

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

КЛІТИННИЙ СКЛАД ЧАСТОЧОК ТИМУСА ПРИ ДЕМІЄЛІНІЗАЦІЇ ТА ПІСЛЯ ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ

Н.О. Мельник

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Досліджено клітинний склад часточок тимуса щурів за умов експериментального алергічного енцефаломієліту та лазерного опромінення. Визначено, що зміни клітинного складу субтрабекулярної зони та кіркової речовини часточок тимуса у тварин різних груп мають подібний характер. Лазерне опромінення позитивно впливає на підтримання кількості малих лімфоцитів у ранні терміни дослідження та підвищує вміст середніх лімфоцитів — у пізні. Після лазерного опромінення у великих дозах у мозковій речовині часточок тимуса зменшується кількість малих лімфоцитів.

Ключові слова: експериментальний алергічний енцефаломієліт, тимус, демієлінізація, ремієлінізація, лазерне опромінення.

Вивчення впливу лазерного опромінення (ЛО) на органи імунного захисту при аутоімунних захворюваннях є актуальною проблемою медицини. Імунологічні аспекти впливу ЛО почали досліджувати в останні десятиліття. В клінічних дослідженнях встановлено нормалізуючий, коригувальний вплив ЛО на функціональний стан імунної системи [1]. Недостатньо вивченим залишається питання впливу ЛО на демієлінізацію нервових волокон. Окремі клінічні та експериментальні дані свідчать про позитивний вплив ЛО на перебіг демієлінізуючих захворювань, зокрема на перебіг розсіяного склерозу [2].

Метою нашого дослідження було вивчення змін клітинного складу тимуса після використання різних доз ЛО за умов демієлінізації в органах центральної нервової системи (ЦНС) у короткі та віддалені терміни.

Матеріал і методи. У дослідженні було використано 70 безпородних щурів-самок з масою тіла 220–250 г. У 62 тварин моделювали експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ) за класичною методикою шляхом введення гомогенату спинного мозку з ад'ювантом Фрейнда у подушечки кінцівок [3]. Досліджували два терміни — через 21 добу та 39 днів після ініціації ЕАЕ. Для вивчення впливу ЛО при демієлінізації використовували гелій-неоновий лазер марки

ЛГН-206 — лазер газовий напусковий — потужністю 2 мВт, $\lambda=632$ нм. Перед ЛО тварин іммобілізували, використовуючи маску з ефірним наркозом, та зістригали хутро.

Для вивчення впливу дози ЛО на нервові волокна, що зазнали демієлінізації, поділили тварин на п'ять груп: 1-шу — 14 контрольних тварин з ЕАЕ; 2-гу — 17 тварин, яким протягом 5 днів проводили 5 сеансів по 3 хв у ділянку проекції тимуса та селезінки, щоденна доза впливу лазера становила 0,72 Дж; 3-тю групу — 17 тварин, яким протягом 5 днів проводили 5 сеансів по 5 хв у ділянку проекції тимуса та селезінки, щоденна доза впливу лазера становила 1,2 Дж; 4-ту — 14 тварин, яким протягом 5 днів проводили 5 сеансів по 6 хв у ділянку проекції тимуса та селезінки, щоденна доза впливу лазера становила 1,44 Дж; 5-ту — 8 інтактних тварин. ЛО за даної патології у щурів проведено за методом [4]. Парафінові зрізи товщиною 4–6 мкм отримували за допомогою ротормого автоматичного мікротома НМ360 (Carl Zeiss Jena GmbH). Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином та азуром II і еозином.

Морфометричний аналіз лімфоїдної популяції тимуса проводили за допомогою програми автоматичного аналізу. Досліджували три морфофункціональні зони тимуса: субтрабекулярну, де відбувається про-

ліферація й диференціація попередників Т-лімфоцитів; внутрішню кортикальну, де відбувається дозрівання та подальша диференціація Т-лімфоцитів; медулярну (мозкова речовина часточок тимуса), де знаходяться зрілі Т-лімфоцити. Аналізували випадкові зрізи з різних частин тимуса. Дослідження морфо- та денситометричних характеристик лімфоїдної популяції проводили за допомогою комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kotron Elektronik, Німеччина). Зображення, які отримували на мікроскопі AXIOSKOP за допомогою високочутливої камери COHU-4722 (COHU Inc., США), були введені в комп'ютерну систему цифрового аналізу зображення та цифровані за денситометричною шкалою з 256 градаціями сірого кольору. У скануючому режимі були подані всі поля зору з кожної перерахованої зони тимуса. Ідентифікацію клітин в отриманому зображенні проводили в автоматичному режимі за допомогою пакета прикладних програм VIDAS-386 (Kotron Elektronik, Німеччина).

Основними морфометричними характеристиками клітин були їхня площа, периметр, максимальний та мінімальний діаметри; допоміжними — коефіцієнти форми, елонгації та еквівалентний діаметр. Всі вказані характеристики визначали індивідуально для кожної клітини в автоматичному режимі [5]. У результаті класифікаційного аналізу було виділено дев'ять класів клітин лімфоїдної популяції тимуса: 1-й — лімфобласти; 2-й — лімфобласти з ознаками деструкції; 3-й — великі лімфоцити; 4-й — великі лімфоцити з ознаками деструкції; 5-й — середні лімфоцити; 6-й — середні лімфоцити з ознаками деструкції; 7-й — малі лімфоцити; 8-й — малі лімфоцити з ознаками деструкції; 9-й — лімфоцити в стані апоптозу (апоптичні тільця).

Отримані результати оброблені статистично.

Результати та їх обговорення. У субтрабекулярній зоні часточок тимуса спостерігали зменшення кількості малих лімфоцитів у тварин контрольної групи, особливо у віддалений термін дослідження — через 39 діб. У цей самий термін дослідження спостерігалось збільшення кількості великих та середніх лімфоцитів. Через 21 добу після ініціації ЕАЕ та використання різних доз ЛО визначались незначні зміни кількості різних форм лімфоцитів, а через 39 діб — невелике зменшення кількості малих лімфоцитів, яке було найбільш відчутним у тварин 4-ї групи, які отримували ЛО по 6 хв. Також через 39 діб після ініціації ЕАЕ та ЛО

спостерігалось невелике збільшення кількості середніх лімфоцитів, а кількість великих лімфоцитів практично не змінювалась (рисунок, а).

У кірковій речовині часточок тимуса у тварин контрольної групи спостерігалось зменшення кількості малих лімфоцитів, особливо через 39 діб після ініціації ЕАЕ.

Після ЛО кількість малих лімфоцитів практично не змінювалась, а середніх — підвищувалась пропорційно дозі ЛО, особливо у щурів через 39 діб після ініціації ЕАЕ (рисунок, б).

У складі мозкової речовини часточок тимуса спостерігалось зменшення кількості малих лімфоцитів у тварин всіх груп, окрім щурів, яким проводили ЛО протягом 3 хв у ранні терміни дослідження. Після ЛО у мозковій речовині часточок тимуса відмічались зниження кількості малих та середніх лімфоцитів та різке підвищення кількості великих лімфоцитів, яке визначалось у ранні та пізні терміни дослідження з використанням великих доз ЛО (по 5 та 6 хв) (рисунок, в).

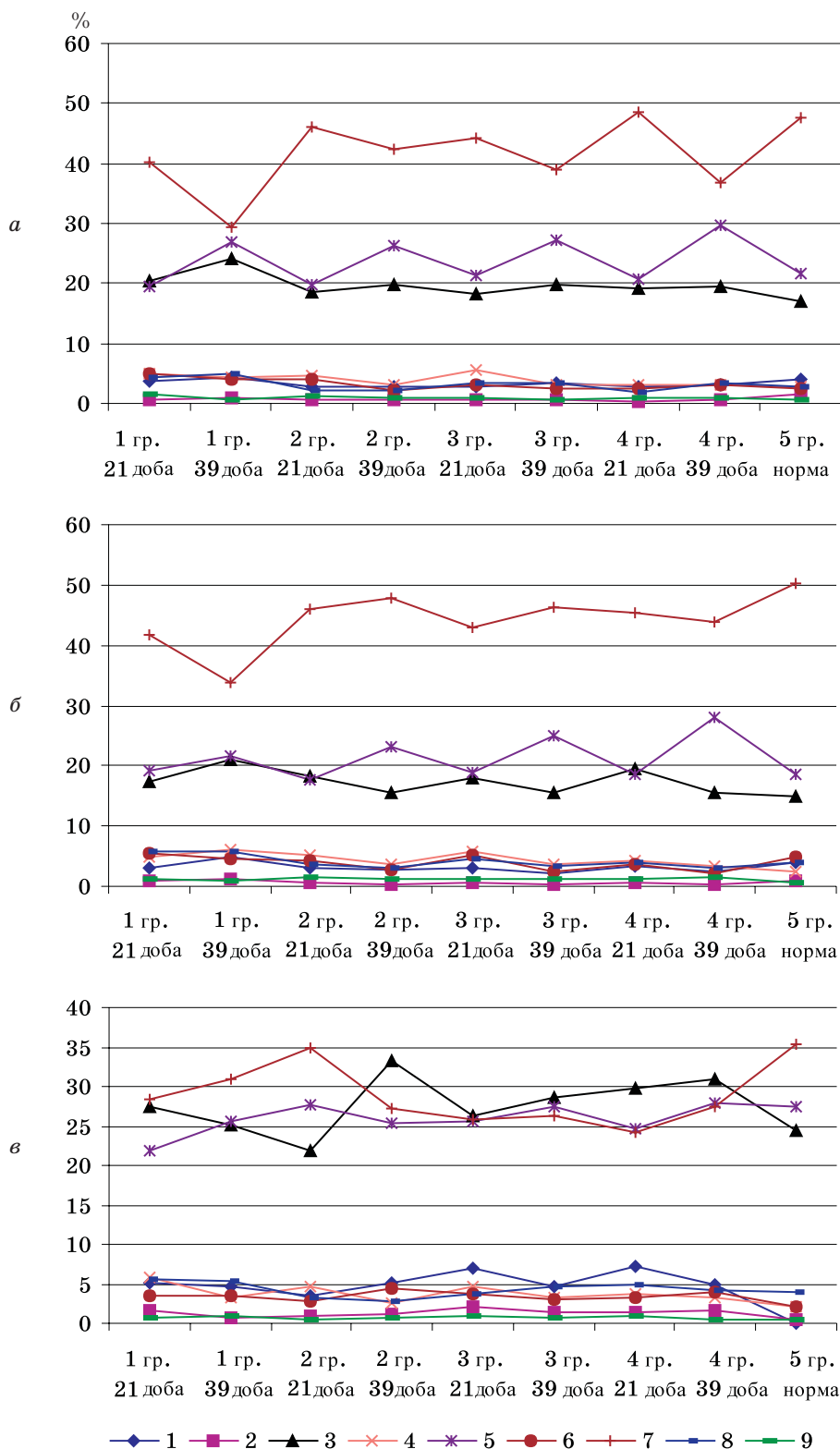
Зміни клітинного складу субтрабекулярної зони та кіркової речовини часточок тимуса у тварин різних груп мають подібний характер. ЛО позитивно впливає на підтримання кількості малих лімфоцитів у субтрабекулярній зоні та кірковій речовині, особливо у ранні терміни дослідження. У пізні терміни — через 39 діб — внаслідок ЛО підвищується кількість середніх лімфоцитів. Отримані дані вказують на імуностабілізуючу та імуностимулюючу дію ЛО і не суперечать даним літератури [1]. У мозковій речовині часточок тимуса кількісні зміни клітинного складу вказують на активацію міграційних процесів малих лімфоцитів після ЛО у великих дозах.

Висновки

1. Тимус бере активну участь в імунних реакціях при експериментальному алергічному енцефаломієліті як у ранні, так і у віддалені терміни дослідження.

2. Зміни клітинного складу субтрабекулярної зони та кіркової речовини часточок тимуса у тварин різних груп мають подібний характер. Лазерне опромінення позитивно впливає на підтримання кількості малих лімфоцитів у ранні терміни дослідження та підвищує кількість середніх лімфоцитів — у пізні.

3. У мозковій речовині часточок тимуса зменшується кількість малих лімфоцитів після лазерного опромінення у великих дозах.



Розподілення клітин лімфоїдної популяції по класах у складі субтрабекулярної зони (а), кіркової (б) та мозкової речовини (в) часточки тимуса

У наших подальших дослідженнях планується визначити кількісний склад клітин лімфоїдної популяції у білій пульпі селе-

зінки за умов експериментального алергічного енцефаломієліта та лазерного опромінення.

Список літератури

1. Макашова В.В., Гукасова К.Б., Змызгова А.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые клинико-иммунологические показатели у больных хроническим гепатитом. Перспективные направления лазерной медицины: Тезисы междунар. конф. М., 1992: 180–182.
2. Овсянников В.А., Елисева И.М., Ельчанинов Ф.П., Бурмистрова М.В. Лазерная терапия рассеянного склероза. Мат. междунар. конф. «Лазерные и информационные технологии в медицине XXI века», 21–22 июня 2001 г., Санкт-Петербург. СПб., 2001: 368–369.
3. Лисяний М.І., Маркова О.В., Бельська Л.М. Моделювання експериментального алергічного енцефаломієліту у щурів і його корекція клітинами аlogenного головного мозку. Фізіол. журн. 2001; 47, 5: 37–40.
4. Пат. України 45240 А. Мельник Н.О. Спосіб ремієлінізації нервових волокон. Опубл. 2002, бюл. 3.
5. Абрамов А.В., Колесник Ю.М., Любомирская В.А., Камишин А.М. Алгоритм автоматического анализа лимфоидной популяции тимуса. Вісн. морфології 2002; 2: 361–362.

**КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ДОЛЕК ТИМУСА ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ И ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ
Н.А. Мельник**

Исследован клеточный состав долек тимуса у крыс при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите и после лазерного облучения. Определено, что изменения клеточного состава субтрабекулярной зоны и коркового вещества долек тимуса у животных разных групп имеют схожий характер. Лазерное облучение положительно влияет на поддержание количества малых лимфоцитов в ранние сроки исследования и повышает содержание средних лимфоцитов — в поздние. После лазерного облучения в больших дозах в мозговом веществе долек тимуса количество малых лимфоцитов уменьшается.

Ключевые слова: экспериментальный аллергический энцефаломиелит, тимус, демиелинизация, ремиелинизация, лазерное облучение.

CELL-LIKE STRUCTURE IN THYMUS AT DEMYELINISATION AND AFTER USE LASER IRRADIATION**N.A. Melnik**

Cell-like structure in thymus of rats has been investigated at experimental allergic encephalomyelitis and after laser irradiation. It was defined, that changes of a cell-like structure in thymus in animals different groups have similar character. The laser irradiation influences positively on maintenance of quantity small lymphocytes in early lines of research and increases the contents mean lymphocytes in late. Quantity small lymphocytes decreases after laser irradiation in large dozes in thymus.

