – 2013.– Vol. 8 (11). – P. 802–825.

Ю.О. Слинко, Г.І. Губіна-Вакулік

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОГО КОМПОНЕНТУ ПАРОДОНТА У ПОТОМСТВА САМОК ЩУРІВ, ВИНОШЕНИХ В УМОВАХ РІЗНОГО РУХОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Вивчено морфофункціональний стан кісткової тканини альвеолярних відростків тримісячних нащадків щурів-самок, які знаходилися в умовах гіпокінезії під час виношування. Встановлені зміни кісткового компонента пародонтального комплексу, які виражалися в зменшенні площі ядер остеоцитів при одночасному збільшенні їх оптичної щільності, зниженні інтенсивності люмінесцентного світіння міжклітинної речовини губчастої кістки і зменшенні товщини кісткових балок альвеолярної кістки, що можна трактувати, як зниження її морфофункціональної активності.

Ключові слова: гіпокінезія матерів, потомство, кісткова тканина, пародонт, остеоцити.

Yu.A. Slin'ko, G.I. Gubina-Vakulik

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF PERIODONTAL BONE COMPONENT OF FEMALE RATS OFFSPRING WORN-OUT UNDER DIFFERENT MOTOR LOAD

The morphofunctional state of bone tissue of the alveolar processes of 3-month female offspring of rats that were in hypokinesia during the period of gestation has been studied. The changes of the bone part of periodontal complex have been detected, that are seenable through the reduction of the area of osteocytes nuclei while increasing their optical density, reducing the intensity of the luminescence of the intercellular substance of trabecular bone and thinning of bone trabeculae of the alveolar bone which can be interpreted as a reduction of its morphofunctional activity.

Key words: *mothers' hypokinesia, offspring, bone tissue, paradontium, osteocytes.*

Поступила 17.02.14

УДК 616.314.17:613.955:373

И.И. Соколова, Н.В. Волченко

Харьковский национальный медицинский университет

СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ШКОЛЬНИКОВ 8–11 ЛЕТ С РАЗЛИЧНОЙ УЧЕБНОЙ НАГРУЗКОЙ

Обследовано 70 детей 8 – 11 лет, из которых 40 – школьники коллегияльной системы, 30 – учащиеся по общеобразовательной системе. Использована индексная оценка состояния тканей пародонта с помощью комплексного пародонтального индекса и папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса. Показано, что по сравнению с детьми, обучающимися по обычной программе, у большого числа детей, проходящих обучение по коллегияльной программе, обнаружены признаки воспаления пародонта, что объясняется большей учебной нагрузкой.

Ключевые слова: пародонт, дети, гингивит, школьники, учебная нагрузка.

В настоящее время широко внедряются инновационные учебные программы в рамках обучения в лицеях, гимназиях, кадетских и частных школах, коллегияумах, что сопряжено с интенсификацией учебно-воспитательного процесса. Однако имеющийся на сегодняшний день опыт работы таких учреждений подтвердил их недостаточную социальную и научную обоснованность [1, 2].

Новые программы отличаются от типовых высокой интенсивностью учебного процесса, требуют от учеников значительных психоэмоциональных затрат. Большие энергозатраты влекут за собой и напряжение всех функциональных систем, что, в свою очередь, не может не отразиться на соматическом здоровье ребёнка [1, 3].

Чрезмерные учебные нагрузки, нерациональный отдых, постоянно действующие и нарастающие стрессовые ситуации негативно сказываются не только на самом психическом здоровье, но и на сопряжённой с ним социальной адаптации, способствуя росту социально дезадаптированных подростков, девиантного их поведения [4, 5].

Некоторые авторы [6], изучая причины неблагополучия со здоровьем школьников, утверждают, что действующие в школах учебные планы обрекают учащихся на перегрузку. Так, дополнительно увеличивается число часов на преподавание иностранных языков, вводятся новые курсы, проводятся занятия по углублённым программам. Выявлена выраженная зависимость степени и характера

ухудшения состояния здоровья школьников, объёма и интенсивности учебных нагрузок.

Целью данного исследования было выявить особенности состояния тканей пародонта у школьников 8–11 лет в зависимости от характера учебной нагрузки.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 70 детей 8–11 лет, из них 40 – школьники коллегияльной системы (основная группа), 30 – учащиеся по общеобразовательной системе (группа сравнения). Всех детей осматривали и регистрировали данные в карточках, предложенных ВОЗ. Для определения состояния тканей пародонта использовали комплексный пародонтальный индекс (КПИ), предложенный П.А. Леусом, и папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации Ратна (1960). Статистический анализ данных исследования проведён согласно современным рекомендациям [7]. Характер распределения количественных признаков, оценённый как визуально графическим методом, так и с использованием критериев Лиллиефорса и Шапиро–Уилка, существенно отличался от нормального, поэтому предпочтение было отдано непараметрическим методам. Для характеристики центральной тенденции и вариабельности признака вычисляли медиану (Me) и межквартильный интервал (25 %; 75 %) квартиля (UQ). Вероятность различий количественных показателей в трёх и более группах оценивали с помощью метода Краскела–Уоллиса, с использованием U-теста Манна–