Key words: experimental allergic encephalomyelitis, thymus, demyelination, remyelination, laser irradiation.

Поступила 12.10.04

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ КРУПНЫХ ИНТЕРНЕЙРОНОВ ЗЕРНИСТОГО СЛОЯ КОРЫ МОЗЖЕЧКА КРЫСЫ

А.Ю. Степаненко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучена васкуляризация крупных интернейронов зернистого слоя коры мозжечка крысы. Установлено, что крупные интернейроны хорошо обеспечены капиллярами. В среднем на один крупный интернейрон зернистого слоя в пределах зоны васкуляризации приходится 1,04 капилляра. Прослеживается тенденция приближения капилляров к нейронам: половина капилляров находится на расстоянии до 10 мкм от нейронов. Удельная длина капилляров на расстоянии до 10 мкм от нейронов существенно выше средней для зернистого слоя.

Ключевые слова: кора мозжечка, интернейроны, васкуляризация.

Мозжечок является центральным органом равновесия, координации движений и регуляции мышечного тонуса. Кроме того, доказано участие коры мозжечка в высших интегративных процессах: обеспечении восприятия, внимания, долгосрочной памяти, речевой и когнитивной деятельности в целом [1]. Такое многообразие функций определяется уникальным нейронным составом и сложными межнейронными отношениями.

В коре мозжечка выделяют несколько типов нейронов. Клетки Пуркинье, зернистые, корзинчатые и звездчатые нейроны, клетки Гольджи являются «классическим» нейронами коры мозжечка; клетки Лугаро, униполярные кисточковые клетки — «новыми» [1, 2].

Несмотря на то, что количественные соотношения и функциональные связи между разными типами нейронов давно установлены, еще не до конца изучена степень функциональной активности разных нейронов. Судить о ней можно косвенно, анализируя степень васкуляризации нейронов, так как доказана высокая корреляция между степенью функциональной и метаболической активности нейрона и его обеспеченностью капиллярами [3].

Васкуляризация клеток Пуркинье описана ранее [4, 5]. Целью данного исследования является изучение васкуляризации крупных интернейронов зернистого слоя (КИЗС), к которым относятся клетки Лугаро и клетки Гольджи [1, 2].

Материал и методы. Исследование выполнено на 10 взрослых белых лабораторных крысах обоего пола. Морфометрические исследования проведены на полутонких срезах [6], представляющих собой сагиттальные сечения коры червя мозжечка. Толщина полу-

тонких срезов — около 1 мкм — примерно равна глубине резкости микроскопа, благодаря этому при окраске по Нисслию сечения всех основных элементов ткани мозга: нейронов, глиальных клеток и капилляров — видны одновременно и достаточно четко (рис. 1).

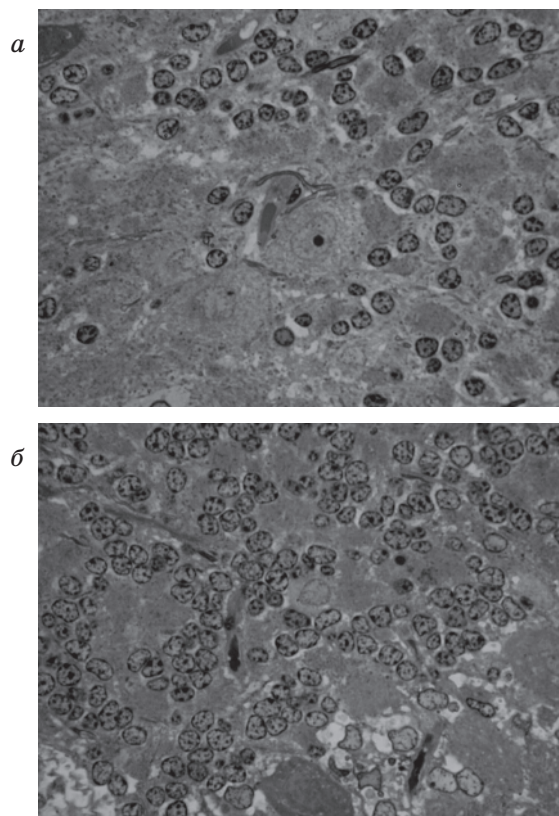


Рис. 1. Крупные интернейроны в зернистом слое коры мозжечка крысы: контакт капилляра с телом нейрона (а); приближение капилляра к нейрону на 10 мкм (б). Объектив $\times 100$, окуляр $\times 10$. Окраска по Нисслию, полутонкий срез

Изучали васкуляризацию КИЗС в коре червя мозжечка. Определяли количество капилляров, в зоне васкуляризации которых находится нейрон. Учитывались те нейроны, сечения которых проходят через их центр. С помощью окуляр-микрометра измеряли расстояние между ними и относили его к одному из интервалов: 0 (контакт тела нейрона с капилляром); 0–5; 5–10; 10–15; 15–20; 20–25 мкм.

Оценку нейроно-капиллярных отношений проводили методами, предложенными и описанными нами ранее [7]. Определяли количество сечений капилляров вокруг сечений нейронов; распределение сечений капилляров по расстояниям между нейроном и капилляром; зависимость удельной длины капилляров от расстояния до нейрона.

Обработку результатов проводили методами статистического анализа.

Результаты и их обсуждение. *Количество капилляров вокруг нейронов.* На удалении до 25 мкм от тела нейрона находятся от одного до трех сечений капилляров; иногда сечения капилляров в этой зоне отсутствуют. Распределение КИЗС в зависимости от количества капилляров вокруг них имеет следующий вид:

Количество капилляров вокруг КИЗС, k	Доля КИЗС, окруженных k капиллярами, %
0	14,85
1	67,82
2	15,35
3	1,98

Две трети нейронов имеют один, «собственный», капилляр. В среднем на один КИЗС приходится 1,04 капилляра.

Расстояние между нейроном и капилляром. Распределение капилляров в зависимости от их расстояния до нейронов следующее:

Расстояние x от капилляра до тела нейрона, мкм	%
0 (контакт с телом нейрона)	3,35
$0 < x \leq 5$	15,31
$5 < x \leq 10$	28,71
$10 < x \leq 15$	14,35
$15 < x \leq 20$	22,01
$20 < x \leq 25$	16,27

Прослеживается тенденция приближения капилляров к нейронам: треть капилляров находится на расстоянии от 5 до 10 мкм от тела КИЗС; всего же почти половина — на расстоянии до 10 мкм. Среднее расстояние между сечениями нейрона и капилляра со-

ставляет 11,8 мкм. Если расстояние между крупным нейроном и капилляром не превышает 10 мкм, между ними находится участок нейропиля или гломерула. Если расстояние между крупным нейроном и капилляром 15–25 мкм, между ними могут находиться зернистые нейроны (рис 1, б).

Зависимость удельной длины капилляров от расстояния до нейрона. Распределение капилляров вокруг КИЗС похоже на описанное нами ранее распределение капилляров вокруг клеток Пуркинье [4–5].

Стереометрический анализ позволил перейти от плоскостных (на срезе ткани) к трехмерным пространственным характеристикам. Расчеты показали, что удельная длина капилляров в пространстве 25 мкм вокруг нейронов в среднем составляет 756 мм/мм³, что в 1,5 раза выше, чем в зернистом слое в целом (500 мм/мм³). Зависимость удельной длины капилляров от расстояния нейрон — капилляр показана на рис. 2.

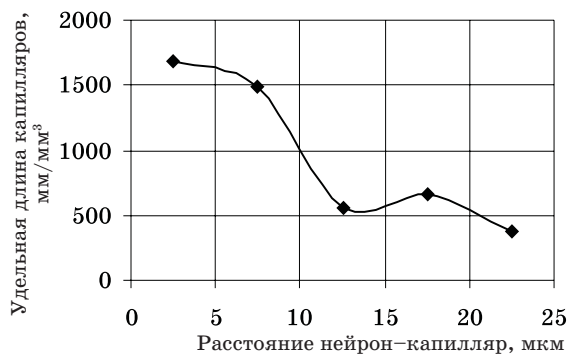


Рис. 2. Зависимость удельной длины капилляров от расстояния капилляра до тела нейрона

В пространстве вокруг нейронов на удалении до 5 и от 5 до 10 мкм от их тел удельная длина капилляров — почти 1700 и 1500 мм/мм³ соответственно — существенно выше средней по мозгу (1400 мм/мм³ [8]) и убывает примерно по линейному закону.

Таким образом, васкуляризация КИЗС значительно выше, чем васкуляризация зернистых нейронов, и сравнима с васкуляризацией клеток Пуркинье. Это свидетельствует о высоком уровне их метаболической и функциональной активности и подчеркивает важную корректирующую роль КИЗС в межнейронных взаимодействиях в коре мозжечка.

Выявление зависимости между морфологическими типами КИЗС и их васкуляризацией станет предметом дальнейших исследований.

Выводы

1. Крупные интернейроны зернистого слоя хорошо обеспечены капиллярами,

в среднем на один крупный интернейрон зернистого слоя приходится 1,04 капилляра.

2. Прослеживается тенденция приближения капилляров к нейронам: половина капил-

ляров находится на расстоянии до 10 мкм от нейронов.

3. Удельная длина капилляров на расстоянии до 10 мкм существенно выше средней для зернистого слоя.

Список литературы

1. Руководство по гистологии; В 2 т. Т. II. СПб.: СпецЛит, 2001: 573–580.
2. Степаненко А.Ю. Новые интернейроны коры мозжечка. Медицина сегодня и завтра 2004; 2: 42–47.
3. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. СПб.: Наука, 1994. 234 с.
4. Степаненко А.Ю. Особенности кровоснабжения клеток Пуркинье в коре червя мозжечка крысы. Медицина сегодня и завтра 2002; 3: 8–11.
5. Степаненко А.Ю. Васкуляризация клеток Пуркинье в филогенетически разных отделах коры червя мозжечка крысы. Biomedical and Biosocial Anthropology 2004; 2: 220–222.
6. Боголепов Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М.: Медицина 1976. 72 с.
7. Степаненко А.Ю. Метод оценки васкуляризации клеток Пуркинье мозжечка. Медицина сегодня и завтра 2004; 1: 37–40.
8. Блинков С.М., Глезер И.И. Мозг человека в цифрах и таблицах. М.: Медицина, 1964. 272 с.

КІЛЬКІСНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ВЕЛИКИХ ІНТЕРНЕЙРОНІВ ЗЕРНИСТОГО ШАРУ КОРИ МОЗОЧКА ЩУРА

О.Ю. Степаненко

Вивчена васкуляризація великих інтернейронів зернистого шару кори мозочка щура. Встановлено, що великі інтернейрони добре забезпечені капілярами. В середньому на 1 великий інтернейрон зернистого шару в межах зони васкуляризації припадає 1,04 капіляра. Простежується тенденція наближення капілярів до нейронів: половина капілярів знаходиться на відстані до 10 мкм від нейронів. Питома довжина капілярів на відстані до 10 мкм від нейронів суттєво вища за середню для зернистого шару.

Ключові слова: кора мозочка, інтернейрони, васкуляризація.

THE QUANTITATIVE CHARACTERISTIC OF THE VASCULARIZATION OF LARGE INTERNEURONS OF A RAT CEREBELLAR CORTEX

A.Yu. Stepanenko

Vascularization of large interneurons of a granular layer of rat cerebellar cortex of has been investigated. Founded, that large interneurons are well supplied with capillaries. On the average on one large interneurons it is necessary 1,04 capillaries. The tendency of approaching of capillaries to neurons is traced: half of capillaries is on distance up to 10 microns. Specific length of capillaries on distance up to 10 microns is much higher average for a granular layer.

Key words: Cerebellar cortex, interneurons, vascularization.

Поступила 15.10.04

МОРФОСТРУКТУРА ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ

Ю.Б. Лар'яновська, Н.В. Котелевець

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків
Центральна науково-дослідна лабораторія*

Проведено дослідження різних частин передміхурової залози нормальних білих лабораторних щурів. Встановлено, що в паренхімі можливо визначати 5 типів простатичних залоз, які відрізняються за місцем локалізації, формою ацинусів, розміром та кількістю згорток слизової, розміром епітеліальних клітин, які вистеляють стінки ацинусів. Співвідношення залозистої та стромальної складових залежить від ділянки передміхурової залози, у самій стромі варіює превалювання пухко волокнистої, волокнистої або м'язової тканини.

Ключові слова: морфоструктура, передміхурова залоза.

Під час доклінічних фармакологічних досліджень препаратів простатопротекторної дії використовують експериментальних тварин, зокрема, лабораторних щурів, у яких моделюють різні патології передміхурової залози. Але, проводячи дослідження, не можна обминути той факт, що передміхурова залоза щурів за своєю гістологічною будовою відрізняється від передміхурової залози людини [1–3]. В неї можна нарахувати щонайменше три дільниці, які є різними за будовою та функцією [4–6]. Разом з тим, морфологічні дослідження передміхурової залози лабораторних щурів у нормі вельми обмежені, хоча уява про структурні особливості різних її ділянок є безперечно необхідною. Це у повній мірі стосується експериментів, що ставлять за мету розробку лікарських препаратів для фармакокорекції захворювань передміхурової залози. Виходячи зі вказаного, за мету нашого дослідження було обрано вивчення гістоструктури передміхурової залози білих лабораторних щурів.

Матеріал і методи. Під час експерименту використані цілком здорові статевозрілі білі нелінійні щури масою 250–300 г. Було досліджено вентральні частки передміхурової залози разом з перешийком, дорсолатеральна частка (краніальна та каудальна долі), передня частка (разом з міхурцевою залозою). Зразки фіксовані у 10 % нейтральному формаліні, після спиртової проводки залиті у суміші целоїдину з парафіном. Зрізи завтовшки 4–5 мкм пофарбовані гематоксилином та еозином [7].

Результати. Аналіз оглядових препаратів продемонстрував відсутність у щурів чітко вираженої капсули передміхурової залози. Тканина залози у більшості випадків

безпосередньо стикається з оточувальною жировою парастатичною тканиною. Паренхіма вентральних часток передміхурової залози складається з численних поперечних профілів кінцевих відділів передміхурових залоз та зовсім нечисленних вивідних протоків. Ацинуси залоз помірно великі за розміром, круглясті або трохи подовжені за формою. Контур ацинусів рівний, чіткий, тургор стінок добрий. У просвіті ацинусів може вміщуватись еозонофільний секрет, що повністю або частково їх заповнює. Щільність, з якою розташовані ацинуси, висока, сполучнотканинні міжацинарні прошарки дуже вузькі, гладком'язові клітини в них поодинокі. Епітеліальна вистілка ацинусів складається з висококубічних або кубічних клітин, що розташовані в один ряд. Ядра займають у клітинах базальне положення (рис. 1). В області перешийка вентральних часток щільність ацинусів набагато знижена, прошарки пухкої сполучної тканини виражені достатньо.

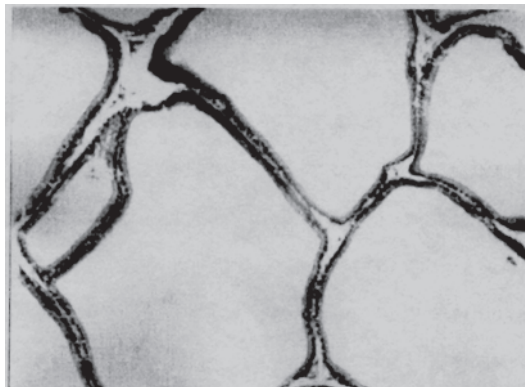


Рис. 1. Ацинуси простатичних залоз вентральної частки передміхурової залози щура. Фарбування гематоксилином та еозином $\times 250$

У дорсолатеральній частці передміхурової залози паренхіма складається з поперечних профілів кінцевих відділів декількох типів передміхурових залоз, що відрізняються за розміром та локалізацією, за наявністю згорток слизової та за висотою епітеліальних клітин. Там, де проходять ампули сім'яносних протоків (краніальна область цієї частки), містяться ацинуси залоз, що характеризуються поодиноким або груповим (частіше) розміщенням, по 2–4 у групі. Кожна група оточена достатньо широким прошарком волокнистої тканини, а безпосередньо ацинус оточений вузьким сполучнотканинним пояском зі включенням гладком'язових клітин. Епітелій, що встеляє стінки ацинусів, кубічний або низькокубічний, форма ацинусів варіює від круглястої до подовженої. У центрі просвіта практично завжди можна визначити дуже характерний інтенсивно еозонофільний згусток вакуольнозернистого секрету. Ацинуси частіше дрібні, але зустрічаються й розтягнуті форми. Тургор стінок добрий (рис. 2). Якщо така група або групи ацинусів зрізані у безпосередній близькості до ампул вивідних протоків передміхурових залоз, тоді весь комплекс оточений потужним сполучнотканинним шаром. Потужний сполучнотканинний шар оточує також вивідні протоки сім'яних міхурців і сім'яносного протоку, початкову частину сечовипускного каналу. Самі ж вивідні протоки передміхурових залоз вистелені багаторядним епітелієм. Клітини епітелію дрібні, слизова утворює багаточисленні галузисті згортки.

Поблизу від шийки сечового міхура, початкової частини сечовипускного каналу локалізується ще один тип передміхурових залоз. Ацинуси цих залоз достатньо варіа-

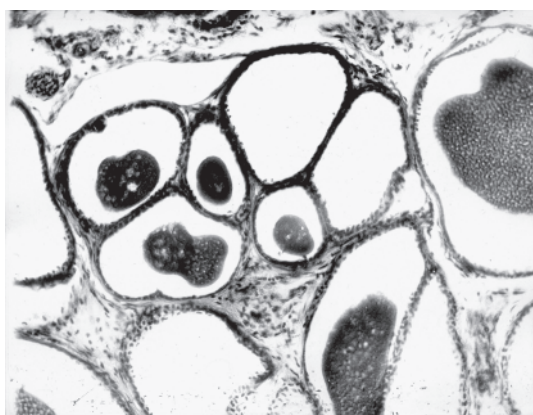


Рис. 2. Ацинуси простатичних залоз краніальної зони дорсолатеральної частки передміхурової залози щура. Фарбування гематоксиліном та еозинном $\times 250$

бельні за формою та розміром; клітини епітелію, що вистеляють просвіт, висококубічні або кубічні. Ядра розташовані базально, цитоплазма клітин є доволі просвітленою. Слизова утворює нечисленні дрібнуваті згортки (рис. 3). У просвіт часто можна побачити іл, нижній ниткоподібний, або гомогенний щільний еозонофільний секрет. Тургор стінок добрий. Серед ацинусів можна визначити або пухкволокнисту, або волокнисту тканину (в залежності від наближення чи віддалення від шийки сечового міхура), самі ж міжацинарні проміжки є доволі широкими.

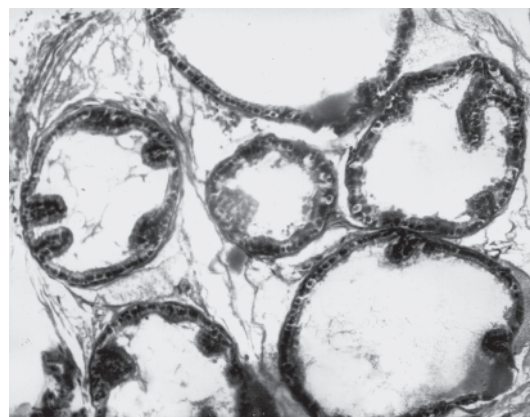


Рис. 3. Ацинуси простатичних залоз краніальної зони дорсолатеральної частки передміхурової залози щура. Фарбування гематоксиліном та еозинном $\times 250$

У каудальній області дорсолатеральної частки передміхурової залози містяться поперечні профілі ще одного типу передміхурових залоз. Ацинуси вистелені циліндровими або висококубічними клітинами. Ядра розташовані базально, цитоплазма пофарбована рівномірно, самі ж клітини лежать у один ряд. Щільність розташування ацинусів є достатньо високою. Кожен ацинус оточений тонким прошарком сполучної тканини з гладком'язовими елементами (рис. 4). У просвіті ацинусів доволі часто вміщується еозонофільний секрет, що має різну щільність.

У передній частці передміхурової залози містяться в основному крупні ацинуси. Епітеліальні клітини, що вистеляють стінки ацинусів, висококубічні. Ядра займають центральне положення. Слизова утворює високі галузисті згортки (рис. 5).

Як правило, стромальної ніжки згортки не мають. Ацинуси оточені вираженою м'язовою тканиною, в якій містяться кровоносні судини різного калібру. Поруч з ацинусами передміхурової залози розташовані по-

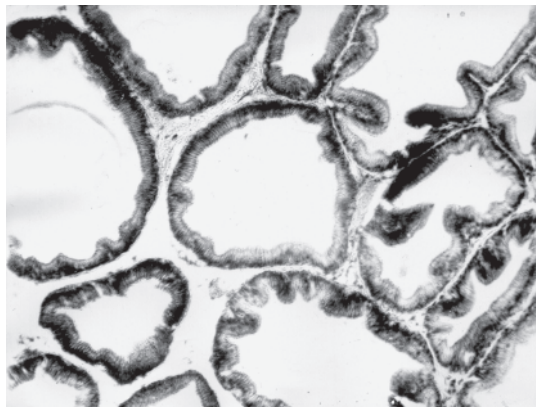


Рис. 4. Ацинуси простатичних залоз каудальної зони дорсолатеральної частки передміхурової залози щура. Фарбування гематоксилином та еозином $\times 250$

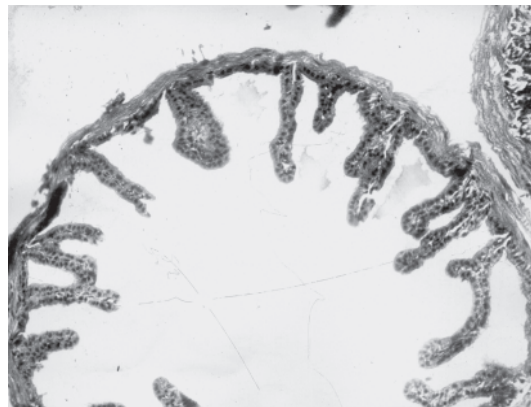


Рис. 5. Ацинуси простатичних залоз передньої частки передміхурової залози щура. Фарбування гематоксилином та еозином $\times 250$

перечні профілі ацинусів міхурцевої залози, з якою передня частина передміхурової залози тісно пов'язана анатомічно. Ці ацинуси відрізняються дуже складним галузистим характером згорток слизової. Епітелій циліндричний, ядра розташовані більш базально. М'язова тканина наявна більш потужно, ніж у передній частці передміхурової залози. У просвіті часто вміщується багато секрету, при цьому згортки слизової вирівняні.

Список літератури

1. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии. М.: Изд-во Московского университета, 1968. 275 с.
2. Шабад Л.М. Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте. М.: Медицина, 1967. 384 с.
3. Оно У., Suzuki K., Kashiwagi B., Shibata Y. et al. Androgen-dependent blood flow control and morphological changes of the capillaries in rat prostate. Int. J. Androl. 2004; 27, 1: 50–56.
4. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. К.: Высшая школа, 1983. 878 с.
5. Weihua Z., Makela S., Andersson L. et al. A role for estrogen receptor ? in the regulation of growth of the ventral prostate. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001; 98, 11: 6330–6335.
6. Marker P., Donjacour A., Dahiya R. et al. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. Dev. Biol. 2003; 253: 165–174.
7. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. М.: Медицина, Ленингр. отд. 1969. 424 с.

МОРФОСТРУКТУРА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЛЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Ю.Б. Ларьяновская, Н.В. Котелевец

У нормальных белых лабораторных крыс проведено исследование разных частей предстательной железы. Установлено, что в паренхиме определяется 5 типов простатических желез, которые отличаются друг от друга местом локализации, формой ацинусов, размером и численностью складок слизистой, размером эпителиальных клеток, выстилающих стенки ацинусов. Соотношение железистой и стромальной составляющей зависит от участка железы, в самой строме варьирует преобладание рыхло-волокнистой, волокнистой или мышечной ткани.

Ключевые слова: морфоструктура, предстательная железа.

PROSTATE MORPHOSTRUCTURE OF WHITE RATS

Y.B. Laraynovskaya, N.V. Kotelevets

The investigation of different parts of white rats prostate was established. It was determined that there are 5 different types of prostatic glandular cells which are distinguished one from another by place of localization, shape of cells, size and number of mucosal folds, size of epithelium cells that cover walls. Correlation between glandular and stromal components depends on part of prostate.

Key words: morphostructure, prostate.

Поступила 25.05.04

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛУТАРГІНУ ПРИ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

*К.А. Посохова, О.М. Олещук, В.В. Ніколаєва, О.В. Гриців, І.М. Кліщ,
О.О. Казанська, Л.Й. Плосканич, Т.А. Лебедєва*

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

В експериментах на білих щурах встановлено, що при гострій циркуляторно-гемічній гіпоксії, зумовленій крововтратою, гострій гемічній гіпоксії, викликаній інгаляцією монооксиду вуглецю, хронічній гемічній гіпоксії (повторні інгаляції СО протягом 7 і 14 днів), хронічній гіпоксичній гіпоксії (повторне перебування тварин у замкненому просторі), стрептозотоциновому цукровому діабеті, гострому ураженні печінки чотирьохлористим вуглецем та ішемічно-реперфузійному її ушкодженні у печінці піддослідних тварин спостерігаються односпрямовані зміни: зниження кількості стабільного метаболіту оксиду азоту — NO_2^- , зростання рівня процесів перекисного окислення ліпідів та зменшення активності антиоксидантної системи. У цих умовах попередник синтезу оксиду азоту глутаргін має лікувально-профілактичну дію, що проявляється істотним зменшенням процесів ліпідної пероксидації та зростанням активності антиоксидантної системи у печінці та супроводжується нормалізацією вмісту нітрит-аніону.

Ключові слова: печінка, оксид азоту, гіпоксія, глутаргін, монооксид вуглецю, стрептозоточин, ішемія-реперфузія, чотирьохлористий вуглець.

Експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що L-аргініну-L-глутамат, або глутаргін (ВАТ «Здоров'я», Харків), проявляє лікувальну активність при гострих і хронічних гепатитах, цирозі печінки, печінковій енцефалопатії, лептоспірозі, отруєнні гепатотропними отрутами, при метаболічній інтоксикації, яка виникає на тлі зниження антиоксидантної функції печінки [1–4]. Вважається, що позитивний ефект глутаргину у цих випадках насамперед зумовлений його антиоксидантною, мембраностабілізуючою, гіпоамоніємічною дією. З іншого боку, наявний у його складі L-аргінін є прекурсором синтезу оксиду азоту (NO) — біологічного медіатора, який регулює численні фізіологічні та патологічні процеси [5–8]. Отже, можна припустити, що позитивний ефект глутаргину у вищезгаданих ситуаціях реалізується і через активацію утворення NO. Разом з тим, у питанні ролі системи L-аргінін/NO у патогенезі різноманітних патологічних станів на сьогоднішній день більше неясностей, ніж чітко доведених фактів.

Метою даного дослідження було встановлення впливу глутаргину на стан печінки при ряді експериментальних моделей, коли цей орган уражується первинно чи вторинно, та з'ясування можливої ролі активації синтезу оксиду азоту в гепатотропній дії препарату.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на 186 білих щурах-самцях, яких утри-

мували на звичайному раціоні віварію. Вияток становили тварини з діабетом, яким обмежували в їжі легко засвоювані вуглеводи. Моделювали такі патологічні стани: циркуляторно-гемічну гіпоксію [9] — 1-ша серія, гостру гіпоксію, спричинену інгаляцією монооксиду вуглецю (СО-гіпоксія) [10] — 2-га серія, хронічну СО-гіпоксію [11] — 3-тя серія, хронічну гіпоксичну гіпоксію (утримання тварин протягом аналогічного 3-ї серії проміжку часу у замкненому просторі) — 4-та серія (ця група щурів одночасно слугувала контролем для попередньої серії), стрептозотоциновий цукровий діабет [12] — 5-та серія, CCl_4 -гепатит [13] — 6-та серія, ішемію-реперфузію печінки [14] — 7-ма серія. Половині тварин у перелічених серіях вводили глутаргін (внутрішньоочеревино, 45 мг/кг маси): у 1-й і 2-й серіях — протягом 3-х тижнів до моделювання патології, у 3-й і 4-й серіях — з першого дня експерименту, протягом 7 та 14 днів, у 5-й серії — через 2 тижні після одноразового введення стрептозоточину, впродовж наступних 2-х тижнів, у 6-й серії — тричі через 6, 30 та 54 год після введення CCl_4 , у 7-й серії — протягом 7 днів перед моделюванням ураження. Вибір дози, способу та тривалості введення препарату в усіх випадках ґрунтувався на даних літератури. Контролем були відповідно: у 1-й серії — тварини, яким здійснювали розтин м'яких тканин стегна без вскриття судин, у 2-й серії — щури, що перебували відповід-

ний термін у замкненому просторі, у 4-й і 5-й серіях — інтактні тварини, у 6-й серії — тварини, яким вводили розчинник (оливкову олію), у 7-й серії — щури, в яких після лапаротомії здійснювали маніпуляції на судинах печінки без накладання лігатури. Після виведення тварин з досліду визначали у гомогенатах печінки вміст ТБК-активних продуктів (ТБК) [15], гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [16], кількість відновленого глутатіону (Г-SH) [17], активність супероксиддисмутази (СОД) [18]. Про вміст NO у печінці робили висновок за кількістю його стабільного метаболіту нітрит-аніону (NO_2^-) [19]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили, використовуючи критерій t Стюдента та метод кореляційного аналізу. Про тісну кореляцію робили висновок, коли коефіцієнт кореляції був не нижчий за 0,7.