© И.И. Соколова, Н.В. Волченко, 2014

Уитни, применяя поправку Бонферрони. Сравнение двух групп по качественному признаку проводили с помощью углового преобразования Фишера с приведением величины угла j . Анализ связи показателей осуществляли с оценкой ранговой корреляции по Спирмену и вычислением коэффициента корреляции при уровне значимости $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение. Величина РМА варьировала от 0 до 35,5, составляя более высокое центральное значение в основной группе – 1,8 (0,0; 6,1), в группе сравнения 0 (0; 0), колеблясь от 0 до 27,7, меж-групповые различия достоверны при $p<0,01$.

Как видно из данных рис. 1, наличие воспаления больше у детей основной группы.

После окрашивания десны в области всех зубов не выявлено наличия воспаления у 27

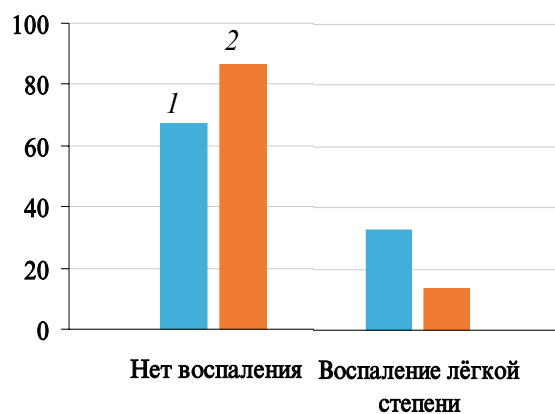


Рис. 1. Величина папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса у детей, обучающихся по коллегиальной (1) и общеобразовательной (2) программам

(67,5 %) школьников, обучающихся по коллегиальной программе, и у 26 (86,7 %) – по общеобразовательной. В то же время воспаление десны лёгкой степени тяжести выявлено у 13 (32,5 %) детей основной и у 4 (24,0 %) группы сравнения ($\phi=1,93$; $p<0,05$).

Оценка комплексно-пародонтального индекса показала, что его значение выше в основной группе – 0,2 (0;0,3), нежели в группе сравнения – 0 (0; 0,3), $p=0,11$ (рис. 2). При этом у 13 (32,5 %) школьников основной группы и у 16 (53,3 %) группы сравнения вос-

паления выявить не удалось, преимущественно у последних ($\phi=1,76$; $p>0,05$). У 24 (60 %) детей основной группы и у 13 (43,3 %) детей группы сравнения был определён КПИ, величина которого составляет от 0,1 до 1,0 баллов, что говорит о том, что у этих детей обнаружен риск возникновения заболеваний пародонта, причём в большей мере в основной группе ($\phi=3,65$; $p>0,01$). Наличие воспаления лёгкой степени обнаружено у 3 (7,5 %) школьников основной и у 1 (3,3 %) из группы сравнения ($\phi=0,78$; $p>0,05$); количественное значение более 2,1 балла у школьников обеих групп не выявлено, то есть воспаления тканей пародонта средней и тяжёлой степени не обнаружено.

Корреляционный анализ связей между РМА и КПИ показал положительный характер, но тенденцию к меньшей по силе связи в

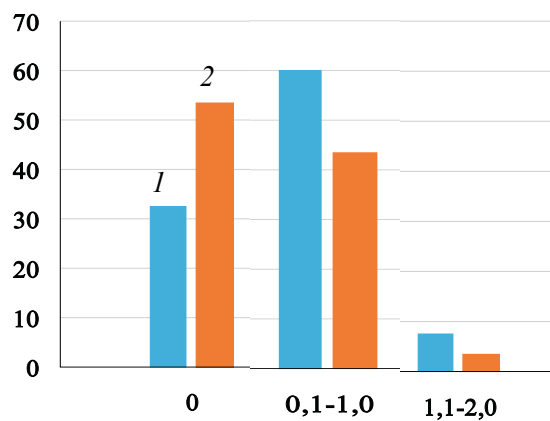


Рис. 2. Величина комплексно-пародонтального индекса у детей, обучающихся по коллегиальной (1) и общеобразовательной (2) программам

основной группе по сравнению с группой сравнения (0,62 против 0,32, $p=0,13$).

Таким образом, у большего числа детей, проходящих обучение по коллегиальной программе, по сравнению с детьми, обучающимися по обычной программе, обнаружены признаки воспаления пародонта. Риск возникновения воспалительных заболеваний пародонта также выше у детей первой основной группы. В то же время детей с интактным пародонтом больше среди обучающихся по общеобразовательной программе.