Результати. Результати проведених експериментів, які представлено у табл. 1, свідчать, що при всіх вивчених патологічних станах, незалежно від виду патології та терміну спостереження, у печінці спостерігається зниження вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту NO_2^- : відповідно у 1-й серії — на 19,7 %, у 3-й серії — на 17,2 і 25,4 % (на 7-й та 14-й дні досліду), у 4-й серії — на 13,4 і 19,5 % (на 7-й та 14-й дні досліду), у 5-й серії — на 15,4 %, у 6-й серії — на 18,2 %, у 7-й серії — на 18,8 та 37,6 % (через 15 і 60 хв експерименту).

На тлі зареєстрованих змін вмісту NO_2^- у печінці відбувається активація процесів переокиснення клітинних та субклітинних мембран, про що свідчить наростання у го-

могенатах органа вмісту гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів (табл. 2): відповідно у 1-й серії — в 1,8 та 2,1 рази, у 2-й серії — в 1,4 та 2,1 рази, у 3-й серії — на 15,1 та 17,2 % (7 днів) та 19,3 і 22,0 % (14 днів), у 4-й серії — на 12,2 і 15,0 % (7 днів) та 18,3 і 19,4 % (14 днів), у 5-й серії — на 28 % і в 1,9 рази, у 6-й серії — на 73,6 і 43,7 %, у 7-й серії — в 1,7 та 3,0 рази (через 15 хв) та 1,6 та 2,6 рази (через 60 хв).

Одночасно відмічено зменшення активності супероксиддисмутази та вмісту відновленого глутатіону (табл. 3): відповідно у 1-й серії — у 2,7 і 1,3 рази, у 2-й серії — у 2,0 рази та на 33 %, у 3-й серії — на 12 та 11 % (7 днів) та на 14 % (лише вмісту відновленого глутатіону, 14 днів), у 6-й серії — на 42,5 і 35,4 %, у 7-й серії — у 2,1 та 3,1 рази (15 хв) та у 2,1 і 3,2 рази. У 5-й серії вміст відновленого глутатіону також знизився (на 24,5 %) при одночасному зростанні активності СОД (на 32,4 %).

Результати проведеного кореляційного аналізу доводять, що між вмістом нітрит-аніону та показниками перекисного окиснення ліпідів чи антиоксидантної системи існують тісні зв'язки. При цьому коефіцієнти парної кореляції між кількістю NO_2^- та вмістом гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів у вищеперелічених серіях дослідів коливаються у межах від -0,66 до -0,97, а між кількістю NO_2^- і активністю супероксиддисмутази та вмістом відновленого глутатіону спостерігається тісний прямий зв'язок (коефіцієнти кореляції становили від 0,72 до 0,96).

Таблиця 1. Зміни вмісту нітрит-аніону в гомогенатах печінки при патологічних станах різного генезу та при застосуванні глутаргіну ($M \pm m$)

Модель патології	Термін дослідження	Вміст NO_2^- у печінці (мкмоль/кг)		
		контроль	патологія	патологія+ глутаргін
Циркуляторно-гемічна гіпоксія	1 год	1,27±0,02	1,02±0,01*	1,33±0,02**
Гостра СО-гіпоксія	1 год	1,06±0,01	0,94±0,01	1,25±0,01**
Хронічна СО-гіпоксія	7 днів	1,76±0,07	1,46±0,03*	1,82±0,06**
	14 днів	1,64±0,08	1,23±0,04*	1,55±0,08**
Хронічна гіпоксична гіпоксія	7 днів	2,03±0,05	1,76±0,07*	2,09±0,04**
	14 днів	2,03±0,05	1,64±0,08*	2,01±0,07**
Цукровий діабет	4 тижні	1,17±0,07	0,98±0,04*	1,67±0,02**
CCl ₄ -гепатит	3 дні	1,65±0,09	1,35±0,05*	1,55±0,06**
Ішемія-реперфузія печінки	15 хв	2,23±0,12	1,81±0,06*	2,90±0,18**
	60 хв	2,13±0,12	1,33±0,24*	2,53±0,12**

Примітки. Тут і в табл. 2, 3

1.* — вірогідність відносно контролю, ** — вірогідність відносно патології.

2. n=6.

Таблиця 2. Зміни вмісту деяких продуктів перекисного окислення ліпідів у гомогенатах печінки при патологічних станах різного генезу та при застосуванні глутаргіну ($M \pm t$)

Модель патології	Термін дослідження	Вміст ГПЛ (ум.од./кг)/Вміст ТБК (ммоль/кг)		
		контроль	патологія	патологія+ глутаргін
Циркуляторно-гемічна гіпоксія	1 год	4,45±0,05	7,93±0,04*	5,02±0,11**
		4,97±0,16	10,47±0,11*	6,08±0,14**
Гостра СО-гіпоксія	1 год	5,84±0,04	7,96±0,05*	5,27±0,05**
		5,63±0,12	11,39±0,25*	5,94±0,17**
Хронічна СО-гіпоксія	7 днів	9,23±0,07	10,62±0,05*	9,57±0,06**
		8,43±0,04	9,86±0,04*	8,68±0,05**
	14 днів	9,72±0,05	11,56±0,08*	10,17±0,04**
		8,69±0,07	10,61±0,07*	9,02±0,06**
Хронічна гіпоксична гіпоксія	7 днів	8,24±0,06	9,23±0,07*	8,22±0,07**
		7,31±0,06	8,43±0,04*	7,34±0,06**
	14 днів	8,24±0,06	9,72±0,05*	8,17±0,04**
		7,31±0,06	8,69±0,07*	7,21±0,04**
Цукровий діабет	4 тижні	4,32±0,06	5,53±0,05*	4,44±0,06**
		4,56±0,04	8,44±0,30*	6,36±0,30**
CCl ₄ -гепатит	3 дні	3,53±0,29	6,13±0,27*	5,17±0,07**
		3,06±0,10	4,40±0,22*	3,45±0,05**
Ішемія-реперфузія печінки	15 хв	5,93±0,13	10,10±0,48*	6,97±0,33**
		5,13±0,27	15,17±0,36*	8,69±0,45**
	60 хв	5,50±0,27	8,60±0,39*	7,17±0,26**
		4,93±0,35	12,62±0,16*	7,41±0,41**

При введенні глутаргіну рівень NO_2^- у гомогенатах печінки істотно зростає, з повним його відновленням у всіх серіях дослідів, а у серіях 1, 2, 5 та 7-й — з перевищенням величин контролю (табл. 1). Одночасно спостерігається зменшення процесів перекисного окислення ліпідів. Причому у 2-й, 3-й (перший термін дослідження) та 4-й серіях вміст гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів у печінці повністю нормалізується. У 5-й серії до вихідного рівня відновлюється кількість ГПЛ. Аналогічні закономірності прослідковуються і з боку показників активності СОД та вмісту відновленого глутатіону (табл. 3).

Обговорення результатів. Виникає питання, які механізми лежать в основі позитивного впливу глутаргіну на стан печінки при таких різномірних станах, як гіпоксична та гемічна гіпоксія, гіпоксія, зумовлена крововтратою, цукровий діабет, ураження печінки чотирихлористим вуглецем та ішемічно-реперфузійне її ушкодження. Відомо, що універсальною властивістю глутаргіну є антиоксидантна та мембраностабілі-

зуюча дія, яка може реалізуватись як через антиоксидантну дію самих амінокислот (глутамінової та аргініну), так і через їх активні метаболіти (глутатіон, ГАМК, пролін) [20, 21]. З іншого боку, не менш важливе значення, на наш погляд, у перелічених ситуаціях відіграє залученість системи L-аргінін-NO до внутрішньоеритроцитарної регуляції спорідненості гемоглобіну до кисню, до формування кисневотранспортної функції крові при окислювальному стресі та гіпоксії, до процесів оксигенації та деоксигенації у капілярах малого та великого кола кровообігу [22–26]. Зокрема, доведено, що надлишок NO в крові, який захоплюється гемоглобіном, збільшує швидкість та ефективність вивільнення кисню з гемоглобіну у гіпоксичних тканинах [26–28]. Можливо, позитивні наслідки при призначенні попередника синтезу оксиду азоту глутаргіну при вивчених нами гіпоксичних станах (циркуляторно-гемічній, гіпоксичній та гемічній гіпоксії) обумовлені саме цими механізмами. Дане припущення підтверджується дослідженнями [29], які показали

Таблиця 3. Зміни деяких показників антиоксидантної системи у гомогенатах печінки при патологічних станах різного генезу та при застосуванні глутаргіну ($M \pm m$)

Модель патології	Термін дослідження	СОД (ум.од./кг)/GSH (ммоль/кг)		
		контроль	патологія	патологія+ глутаргін
Циркуляторно-гемічна гіпоксія	1 год	4,93±0,22	1,80±0,02*	3,71±0,06**
		5,21±0,23	4,12±0,08*	4,97±0,11**
Гостра СО-гіпоксія	1 год	3,78±0,05	1,82±0,07*	3,74±0,06**
		4,73±0,09	3,15±0,06*	4,56±0,09**
Хронічна СО-гіпоксія	7 днів	2,43±0,03	2,12±0,04*	2,33±0,06
		4,86±0,07	4,27±0,06*	4,76±0,06**
	14 днів	2,26±0,05	1,96±0,08	2,20±0,04
		4,65±0,04	3,99±0,04*	4,47±0,06**
Хронічна гіпоксична гіпоксія	7 днів	2,80±0,04	2,43±0,03*	2,72±0,07**
		5,47±0,08	4,86±0,07*	5,35±0,07
	14 днів	2,80±0,04	2,26±0,05*	2,60±0,05**
		5,47±0,08	4,65±0,04*	5,21±0,04**
Цукровий діабет	4 тижні	2,07±0,07	2,74±0,06*	1,94±0,05**
		5,34±0,13	4,03±0,09*	5,09±0,11**
CCl ₄ -гепатит	4 дні	4,59±0,10	2,64±0,39*	3,56±0,24**
		4,16±0,07	2,69±0,14*	3,52±0,07**
Ішемія-реперфузія печінки	15 хв	4,33±0,72	2,04±0,33*	4,03±0,45**
		3,66±0,23	1,63±0,14*	2,20±0,16**
	60 хв	4,96±0,50	2,38±0,21*	4,49±0,53**
		3,84±0,32	1,19±0,22*	3,26±0,23**

істотне пригнічення продукції NO при гострій СО-гіпоксії з одночасним зниженням вмісту аргініну. Екзогенний L-аргінін у цих умовах сприяв зростанню вмісту NO₂⁻ у тканинах на тлі гіпоксичного впливу та прискорював відновні процеси у періоді реоксигенації.

Роль NO при ішемії-реперфузії печінки, за даними [30], полягає у зменшенні запальної відповіді, пригніченні продукції цитокінів та молекул адгезії. Причому, інгібітор індукційної NO-синтази у цих умовах збільшує процеси ліпідної пероксидації та пошкодження тканини печінки, а попередник синтезу оксиду азоту проявляє протилежну дію [31].

Доведена також участь NO у патогенезі цукрового діабету як першого, так і другого типів [32–34]. Водночас дані про роль змін активності системи NO при цій патології є суперечливими. З одного боку, показано, що оксид азоту виступає медіатором імунітопосередкованої деструкції бета-клітин острівців Лангерганса при діабеті, а

призначення інгібіторів його синтезу справляє позитивний вплив на прояви даного захворювання [35, 36]. Отримані ж у наших експериментах докази позитивного впливу попередника синтезу NO глутаргіну при стрептозотоциновому цукровому діабеті підтверджуються дослідженнями інших авторів, які стверджують, що при цукровому діабеті спостерігається зменшення вмісту в ендотелії судин субстрату для синтезу NO — L-аргініну, а його включення у дієту тварин супроводжується покращанням перебігу даного захворювання [37, 38].

Що стосується механізмів зареєстрованого нами протекторного впливу глутаргіну при CCl₄-індукованому ураженні печінки, на сучасному етапі розвитку знань з даного питання важко зробити якісь однозначні висновки, оскільки у доступній літературі роль NO у пошкодженні печінки, спричиненому різними ксенобіотиками, продовжує дискутуватися [39, 40]. Найвірогідніше, така його дія пов'язана з антиоксидантними властивостями.

Висновки

1. При гострій циркуляторно-гемічній гіпоксії, зумовленій крововтратою, гострій гемічній гіпоксії, викликаній інгаляцією монооксиду вуглецю, хронічній гемічній гіпоксії (повторні інгаляції СО протягом 7 і 14 днів), хронічній гіпоксичній гіпоксії (повторне перебування тварин у замкненому просторі), стрептозотоциновому цукровому діабеті, гострому ураженні печінки чотирихлористим вуглецем та ішемічно-реперфузійному її uszkodженні у печінці піддослідних тварин спостерігаються односпря-

мовані зміни: зниження кількості стабільного метаболіту оксиду азоту — NO_2^- , зростання рівня процесів перекисного окислення ліпідів та зменшення активності антиоксидантної системи.

2. Попередник синтезу оксиду азоту глутаргін при перелічених патологічних станах має лікувально-профілактичну дію, що проявляється істотним зменшенням процесів ліпідної пероксидації та зростанням активності антиоксидантної системи у печінці та супроводжується нормалізацією вмісту нітрит-аніону.

Список літератури

1. *Бабак О.Я.* Применение нового отечественного препарата глутаргина в гастроэнтерологии. Сучасна гастроентерологія 2003; 2 (12): 85–89.
2. *Ковешніков О.В.* Оцінка ефективності глутаргіну в комплексі хірургічного лікування хронічного калькульозного холециститу, поєданого з патологією печінки. Укр. мед. альманах 2003; 6, 1: 41–44.
3. *Ковешніков О.В.* Вплив глутаргіну на стан енергетичного метаболізму у комплексі хірургічного лікування хронічного калькульозного холециститу, поєданого з патологією печінки. Укр. мед. альманах 2003; 6, 2: 28–31.
4. *Меркулова Ю.В., Чайка Л.А.* Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите. Фармаком. 1998; 5: 34–39.
5. *Соловійов А.І., Стефанов О.В.* Терапевтичні донори оксиду азоту: клітинні механізми дії та перспективи клінічного застосування. Ліки 1996; 5–6: 50–54.
6. *Виноградов Н.А.* Многоликая окись азота. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1997; 2: 6–11.
7. *Малышев И.Ю.* Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1997; 1: 49–55.
8. *Петренко Ю.М., Шашурин Д.А., Титов В.Ю.* Новые источники оксида азота, их возможная физиологическая роль и значение. Эксперим. и клинич. фармакология 2001; 64, 2: 72–80.
9. *Кукоба Т.В., Середенко М.М.* Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при циркуляторно-гемічній гіпоксії та його корекція індометацином. Ліки 1998; 3: 39–42.
10. *Посохова К.А., Буковська В.В., Кліщ І.М., Олещук О.М.* Зміни деяких біохімічних показників при важкій гемічній гіпоксії, викликаній інгаляцією монооксиду вуглецю. Здобутки клінічної та експериментальної медицини (Зб. наук. праць XLV підсумкової науково-практичної конференції, Тернопіль, 7 червня 2002 р.). Тернопіль: Укрмедкнига, 2002: 139.
11. *Посохова К.А., Гриців О.В., Олещук О.М.* Вплив аргініну на прояви гіпоксичної гіпоксії та гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом. Вісник наукових досліджень 2004; 1: 93–96.
12. *Onozato M.L., Tojo A., Goto A. et al.* Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB. Kidney Int. 2002; 61, 1: 186–194.
13. *Губський Ю.И.* Коррекция химических поражений печени. К.: Здоров'я, 1989. 168 с.
14. *Дудник Л.Б., Биленко М.В., Алесенко А.В. и др.* Интенсификация перекисного окисления и изучение состава липидов в гомогенате и субклеточных фракциях ишемизированной печени. БЭБИМ 1980; 11: 41–43.
15. *Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб. дело 1988; 11: 41–43.
16. *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33–35.
17. *Ellman G.L.* Tissue sulfhydryl groups. Arch. Biochem. Biophys. 1959; 82: 70–77.
18. *Чевари С., Чаба И., Секей И.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. Лаб. дело 1985; 11: 678–684.
19. *Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids.* L.C. Green, A.W. David, J. Glogovski et al. *Anal. Biochem.* 1982; 126, 1: 131–138.
20. *Меркулова Ю.В., Гомон О.Н., Чайка Л.А.* Фармакологические исследования препарата глутаргин. Глутаргин — нові принципи фармакотерапії захворювань печінки. Зб. робіт наук.-практ. конф., Харків, 2003: 7–10.
21. *Круглова О.В., Декалюк И.В.* Влияние глутаргина на уровень средних молекул и показатели перекисного окисления липидов у больных с хроническими гепатитами невирусной этиологии. Зб. робіт наук.-практ. конф., Харків, 2003: 45–48.
22. *Zinchuk V., Borisiuk V.* The effect of NO synthase inhibition on blood oxygen-carrying function during hyperthermia in rats. *Respir. Physiol.* 1998; 113, 1: 39–45.
23. *Zinchuk V.* High hemoglobin affinity to oxygen and its relationships with lipid peroxidation during fever. *J. Physiol. Biochem.* 1999; 55, 4: 301–308.

24. Nitric oxide is consumed, rather than conserved, by reaction with oxyhemoglobin under physiological conditions. M.S. Joshi, T.B.Jr. Ferguson, T.H. Han et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2002; 99,16: 10341–10346.

25. Nitric oxide's reactions with hemoglobin: a view through the SNO-storm. M.T. Gladwin, J.R. Lancaster, V.A. Freeman, A.N. Schechter. Nat. Med. 2003; 9, 5: 496–500.

26. *Зинчук В.В.* Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина. Успехи физиологических наук 2003; 34, 2: 33–45.

27. *Yonetani T.* Nitric oxide and hemoglobin. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1998; 112, 3: 155–160.

28. Haemoglobin: NO transporter, NO inactivator or NO one of the above? A.J. Hobbs, M.T. Gladwin, R.P. Patel et al. Trends Pharmacol. Sci. 2002; 23, 9: 406–411.

29. Characterization of suppression of nitric oxide production by carbon monoxide poisoning in the striatum of free-moving rats as determined by in vivo brain microdialysis; S. Hara, T. Mukai, K. Kurosaki et al. Brain Res. 2003; 979, 1–2: 27–36.

30. *Inglott F.S., Mathie R.T.* Nitric oxide and hepatic ischemia-reperfusion injury. Hepatogastroenterology 2000; 47, 36: 1722–1725.

31. *Hsu C.M., Wang J.S., Liu C.H., Chen L.W.* Kupffer cells protect liver from ischemia-reperfusion injury by an inducible nitric oxide synthase-dependent mechanism. Shock. 2002; 17, 4: 280–285.

32. *Choi K.C., Lee S.C., Kim N.H. et al.* Role of nitric oxide in the pathogenesis of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. Korean J. Intern. Med. 1999; 14, 1: 32–41.

33. *Farkas K., Sarman B., Jermendy G., Somogyi A.* Endothelial nitric oxide in diabetes mellitus: too much or not enough? Diabetes Nutr. Metab. 2000; 13, 5: 287–297.

34. *Haluzik M., Nedvidkova J.* The role of nitric oxide in the development of streptozotocin-induced diabetes mellitus: experimental and clinical implications. Physiol. Res. 2000; 49, Suppl 1: 37–42.

35. *Holstad M., Jansson L., Sandler S.* Inhibition of nitric oxide formation by aminoguanidine: an attempt to prevent insulin-dependent diabetes mellitus. Gen. Pharmacol. 1997; 29, 5: 697–700.

36. *Yavuz O., Cam M., Bukan N. et al.* Protective effect of melatonin on beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetes in rats. Acta Histochem. 105, 3: 261–266.

37. *Pieper G.M., Siebeneich W., Dondlinger L.A.* Short-term oral administration of L-arginine reverses defective endothelium-dependent relaxation and cGMP generation in diabetes. Eur. J. Pharmacol. 1996; 317, 2–3: 317–320.

38. *Mohan I.K., Das U.N.* Effect of L-arginine-nitric oxide system on chemical-induced diabetes mellitus. Free Radic. Biol. Med. 1998; 25, 7: 757–765.

39. *Laskin J.D., Heck D.E., Gardner C.R., Laskin D.L.* Prooxidant and antioxidant functions of nitric oxide in liver toxicity. Antioxid Redox Signal. 2001; 3, 2: 261–271.

40. *Chen T., Zamora R., Zuckerbraun B., Billiar T.R.* Role of nitric oxide in liver injury. Curr. Mol. Med. 2003; 3, 6: 519–526.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ГЛУТАРГИНА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

Е.А. Посохова, А.М. Олещук, В.В. Николаева, О.В. Грыцив, И.Н. Клищ, Е.А. Казанская, Л.И. Плосканич, Т.А. Лебедева

В экспериментах на белых крысах установлено, что при острой циркуляторно-гемической гипоксии, вызванной кровопотерей, острой гемической гипоксией, вызванной ингаляцией монооксида углерода, хронической гемической гипоксией (повторные ингаляции СО в течение 7 и 14 дней), хронической гипоксической гипоксией (повторное пребывание животных в замкнутом пространстве), стрептозотоциновом сахарном диабете, остром поражении печени четыреххлористым углеродом и при ее ишемии-реперфузии в печени подопытных животных отмечаются однонаправленные изменения: снижение количества стабильного метаболита оксида азота — NO_2^- , нарастание уровня процессов перекисного окисления липидов и уменьшение активности антиоксидантной системы. В этих условиях прекурсор синтеза оксида азота глутаргин проявляет лечебно-профилактическое действие, которое сопровождается существенным уменьшением процессов липидной перекисидации, нарастанием активности антиоксидантной системы печени и нормализацией содержания нитрит-аниона.

Ключевые слова: печень, оксид азота, гипоксия, глутаргин, монооксид углерода, стрептозототин, ишемия-реперфузия, четыреххлористый углерод.

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF GLUTARGIN IN PATHOLOGIC PROCESSES OF DIFFERENT ORIGIN

К. А. Posokhova, О.М. Oleschuk, V.V. Nikolaeva, О.В. Gritsiv, I.M. Klishch, О.О. Kazanska, L.Yo. Ploskanitch, T.A. Lebedeva

The results of the present experiments on white male rats indicate that such different models as acute bleeding hypoxia, acute and chronic intoxication caused by carbon monoxide, chronic hypoxic hypoxia, streptozotocin-induced diabetes mellitus, hepatic ischemia/reperfusion, carbon tetrachloride acute poisoning show the similar changes in liver: less quantity of stable nitric oxide metabolite — NO_2^- , activated lipid peroxidation and decreasing antioxidant status. In these conditions the precursor of nitric oxide, glutargine, protects against hepatic injury with reducing oxidative stress and restoring the nitric oxide production to normal level.

Key words: liver, nitric oxide, hypoxia, glutargin, carbon monoxide, streptozotocin, carbon tetrachloride, ischemia/reperfusion.

Поступила 04.06.04

МОДУЛЯЦИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ВИБРОАКУСТИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ

Л.Д. Тондй, Н.А. Клименко, К.В. Масло, С.В. Татарко**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский государственный медицинский университет

На примере острого асептического воспаления мягких тканей бедра крыс, вызванного карагиненом, показано, что виброакустическое воздействие заметно угнетает нейтрофильную реакцию и стимулирует макрофагально-фибробластическую. Учитывая ведущую роль нейтрофилов в развитии воспаления, а моноцитов-макрофагов и фибробластов — в его снижении, можно считать, что противовоспалительный эффект виброакустического влияния состоит в ограничении альтеративных и усилении репаративных явлений и защитно-приспособительной роли воспаления в целом.

Ключевые слова: воспаление, модуляция, виброакустическое влияние, воспалительные клетки.

Воспаление лежит в основе более 70 % патологий человека. Важное место в решении этой проблемы занимает разработка новых методов противовоспалительной терапии. Одним из таких методов является виброакустическое воздействие (ВАВ). В частности, оно используется в лечении воспалительных заболеваний в неврологии, гастроэнтерологии, урологии, стоматологии и других специальностях [1]. При этом наблюдается снижение болевых ощущений, улучшение кровообращения и уменьшение отека в очаге воспаления [2–4]. В то же время механизмы противовоспалительного эффекта ВАВ исследованы мало.

Цель настоящего исследования — изучение ВАВ на клеточную динамику очага воспаления, являющуюся, как известно, основным критерием воспаления и, соответственно, эффективности противовоспалительных средств и воздействий [5].

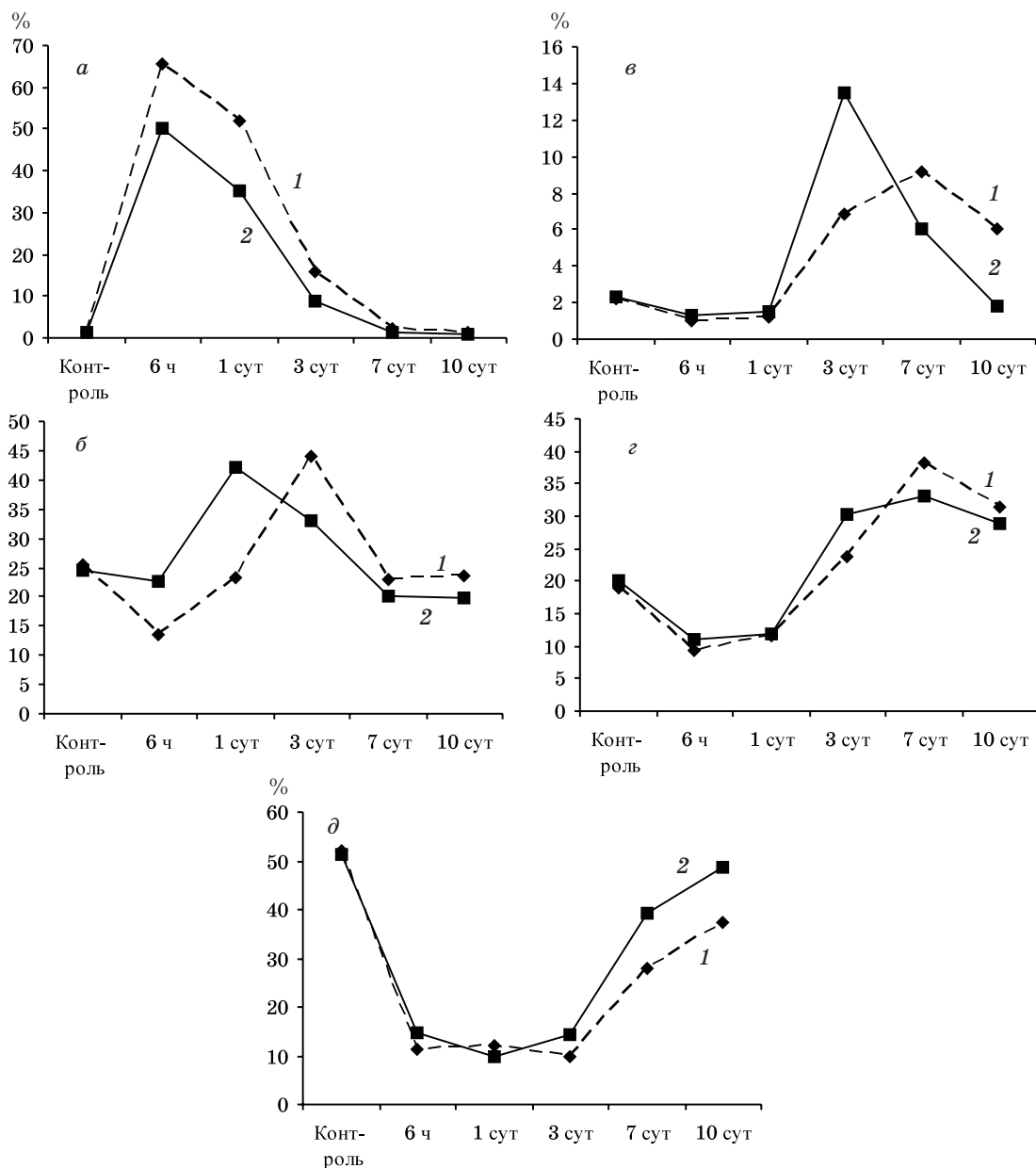
Материал и методы. Опыты выполнены на 72 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Все болезненные и стрессовые процедуры выполняли под эфирным наркозом. Острое асептическое воспаление мягких тканей бедра вызывали введением 5 мг λ -карагинена в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [6]. Животных забивали декапитацией в разные сроки воспаления. Исследовали относительное содержание нейтрофилов, макрофагов, незрелых и зрелых фибробластов и фиброцитов [7], а также формирование грануляционной и зрелой соединительной ткани. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином и по ван Гизон по стандартным методикам. ВАВ осуществляли аппаратом «Витафон» ежедневно при экспозиции 15 мин в 4-м диапазоне с

частотой 1000–18 000 Гц и амплитудой микровибрации мембран 6,0–12,3 мкм.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, оценивая вероятность полученных результатов на уровне значимости не менее, чем 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Развитие карагиненового острого асептического воспаления мягких тканей бедра сопровождалось характерными для воспаления изменениями лейкоцитарной реакции очага. Наблюдалась выраженная лейкоцитарная инфильтрация тканей, прежде всего нейтрофильная. Количество нейтрофилов было максимальным на 6-й час и 1-е сутки, заметно уменьшалось, но было намного больше контроля на 3-и сутки, а на 7-е и 10-е сутки достоверно не отличалось от исходного (рисунок, *а*). Количество моноцитов-макрофагов сначала снижалось к 6-му часу, а затем увеличивалось до максимального на 3-и сутки и возвращалось к исходному на 7-е сутки (рисунок, *б*). Содержание незрелых фибробластов было снижено на 6-й час и 1-е сутки, но заметно превышало исходное на 3-и–10-е, с пиком на 7-е сутки. Содержание зрелых фибробластов уменьшалось на 6-й час и 1-е сутки, но увеличивалось против исходного на 3-и–10-е сутки, с максимумом на 7-е. Содержание фиброцитов было уменьшено во все сроки исследования с постепенной тенденцией к восстановлению на 7-е и 10-е сутки (рисунок, *в–д*).

При воспалении на фоне ВАВ аккумуляция нейтрофилов в очаге была заметно снижена по сравнению с таковой при естественном течении процесса на 6-й час–3-и сутки,



Клеточный состав мягких тканей бедра крыс: нейтрофилы (а), макрофаги (б), незрелые (в) и зрелые (г) фибробласты и фиброциты (д) — в динамике карагиненового острого асептического воспаления при естественном его развитии (1) и на фоне ВАВ (2)

а моноцитов-макрофагов — увеличена на 1-е и 3-и сутки, но уменьшена на 7-е и 10-е, пик данного накопления отмечался раньше — на 1-е сутки против 3-х при обычном течении воспаления. Количество незрелых фибробластов было больше на 3-и и 7-е сутки с максимальным содержанием на 3-и сутки вместо 7-х; количество зрелых фибробластов было больше на 3-и и 7-е сутки с максимумом на 3-и сутки вместо 7-х; содержание фиброцитов было больше на 3-и–10-е сутки (рисунок, а–д).

Следует также отметить, что в то время, как при обычном течении воспаления мак-

симальное развитие грануляционной ткани наблюдалось на 7-е сутки, а к 10-м она более чем наполовину замещалась молодой соединительной тканью, ВАВ способствовало появлению больших площадей грануляционной ткани уже на 3-и сутки, а ее созревание и замещение молодой соединительной тканью практически завершалось на 10-е сутки.

Результаты показывают, что при ВАВ заметно угнетается нейтрофильная и усиливается макрофагально-фибробластическая реакция. Учитывая ведущую роль нейтрофилов в развертывании, а моноцитов-макрофагов и фибробластов — в стихании вос-

паления [8], можно считать, что противовоспалительный эффект ВАВ состоит в ограничении альтернативных и усилении репаративных явлений и защитно-приспособительной роли воспаления в целом.

Считается, что ВАВ обладает прямыми и опосредованными эффектами. Основное и прямое физическое свойство ВАВ — способность увеличивать сквозной кровото- и лимфоток, обусловленная, во-первых, снижением сосудистого сопротивления движению крови и, во-вторых, эффектом «гидродинамического» насоса в венах, что обеспечивает ускоренный и равномерный отток крови [1]. Опосредованные эффекты включают в себя усиление интенсивности обменных процессов, активацию кроветворения, ускоренное выведение из организма токсинов и метаболитов, восстановление нервной трофики в области повреждения тканей [1]. Показано, что и при воспалении ВАВ улучшает и увеличивает местное кровообращение, активизирует систему крови, в частности гемо-

поэз, восстанавливает нарушенную нервную трофику и работу нервных центров [2–4].

Благодаря изложенным свойствам ВАВ видоизменяется течение воспаления, которое, как известно, является триединством реакций системы крови, микроциркуляторного русла и соединительной ткани [9, 10]. Это, в свою очередь, выражается в соответствующих изменениях клеточных реакций очага воспаления и в конечном итоге способствует более быстрому завершению воспаления.

Исходя из общих закономерностей реагирования организма на воздействия, можно полагать, что виброакустическое влияние на местный кровоток является по своей природе нейрогуморальным: осуществляется рефлекторно и путем активации клеток и жидких сред и усиленного высвобождения биологически активных веществ-медиаторов, включая гемопоэтические факторы, — а также механическим и тепловым. В этом направлении и целесообразны дальнейшие исследования ВАВ в норме и при патологии.

Список литературы

1. Виброакустика в медицине: Мат. I Всерос. науч.-практ. конф. СПб.: Вита Нова, 2000. 160 с.
2. Ковеленов А.Ю. Влияние виброакустической терапии на кровоток в печени при хроническом вирусном гепатите. Виброакустика в медицине: Мат. I Всерос. науч.-практ. конф. СПб.: Вита Нова, 2000: 61–62.
3. Куртов А.И. Использование «Витафона» в комплексном лечении больных простатитом. Виброакустика в медицине: Мат. I Всерос. науч.-практ. конф. СПб.: Вита Нова, 2000: 78–80.
4. Ефанов О.И. «Витафон»-терапия у больных при неврите лицевого нерва. Виброакустика в медицине: Мат. I Всерос. науч.-практ. конф. СПб.: Вита Нова, 2000: 50–51.
5. Клименко Н.А. Общие принципы противовоспалительной терапии. Харьков. мед. журн. 1997; 1: 5–11.
6. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1993; 116, 9: 249–253.
7. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань: Функциональная морфология и общая патология. М.: Медицина, 1981. 312 с.
8. Клименко Н.А. О единстве повреждения и защиты в воспалении. Врач. практика 1998; 6: 4–8.
9. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 276 с.
10. Чернух А.М. Воспаление. М.: Медицина, 1979. 447 с.

МОДУЛЯЦІЯ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ М'ЯКИХ ТКАНИН ВІБРОАКУСТИЧНИМ ВПЛИВОМ

Л.Д. Тондій, М.О. Клименко, К.В. Масло, С.В. Татарко

На прикладі гострого асептичного запалення м'яких тканин стегна щурів, викликаного карагіненом, показано, що виброакустичний дія помітно пригнічує нейтрофільну реакцію і стимулює макрофагально-фібробластичну. Враховуючи провідну роль нейтрофілів у розвитку запалення, а моноцитів-макрофагів і фібробластів — в його зниженні, можна вважати, що протизапальний ефект виброакустичного впливу полягає в обмеженні альтеративних і посиленні репаративних явищ та захисно-протосувальної ролі запалення в цілому.

Ключові слова: запалення, модуляція, виброакустичний вплив, запальні клітини.

MODULATION OF ACUTE INFLAMMATION OF SOFT TISSUES BY VIBROACUSTIC INFLUENCE

L.D. Tondij, N.A. Klimenko, K.V. Maslo, S.V. Tatarko

On the model of carrageenan-induced acute aseptic inflammation in femur soft tissues in rats it was shown that vibroacoustic influence markedly inhibit neutrophilic reaction and stimulate macrophagic-fibroblastic one. Taking into account the leading role of neutrophils in development of inflammation and the same one of monocytes/macrophages and fibroblasts in calming down of inflammation it is possible to suppose that anti-inflammatory effect of vibroacoustic influence consists in decrease of alternative phenomena and in increase of reparative ones and of protective-adjustment role of inflammation in whole.

Key words: inflammation, modulation, vibroacoustic influence, inflammatory cells.

Поступила 21.06.04

ВПЛИВ ОКРЕМОГО І ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПІРАЦЕТАМУ ТА МЕМАНТИНУ НА СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ У СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ

О.Г. Кметь

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

На статевозрілих самцях безпородних білих щурів було вивчено вплив пірацетаму і мемантину при їх окремому та поєднаному введенні на проксидантно-антиоксидантну рівновагу головного мозку за умов гострої гіпобаричної гіпоксії. Встановлено, що гостра гіпоксія сприяє достовірному зростанню вмісту ТБК-активних продуктів, глутатіон-пероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у порівнянні з контрольною групою тварин. Поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією значніше знижує вміст ТБК-активних продуктів та нормалізує активності глутатіон-пероксидази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, ніж окреме застосування даних препаратів.

Ключові слова: головний мозок, гіпоксія, проксидантно-антиоксидантна рівновага.

Інсульт є поширеною формою патології головного мозку. Смертність від нього перевищує в декілька раз смертність від неускладненого інфаркту міокарда. Найчастіше люди, що перенесли ішемічний інсульт, стають інвалідами [1]. Саме висока смертність та інвалідізація, яка виникає після інсульту, роблять достатньо актуальною розробку нових напрямків лікування даного захворювання [2].

Ішемічне пошкодження нервових і гліальних клітин головного мозку — мультифакторний процес, найважливішими ланками якого є гіпоксія, значне підвищення концентрації збуджуючих амінокислот в позаклітинних просторах мозку і реперфузійні реакції. Крім цього, як відомо [3, 4], при гіпоксії порушується проксидантно-антиоксидантна рівновага у структурах головного мозку.

Ґрунтуючись на уявленнях про патофізіологічні та біохімічні механізми розвитку ішемічного і гіпоксичного пошкодження нейронів, вважаємо, що одним із перспективних напрямків підвищення ефективності фармакотерапії церебральної гіпоксії є використання препаратів, що активують біоенергетичні процеси, гальмують утворення активних форм кисню, реактивують антиоксидантну систему. З цього погляду особливий інтерес становить ноотропний, антиоксидантний, антигіпоксичний та нейропротекторний препарат — пірацетам [5].

З літературних джерел [6] відомо, що мемантин здатний зменшувати дисбаланс між дофаміновою та глутаматною нейромедіа-

торними системами. Встановлено, що, оскільки він є неконкурентним антагоністом NMDA-підтипу глутаматних рецепторів, то цей препарат може сповільнити або зупинити каскадні механізми прискорення ферментативних реакцій, які призводять до загибелі нейронів [7].

Тому метою нашого дослідження було вивчити вплив окремого і поєднаного застосування пірацетаму і мемантину на стан проксидантно-антиоксидантної рівноваги у головному мозку за умов гострої гіпоксії у статевозрілих тварин.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на безпородних білих щурах-самцях 6-місячного віку масою 0,200–0,220 кг. За тиждень до початку дослідів визначали чутливість щурів до гіпоксії [8] і в подальшому використовували лише середньостійких тварин.

Всіх тварин поділили на 8 груп: 1-ша — контроль з введенням фізіологічного розчину; 2-га — щури, які піддавались дії гіпоксії з попереднім введенням фізіологічного розчину; 3-тя і 5-та — тварини, яким окремо вводили пірацетам і мемантин; 4-та і 6-та — щури, які піддавались дії гіпоксії з попереднім окремим введенням пірацетаму і мемантину; 7-ма — тварини, яким вводили пірацетам і мемантин; 8-ма — щури, які піддавались дії гіпоксії з попереднім введенням пірацетаму та мемантину. Пірацетам («Дарниця», Україна) та мемантин («Акатинол-мемантин», «Мерц», Німеччина) вводили одноразово внутрішньочеревинно у дозах відповідно 200 мг/кг [9], і 10 мг/кг [6]. Бра-

ховуючи фармакокінетику препаратів, пірацетам [9] вводили за одну годину, а мемантин [10] за 4 години до моделювання гіпоксії.

Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали за допомогою проточної барокамери шляхом розрідження повітря до величин, що еквівалентні висоті 12 000 м. Евтаназію щурів виконували шляхом декапітації через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стан антиоксидантної системи (АОС) досліджували в тканинах фронтальної кори, блідої кулі, хвостатого ядра, гіпокампа, які виділяли на зрізах переднього мозку згідно стереотаксичного атласу мозку статевонезрілих щурів [13].

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБКАП), які визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою [11]. Стан антиоксидантного захисту (АОС) мозку оцінювали за активністю основного ферменту — глутатіон-пероксидази (ГП) [КФ 1.11.1.9] [12]. Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) [КФ 1.1.1.49] визначали за методом А. Корнберга і Б. Хорекера [14] в модифікації Ю.Л. Захар'їна [15]. Математичний аналіз отрима-

них результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. З наведених у таблицях (табл. 1, 2) даних видно, що після дії гострої гіпоксії у всіх досліджуваних структурах головного мозку тварин активуються процеси ПОЛ (підвищується вміст ТБКАП з одночасним достовірним підвищенням активності ГП і Г-6-ФДГ у порівнянні з контролем).

Введення пірацетаму перед дією гіпоксії призводило до достовірного зниження вмісту ТБКАП в порівнянні з групою тварин, які піддавались дії гіпоксії без введення препарату. При цьому активність ГП і Г-6-ФДГ теж вірогідно знижувалась.

Після введення мемантину перед дією гіпоксії спостерігалось зниження показників вмісту ТБКАП у всіх досліджуваних структурах в порівнянні з тваринами, яким перед гіпоксією вводили фізіологічний розчин. Водночас активність ГП і Г-6-ФДГ також знижувались.

У групі тварин, яким перед гіпоксією вводили одночасно пірацетам і мемантин, вміст ТБКАП вірогідно знижувався в порівнянні з тваринами, яким перед гіпоксією вводили фізіологічний розчин. Відповідно

Таблиця 1. Показники прооксидантно-антиоксидантної системи у фронтальній корі та гіпокампі щурів за гострої гіпоксії при окремому та поєднаному введенні пірацетаму та мемантину ($M \pm m$)

Умови	Кора (фронтальна частина)			Гіпокамп		
	ТБК-активні продукти, мкмоль на г тканини	ГП, нмоль окисненого глутатіону за хв на мг білка	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, нмоль НАДФН за хв на мг білка	ТБК-активні продукти, мкмоль на г тканини	ГП, нмоль окисненого глутатіону за хв на мг білка	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, нмоль НАДФН за хв на мг білка
Контроль	2,25±0,192	1,25±0,192	6,92±0,441	5,67±0,25	1,21±0,110	15,41±0,583
Гіпоксія	6,07±0,456*	3,82±0,221*	11,36±0,451*	12,85±0,587*	2,56±0,199*	22,21±0,603*
Пірацетам	2,40±0,218	1,23±0,096	6,82±0,043	6,46±0,215*	1,35±0,130	17,49±0,34*
Пірацетам +гіпоксія	4,00±0,159*#	1,89±0,174*#	6,88±0,30#	8,44±0,312*#	1,24±0,125#	14,69±0,246#
Мемантин	3,36±0,256*	2,14±0,291*	6,43±0,314	6,36±0,267	1,13±0,111	18,40±0,259*
Мемантин +гіпоксія	3,60±0,164*#	2,45±0,187*#	6,88±0,31#	8,66±0,248*#	1,26±0,108#	16,97±0,273*#
Пірацетам +мемантин	3,29±0,169*	1,23±0,168	6,95±0,316	5,82±0,297	1,28±0,133	19,01±0,241*
Пірацетам +мемантин +гіпоксія	1,52±0,185*#^	1,23±0,20*#^	5,57±0,191*#^	5,21±0,174*#^	0,89±0,083*#^	11,68±0,44*#^

Примітки: Тут і в табл. 2 $p < 0,05$ у порівнянні з показниками: * контрольної групи; # групи тварин, які знаходились за гіпоксії без попереднього введення препаратів; @ групи тварин, які знаходились за гіпоксії з попереднім окремим введенням пірацетаму; ^ групи тварин, які знаходились за гіпоксії з попереднім окремим введенням мемантину.

2. ГП — глутатіон-пероксидаза.

3. $n=7$.

Таблиця 2. Показники прооксидантно-антиоксидантної системи у блідій кулі та хвостатому ядрі щурів за гострої гіпоксії при окремому та поєднаному введенні пірацетаму та мемантину ($M \pm m$)

Умови	Бліда куля			Хвостате ядро		
	ТБК-активні продукти, мкмоль на г тканини	ГП, нмоль окисненого глутатіону за хв на мг білка	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, нмоль НАДФН за хв на мг білка	ТБК-активні продукти, мкмоль на г тканини	ГП, нмоль окисненого глутатіону за хв на мг білка	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, нмоль НАДФН за хв на мг білка
Контроль	2,41±0,256	0,90±0,130	7,16±0,463	2,67±0,309	0,78±0,049	5,95±0,367
Гіпоксія	5,62±0,156*	2,75±0,269*	11,73±0,471*	7,16±0,276*	1,82±0,162*	9,79±0,406*
Пірацетам	3,09±0,296	0,99±0,105	8,12±0,339	3,79±0,202*	0,75±0,084	6,13±0,227
Пірацетам +гіпоксія	3,39±0,253* [#]	1,83±0,121* [#]	7,28±0,237 [#]	5,52±0,163* [#]	0,90±0,082 [#]	6,39±0,261 [#]
Мемантин	2,53±0,214	1,12±0,112	8,53±0,315*	3,79±0,252*	0,65±0,045	5,79±0,321
Мемантин +гіпоксія	3,65±0,188 [#]	1,62±0,089* [#]	7,04±0,349 [#]	4,94±0,194* [#]	0,76±0,122 [#]	7,30±0,191* [#]
Пірацетам +мемантин	3,90±0,264*	0,68±0,061	7,89±0,295	3,46±0,313	0,99±0,090*	5,61±0,208
Пірацетам +мемантин +гіпоксія	2,23±0,292* ^{#^}	0,93±0,073* ^{#^}	5,90±0,258* ^{#^}	3,50±0,308* ^{#^}	0,65±0,056* ^{#^}	4,56±0,180* ^{#^}

активність ГП і Г-6-ФДГ достовірно знижувалась у всіх досліджуваних структурах при поєднаному введенні препаратів перед гіпоксією на 66,3 та 50,4 % в порівнянні з тваринами, яким перед гіпоксією вводили фізіологічний розчин.

Отже під впливом гіпоксії відбувається зсув прооксидантно-антиоксидантна рівноваги з помітним зростанням вмісту ТБКАП у досліджуваних структурах головного мозку. Водночас окреме і поєднане введення пірацетаму та мемантину призводять до нормалізації рівнів ТБКАП, та активності ГП і Г-6-ФДГ. Поєднане введення досліджу-

ваних препаратів виявилось більш ефективнішим ніж окреме їх застосування.

Висновки

1. Гостра гіпоксія сприяє достовірному зростанню вмісту ТБК-активних продуктів, а також активності ГП, Г-6-ФДГ у корі; гіпокампі; блідій кулі; хвостатому ядрі головного мозку лабораторних щурів.

2. Поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією значніше знижує вміст ТБК-активних продуктів активності ГП і Г-6-ФДГ, ніж окреме застосування даних препаратів.

Список літератури

1. De Deyn P.P., Reuck J.D., Deberdt W. et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Stroke. 1997; 28, 12: 2347–2357.
2. Абрамець И.И., Комиссаров И.В. Глутаматергические механизмы ишемического повреждения мозга. Журн. АМН України 2001; 7, 4: 613–633.
3. Maruyama J. Control of inositol-phosphate-mediated calcium mobilization by arachidonic acid in pancreatic acinar cells of rats. J. Physiol. 1993; 463: 729–746.
4. Oe H., Kuzuwa T., Hoshida S. et al. Cell damage and Ca over load induced by arachidonate lipoxygenase reaction in single ventricular myocyte. J. Molec. Cell. Cardiol. 1992; 32, Suppl. I: 206.
5. Беленічев І.Ф., Мазур І.А., Волошин М.А. та ін. Порівняльна оцінка антиоксидантної і протиішемічної дії тіотриазоліну і пірацетаму та їх комбінація за умов експериментальної ішемії головного мозку. Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія 2001; 4 (16): 59–65.
6. Гмиро В.Е., Сердюк С.Е. Поиск избирательных блокаторов NMDA и АМРА/каинатных рецепторов в ряду бис-амониевых соединений с адамантильными радикалами. Эксперим. и клин. фармакология 2000; 63, 1: 7–13.
7. Морозов И.С., Иванова И.А., Лукичева Т.А. Актопртекторные и адаптогенные свойства производных адамантана (обзор). Химико-фармацевтический журнал 2001; 35, 5: 3–6.
8. Березовский В.А., Войко К.А., Клименко К.С. и др. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. Под. ред. В.А. Березовского. К.: Наук. думка, 1978. 216 с.
9. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Борликова Г.Г. и др. Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирацетама. Эксперим. и клин. фармакология 2000; 63, 2: 9–11.

10. Spanagei R., Eilbacher B., Wilke R. Memantine-induced dopamine release in the prefrontal cortex and striatum of the rat — a pharmacokinetic microdialysis study. *Eur. J. Pharm.* 1994; 262: 21–26.
11. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
12. *Геруш І.В., Мецишен І.Ф.* Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової. *Вісник проблем біології та медицини* 1998; 7: 10–15.
13. *Sherwood N., Timiras P.* A stereotaxic atlas of the developing rat brain. Ї Los Angeles, London: University of California press, Berkeley, 1970. 204 p.
14. *Kornberg A., Horecker B.L.* Glucose-6-P-dehydrogenase. *Methods in Enzymol.* 1955; 1: 329–350.
15. *Захарьин Ю.Л.* Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы. *Лаб. дело* 1967; 6: 327–330.

ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНОГО И СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПИРАЦЕТАМА И МЕМАНТИНА НА СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ В ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС

О.Г. Кметь

На половозрелых самцах беспородных белых крыс было изучено влияние пирацетама и мемантина при их отдельном и объединенном введении на прооксидантно-антиоксидантное равновесие головного мозга при условиях острой гипобарической гипоксии. Установлено, что острая гипоксия оказывает содействие достоверному возрастанию содержимого ТБК-активных продуктов, глутатион-пероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в сравнении с контрольной группой животных. Объединенное введение пирацетама и мемантина перед гипоксией сильнее снижает содержимое ТБК-активных продуктов и нормализует активности глутатион-пероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, чем отдельное применение данных препаратов.

Ключевые слова: головной мозг, гипоксия, прооксидантно-антиоксидантное равновесие.

THE INFLUENCE OF A SEPARATE AND JOINT USAGE OF PIRACETAM AND MEMANTIN ON THE CONDITION OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE OF THE BRAIN BY SHARP HYPOXIA IN PUBERAL RATS

O.G. Kmet

Piracetam and memantin effect upon prooxidant-antioxidant balance of the brain by sharp hypoxia in their separate and joint administration has been studied on puberal male unbred white rats. Sharp hypoxia was established to make for the evident increase of the content of TBA-active products, glutathion-peroxidase, glucoso-6-phosphatedehydrogenase if compared with the test group of the animals. A joint administration of piracetam and memantin before hypoxia decreases the content of TBA-active products and normalizes the activity of glutathion-peroxidase and glucoso-6-phosphatedehydrogenase more significantly than a separate usage of the preparations.

Key words: brain, hypoxia, prooxidant-antioxidant balance.

Поступила 09.06.04

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ КОМЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ИНТЕГРАТИВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МОЗГА

Т.И. Панова

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Коменовая кислота обладает рядом свойств: рано- и язвозаживляющим, антиабстинентным, анксиолитическим, антидепрессантным, антистрессорным, анальгетическим. Свойства ее проявляются сильнее у морфийзависимых крыс, чем у здоровых. Не обнаружено привыкания к коеновой кислоте. Вероятно, она является аллостерическим модулятором опиатных рецепторов. В ее присутствии увеличивается сродство лигандов к δ -рецепторам и уменьшается к μ -рецепторам.

Ключевые слова: коеновая кислота, антиабстинентный эффект, наркозависимость.

Наркомании захлестнули мир. Несмотря на значительные усилия, направленные на поиски новых высокоэффективных методов и лекарственных препаратов для лечения наркоманий, приходится с горечью констатировать, что ни один из них не может считаться достаточно эффективным и не дает 100 % гарантии излечения. Поэтому по-прежнему остается актуальной проблема поиска новых средств и подходов для лечения этого недуга.

В течение последних трех лет мы участвовали в лабораторных испытаниях нового вещества — коеновой кислоты. Это вещество может оказаться перспективным для создания на его основе лекарственных препаратов для купирования абстинентного синдрома при наркоманиях разной этиологии.

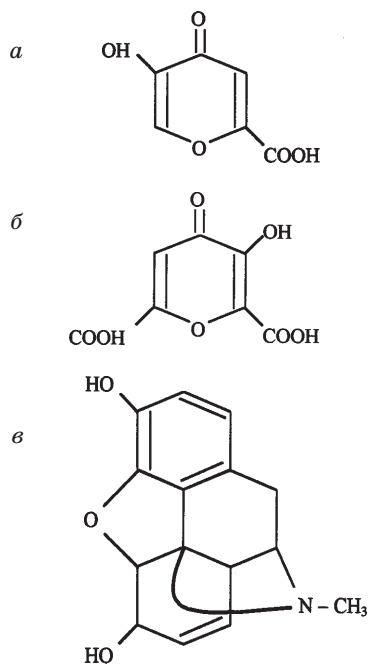
Коеновая кислота, или 5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-карбоновая кислота ($C_6H_4O_5$, молекулярный вес 156), является естественным производным меконовой кислоты ($C_7H_4O_7$, молекулярный вес 200) (рисунк). Меконовая кислота содержится в опийном маке в виде комплексного соединения с его алкалоидами (морфином, наркотином, кодеином, тебаином и т. д.) в соотношении 1:2 [1, 2]. Коеновую кислоту также получают из койевой кислоты [3, 4] и более дешевым микробиологическим путем [5, 6].

До сих пор было известно об антибактериальном, антиоксидантном и ростостимулирующем действии коеновой кислоты [5–7]. Это определило ее использование в медицинской практике, в качестве рано- и язвозаживляющего средства, она входит в состав широко применяемого антибактериального средства Баллиз-2, причем идентифицирована в нем как наиболее активный компонент [6]. Этот факт свидетельствует также о ее не-

токсичности. Причем стимуляция репаративных процессов в 1,2–1,5 раза отмечается при достаточно низких концентрациях этого вещества — 10^{-7} и 10^{-9} моль [9]. Считается, что коеновая кислота оказывает более заметное действие на рост нейритов симпатической нервной системы по сравнению с центральной [9].

Известно также использование коеновой кислоты в качестве комплексообразователя с ионами металлов [10].

Сравнительно недавно в спектр биологической активности данного вещества включено и антистрессорное его действие [25]. Показано, что коеновая кислота предотвращает постстрессовое увеличение дли-



Формулы коеновой кислоты (а), меконовой кислоты (б), морфина (в)

тельной потенциации в срезах гиппокампа крыс, подвергшихся 4-дневному воздействию холодого и имобилизационного стресс-факторов [5].

В экспериментах на морфийзависимых крысах показано, что коеновая кислота обладает антиабстинентным, анксиолитическим, антидепрессантным, антистрессорным, анальгетическим действием [11–15].

Вывод об антиабстинентных свойствах коеновой кислоты базируется на том, что ежедневное введение этого вещества (34–50 мг/кг) морфийзависимым крысам в состоянии абстинентного синдрома при отмене морфия вдвое сокращало сроки абстиненции (с 15–22 суток у контрольных крыс до 8–12 у получавших препарат) и уменьшало тяжесть протекания абстинентного синдрома (индекс абстиненции снижался от 9.12 до 7.28). О тяжести протекания абстиненции судили по таким характерным проявлениям, как экстензорные судороги, диарея, «отряхивания мокрой собаки», встряхивания передними лапами, чихание, сгорбление, птоз, пилоэрекция [13]. Одновременно нормализовались вегетативные показатели — частота сердечных сокращений, ректальная температура [16].

Антидепрессантный эффект коеновой кислоты проявился в том, что введение этого вещества уменьшало склонность к развитию депрессивно-подобного состояния в тесте вынужденного плавания. Если контрольные морфийзависимые крысы в состоянии абстиненции не предпринимали попыток к избавлению, в воде быстро имобилизовывались, вели себя пассивно, намокали и начинали тонуть, то животные, ежедневно получавшие коеновую кислоту, демонстрировали меньший уровень депрессивности: активно плавали, выпрыгивали, ныряли, пытались найти выход [11]. Анксиолитические свойства коеновой кислоты подтверждены и в экспериментах на морфийзависимых крысах, а также на крысах, стрессированных имобилизацией и холодом, в приподнятом крестообразном лабиринте и открытом поле, где оценивался уровень тревожности и страха. Преобладающим анксиогенным стимулом в этих тестах является боязнь открытого (освещенного) пространства и высоты. Эти тесты основаны на безусловной реакции на потенциально опасную среду и представляют собой парадигму конфликта двух мотиваций — присущей животному исследовательской активности и мотивации страха. Основными показателями уровня тревожности в этих тестах служат время, проведенное в открытых рука-

вах лабиринта (центральных освещенных квадратах открытого поля), число заходов в открытые рукава лабиринта (центральные квадраты открытого поля) и число свешиваний с открытых рукавов: чем выше эти показатели, тем ниже уровень тревожности. Животные, получавшие коеновую кислоту, в крестообразном лабиринте чаще, чем контрольные, подходили к концам открытых лучей и свешивались с них, реже заходили в темные лучи. Аналогично, в тесте «открытое поле» количество посещений периферических затемненных у них было меньше, а центральных ярко освещенных квадратов — больше, чем у контрольных [14]. Одновременно оценивали ориентировочно-исследовательскую активность по вертикальной и горизонтальной двигательной активности. Количество вертикальных стоек, количество пересеченных квадратов, количество обнюханных отверстий были выше у животных, получавших коеновую кислоту, чем у контрольных [11, 14, 17].

Об антистрессорном влиянии коеновой кислоты свидетельствует нормализация грумингового поведения, которое является маркером эмоционального состояния грызунов, и существенно изменяется под действием стресса [15]. Очевидно, что абстиненция является для морфийзависимого животного сильнейшим стрессом, это отражается на груминге: из определенного ритуала умывания выпадают целые стадии (умывание и чесание головы, туловища, хвоста), зато животное закикливается на других стадиях (умывание носа, мордочки, гениталий) вплоть до аутоповреждений. Такие изменения времени и микроструктуры грумингового поведения продолжают около 18–22 суток после отмены морфия. Инъекции же коеновой кислоты позволяли сокращать этот срок до 9–12 суток, т. е. вдвое [15].

Особого внимания заслуживает обезболивающий эффект коеновой кислоты, который продемонстрирован на моделях центральной боли (тест «горячая пластина» и формалиновый тест) [12, 18, 19]. Латентный период облизывания подушечек задних лап на горячей пластине (54 °С) увеличивался примерно в 2 раза после введения коеновой кислоты. В формалиновом тесте количество сгибаний и встряхиваний лапы после инъекции в подошву стопы 0,05 мл 2,5 % формалина, а также продолжительность вылизывания инъецированной лапы уменьшались под действием коеновой кислоты на 30–40 % в первую фазу (острая боль) ответной реакции и на 60–160 % — во вторую фазу (тоническая боль).

Полезным свойством этого вещества является отсутствие развития привыкания и зависимости. Такой вывод сформировался в опытах по самостимуляции крысами латерального гипоталамуса через вживленный электрод [20]. Обнаружено, что общим свойством препаратов, вызывающих лекарственную зависимость, является интенсификация реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, в котором находятся звенья системы вознаграждения [21]. Но коленовая кислота достоверно угнетала реакцию самостимуляции у крыс [20]. В дальнейшем вывод о том, что коленовая кислота не вызывает привыкания и зависимости, подтвердился в экспериментах по выработке условнорефлекторного поведения у крыс на инъекции коленовой кислоты и морфия [22]. Было показано, что введение коленовой кислоты здоровым крысам не вызывало формирования условнорефлекторного поведения ожидания очередной инъекции в светлом отсеке камеры (как это было в случае с инъекциями морфия). Более того, коленовая кислота у морфийзависимых крыс тормозила условнорефлекторное поведение ожидания очередной дозы наркотика в светлом отсеке камеры [22].

Эффекты коленовой кислоты могут быть прямо противоположными. Это зависит от функционального состояния животного и от сочетания действия коленовой кислоты с другими лекарственными препаратами. Например, если однократно вводить коленовую кислоту здоровым животным самостоятельно или на фоне однократного же введения морфия или клофелина, то частота сердечных сокращений (ЧСС) и ректальная температура (t°) не изменяются или снижаются недостоверно. Но ЧСС и t° понижаются значительно, если коленовую кислоту вводить на фоне эфедрина (тем самым отменяется стимулирующее влияние эфедрина на ЧСС и t°). Также ЧСС и t° под влиянием коленовой кислоты изменяются существенно в том случае, если это вещество вводить не однократно, а ежедневно, и не здоровым животным, а наркозависимым. Причем, если это морфийзависимые крысы, у которых ЧСС и t° в состоянии абстиненции повышены, то коленовая кислота способствует понижению этих показателей, а если это эфедринзависимые животные, у которых ЧСС и t° в состоянии абстиненции снижены, то коленовая кислота, наоборот, способствует их повышению [16]. Аналогичная закономерность наблюдается в отношении болевого поведения крыс в формалиновом тесте. Так, у наркозависимых крыс в состоя-

нии абстиненции болевая чувствительность повышена, при этом анальгетический эффект коленовой кислоты проявлялся, причем существенно — на 60–160 %. Если же болевое поведение ранее было угнетено стрессом (болевым, температурным, иммобилизационным), то на таких животных коленовая кислота не оказывала обезболивающего действия [19].

Практически все эффекты коленовой кислоты выражены не ярко, т. е. проявляются не сразу, а после длительного (многодневного) ее введения.

Серия наших исследований позволила сделать вывод о том, что эффекты коленовой кислоты сильнее проявляются на наркозависимых животных, и практически не обнаруживаются на здоровых. Антиабстинентные свойства коленовой кислоты проявляются при зависимостях разной этиологии: морфийной, алкогольной, никотиновой, эфедриновой, но наиболее выражены при морфийной [16, 19, 23]. А.Я. Шурыгин с соавт. наблюдали выраженные влияния коленовой кислоты на ориентировочно-исследовательское поведение у крыс, перенесших иммобилизационно-холодовой стресс [17].

Объяснить описанное влияние коленовой кислоты на интегративную деятельность мозга, на поведение можно только лишь, ответив на вопрос о механизмах действия этого вещества. Известно, что она влияет на активность моноаминергических систем мозга: длительное (20-дневное) введение препарата Бализ-2 увеличивает уровень 5-оксииндолуксусной кислоты (продукта метаболизма серотонина) и гомованилиновой кислоты (продукта метаболизма дофамина), что свидетельствует об усилении метаболизма мозгового серотонина и дофамина под влиянием этого вещества [17].

Выдвинута гипотеза о механизме рецепторного действия коленовой кислоты на мембрану, в которой предполагается, что этот сигнальный путь не связан с G-белками, но коленовая кислота является модулятором передачи сигналов от опиоидного рецептора к медленному тетрадотоксиннечувствительным (ТТХ) натриевым каналам через натрий-калиевую АТФазу. Гипотеза основывается на данных экспериментов, в которых с помощью метода patch-clamp (регистрации активности мембраны клетки при фиксации потенциала в условиях плотного контакта с микроэлектродом) показано, что оубаин (блокатор натрий-калиевой АТФазы), как и неспецифические антагонисты опиоидных рецепторов налоксон и налтрексон, блокирует действие морфина на эффективный заряд

активационной воротной системы ТТХ, а ингибитор, активатор и блокатор G-белков не влияют на него [9, 24, 25].

По совокупности и качеству свойств, присущих коеновой кислоте, можно было бы предположить, что она, как и морфий, связывается с опиоидными рецепторами. Существует даже оригинальный взгляд на меконовую и коеновую кислоты как на своеобразные фрагменты морфина [9] (рисунок). Но радиолигандный анализ плазматических мембран из дорсальных ганглиев крыс показал, что коеновая кислота не является лигандом опиоидных рецепторов [26]. Ее можно отнести к специфическим модуляторам этих рецепторов. Модуляторные свойства проявляются в том, что в присутствии этого вещества увеличивается сродство агонистов к δ -рецепторам (на примере DALE) и уменьшается к μ -рецепторам (на примере морфина) [26–28]. Результаты радиолигандного анализа можно трактовать следующим образом: под действием коеновой кислоты пролонгируются эффекты эндогенных энкефалинов, поскольку они являются лигандами преимущественно именно δ -рецепторов, и угнетаются эффекты экзогенного морфина, поскольку он связывается именно с μ -рецепторами. Принимая во внимание, что в морфийзависимом организме выработка и выделение эндогенных опиатов угнетена большими дозами экзогенного морфия [29] (что и является причиной психогенной боли, а также депрессии, тревожных, фобических состояний и других расстройств психики в условиях абстиненции), становится понятной природа анальгетического, анксиолитического, антидепрессивного эффектов коеновой кислоты.

Поскольку и δ - и μ -рецепторы одинаково обладают анальгетическими свойствами, то в здоровом мозгу противоположные влияния коеновой кислоты на разные типы рецепторов могут «уравновешиваться», и в целом ее физиологический эффект не проявляется. В больном же мозгу, в котором хроническое введение морфия нарушает состояние в первую очередь μ -рецепторов (с ними связывается морфий), и в результате чего искажается болевая чувствительность, на первый план выступает способность коеновой кислоты усиливать эффекты лигандов δ -рецепторов (например, эндогенных анальгетиков мет-энкефалинов). Одновременное ослабление патологического связывания морфия с μ -рецепторами под влиянием коеновой кислоты дополняет, усиливает и закрепляет указанный эффект.

Кроме того, есть основание полагать, что коеновая кислота может «обезвреживать» морфин и другим способом — путем его химического связывания. На возможность такого действия коеновой кислоты указывает вышеупомянутое сообщение о том, что в опином маке алкалоиды (в том числе и морфин) содержатся в связанном состоянии с меконовой кислотой (предшественницей коеновой кислоты), и в виде такого комплекса они не активны — не могут выступать в качестве лигандов опиоидных рецепторов и не оказывают наркотического влияния на организм. Процесс получения активного морфина из опия (млечного сока незрелых коробочек опиного мака) как раз и заключается в разрыве связей между коеновой кислотой и морфином путем экстрагирования в более сильных кислотах (например, соляной кислоте) [17]. Более того, можно предположить, что в процессе созревания опиного мака связь меконовой кислоты с алкалоидами становится более прочной, и именно поэтому плод созревшего мака не обладает наркотическим и токсичным потенциалом (пирог с маком можно есть сколько душе угодно, и наркоманом не станешь). (Это только предварительная гипотеза, она не подтверждена экспериментально). Если наши предположения о механизмах действия коеновой кислоты верны, легко объясняется факт подавления синдрома отмены при введении коеновой кислоты: связывая морфин, коеновая кислота одновременно потенцирует эффекты эндогенных опиатов, что в конце концов приводит к активации системы вознаграждения.

Похоже, что подобный способ обезвреживания ядов Природа возвела в принцип. Так, известно, что алкалоиды хинной коры связаны с хинной кислотой, алкалоиды махихуаны — с *ajulemic acid*, алкалоиды мака снотворного — с меконовой кислотой и т. д. и т. п. [2]. Это общее свойство всех алкалоидов растительного происхождения: в силу своей почти полной нерастворимости в воде они находятся в растениях в виде солей органических кислот: щавелевой, лимонной, яблочной, винной, молочной, а также серной.

Остроумие же Природы заключается в том, что яд и противоядие (морфин и меконовую кислоту) она упрятала вместе: в одну коробочку опиного мака.

Вероятно, коеновая кислота не очень хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер. Об этом говорит сравнение эффективных концентраций этого вещества, необходимых для оказания физиологиче-

ского эффекта. Например, при непосредственном апплицировании коеновой кислоты к культуре клеток ее эффект проявляется при концентрации 10^{-7} и 10^{-9} моль [9]. А при внутрибрюшинном введении выраженные поведенческие эффекты проявлялись при концентрациях 34–50 мг/кг [18]. Такое сравнение может также указывать на центральные механизмы действия коеновой кислоты.

Таким образом, полученные нами данные имеют вполне очевидный прикладной аспект. Коеновую кислоту следует рассматривать как перспективное средство для лечения морфийной наркомании. Полученные нами сведения могут служить основой для развития более глубоких и интенсивных методических разработок, направленных на испытание коеновой кислоты в практических целях.

Список литературы

1. Брокгауз Ф.А., Ефрон И.А. Мекониновая кислота. Энциклопедический словарь. Т. XIX. Кн. 37: 5. СПб.: Типо-Литография И.А. Ефрона, 1897. 467 с.
2. Энциклопедический словарь аптечного работника. Под ред. Калашникова В.П., Левинштейн И.И., Мельниченко А.К., Рубцова А.Ф., Фиалкова Я.А. М.: Гос. изд-во мед. л-ры., 1960. 597 с.
3. Гаркуша Г.А. Получение, свойства и строение коеновой кислоты (5-оксид- γ -пирон-2-карбоновой). Журнал общей химии 1953; 23, 7–9: 1578–1582.
4. Гаркуша Г.А., Хуторненко Г.А. Оксипроизводные γ -пирона. IV. Получение сложных эфиров 5-оксид- γ -пирон-2-карбоновой (коеновой) кислоты. Журнал общей химии 1961; 31, 7–8: 2573–2579.
5. Кондратенко Р.В., Чепкова А.Н., Шурыгин А.Я., Скребницкий В.Г. Коеновая кислота предотвращает постстрессовое увеличение длительной потенциации в гиппокампе крыс. Бюлл. эксперим. биологии и медицины 2003; 136, 11: 523–526.
6. Шурыгин А.Я. Препарат баллиз. Краснодар. 2002.
7. Зубарев Р.П., Сергеев Е.М., Загвозкин В.Н., Шурыгин А.Я., Прохоренко А.С. Клиническая оценка отечественного антибактериального препарата баллиз-2. Хирургия 1987; 1: 19–22.
8. Константинова А.Д., Злищева Л.И., Ратгауз Г.Л., Шурыгин А.Я. Эффект антибактериального препарата баллиз-2. Журнал микробиол. эпидем. иммунол. 1984; 12: 20–24.
9. Дербенев А.В. Молекулярный механизм действия морфина, коеновой и мекониновой кислот на медленные натриевые каналы сенсорных нейронов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. 1999.
10. Petrola R. Ann. Acad. Sci. Fenn. Ser. A 2. 1987: 215.
11. Казаков В.Н., Панова Т.И., Крылов Б.В., Панова Л.Е. Влияние коеновой кислоты на уровни депрессивности и ориентировочно-исследовательской активности морфийзависимых крыс при абстинентном синдроме. Архив клинической и экспериментальной медицины 2002; 11, 3: 291–296.
12. Казаков В.Н., Панова Т.И., Крылов Б.В., Панова Л.Е. Субстанция Q-134. Анальгетический эффект. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія 2002; 4 (21): 7–13.
13. Казаков В.Н., Панова Т.И., Крылов Б.В., Панов Ю.Е. Купирование морфийного абстинентного синдрома у крыс с помощью коеновой кислоты. Нейрофизиология/Neurophysiology 2003; 35, 1: 50–55.
14. Казаков В.Н., Панова Т.И., Панов Ю.Е. Анксиолитический эффект коеновой кислоты при морфинном абстинентном синдроме. Журнал психиатрии и медицинской психологии 2003; 1 (10): 23–29.
15. Казаков В.Н., Панова Т.И., Панова Л.Е. Стресс у крыс с морфийной зависимостью: антистрессорные свойства коеновой кислоты. Нейрофизиология /Neurophysiology 2003; 35, 5: 425–430.
16. Панова Т.И. Взаимодействие коеновой кислоты с опиатергическими и адренергическими механизмами формирования зависимости различной этиологии. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2004.
17. Шурыгин А.Я., Семенова Т.П., Игнатова Е.А., Медвинская Н.И., Калмыков В.Л., Блискова Г.И. Влияние препарата баллиз-2 на интегративную деятельность мозга и обмен биогенных аминов у стрессированных крыс. Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова 1999; 85, 11: 1378–1384.
18. Казаков В.Н., Панова Т.И., Крылов Б.В., Панов Ю.Е. Зависимость степени анальгетического эффекта коеновой кислоты от ее дозы. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія 2003; 3 (24): 2–13.
19. Панова Т.И. Механизм избирательного действия коеновой кислоты на наркозависимый организм. Український медичний альманах 2004. Т. 8.
20. Буткевич И.П., Михайленко В.А., Крылов Б.В., Казаков В.Н., Панова Т.И., Отеллин В.А. Влияние модулятора передачи сигналов от опиоидного рецептора к натриевым каналам на систему положительного подкрепления гипоталамуса. Фізіологічний журнал 2003; 49, 5: 52–57.
21. Звартау Э.Э. Влияние хронического введения морфина