Список литературы

1. Хорошева Т.А. Влияние учебного процесса на физическое развитие учащихся начальных классов инновационных школ / Т.А. Хорошева, А.И. Бурханов // Гигиена и санитария. – 2004. – № 4. – С. 57–60.

2. Бурханов А.И. Состояние здоровья учащихся школ различного профиля / А.И. Бурханов, Т.А. Хорошева // Гигиена и санитария. – 2006. – № 3. – С. 58–61.
3. Пивоварова Е.А. Физиология человека / Е.А. Пивоварова, Р.М. Городничев // Гигиена и санитария. – 2007. – Т. 33, № 4. – С. 132–134.
4. Беседина А.А. Состояние здоровья школьников при инновационной системе обучения // А.А. Беседина, Т.М. Колпакова / Медицина сегодня и завтра. – 2003. – № 1. – С. 93–96.
5. Баранов А.А. Медицинские и социальный аспекты адаптации современных подростков к условиям воспитания, обучения и трудовой деятельности / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 352 с.
6. Кильдиярова Р.Р. Основы формирования здоровья детей / Р.Р. Кильдиярова, В.И. Макарова, Ю.Ф. Лобанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 328 с.
7. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

І.І. Соколова, Н.В. Волченко

СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ШКОЛЯРІВ 8–11 РОКІВ З РІЗНИМ УЧБОВИМ НАВАНТАЖЕННЯМ

Обстежено 70 дітей 8–11 років, із них 40 – школярі колегіальної системи навчання, 30 – які навчаються за загальноосвітньою програмою. Використано індексну оцінку стану тканин пародонта за допомогою комплексного пародонтального індексу та папілярно-маргінально-альвеолярного індексу. Показано, що у порівнянні з дітьми, що навчаються за звичайною програмою, у більшій кількості дітей, які навчаються за колегіальною програмою, виявлено ознаки запалення тканин пародонта, що пояснюється більшим навчальним навантаженням.

Ключові слова: пародонт, діти, гінгівіт, школярі, навчальне навантаження.

І.І. Sokolova, N.V. Volchenko

PERIODONTAL TISSUE CONDITION IN 8–11-YEAR OLD SCHOOLCHILDREN WITH DIFFERENT EDUCATION LOAD

It is examined the 70 children at the age of 8 – 11 years, 40 of them are enrolled in board education program and 30 children are enrolled in general education program. The authors employed index assessment of periodontal tissue condition by complex periodontal index and papillary marginal alveolar index. It is shown that the majority of schoolchildren, enrolled in board education program were found to have more signs of periodontal tissue inflammation in comparison to the children enrolled in general education program.

Key words: periodontal tissue, children, gingivitis, schoolchildren, education load.

Поступила 18.01.14

Вимоги до оформлення статей

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті – не менше 5 і до 10 сторінок тексту, оглядової – до 15, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друкованих екземплярах та в електронному варіанті (на диску або на флешці).

4. Текстовий файл на диску повинен мати формат редактора Word або .rtf. Ім'я файла (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора. Весь матеріал статті повинен міститися в одному файлі.

5. Текст статті повинен бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вмщати 60–65 знаків у рядку, 28–30 рядків на сторінці.

6. Рукопис підписується всіма авторами.

7. На титульному листі роботи повинна знаходитися позначка керівника установи, у якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додаються офіційний направлення від керівника установи й експертний висновок (про відповідність «Положенню про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

УДК

Автори (І.П-б. Прізвище)

Університет (інститут, академія)

Назва статті

Вступ (заголовком не виділяється)

Матеріал і методи досліджень

Результати досліджень

Обговорення результатів досліджень

Висновки

Перспективність дослідження

Список літератури – не менше 7 (у порядку згадування в тексті; якщо авторів більш чотирьох – вказуються три прізвища, а потім «та ін.», якщо чотири – всі чотири прізвища; обов'язково дається назва журнальної статті). Оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

Резюме із назвою й прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською.

9. Стаття може бути написана українською, російською або англійською мовами. За умови написання статті українською або російською мовами обов'язковим є подання повного тексту англійською мовою.

10. Текст статті може бути ілюстрований таблицями, графіками, схемами, діаграмами будь-якого ступеня складності, фотографіями мікропрепаратів. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію й створюватися за допомогою майстра таблиць (опція «Таблиця – вставити таблицю» редактора Word), заголовок і номер (якщо їх не менш двох). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка-Об'єкт-Equation 2.0), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші растрові зображення представляти в оригіналі й/або окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з дозволом не менш 300 dpi.

11. Текст статті й всі стосовні до статті матеріали повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Додатково авторам необхідно повідомити про себе такі відомості: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail (друкуються на окремому аркуші і вносяться у файл).

Всі статті, представлені в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коректувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи. При необхідності стаття може бути повернута авторам для доробки або відповідей на питання, що виникли.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інші друковані видання.

Тел. (057) 707-73-00

e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru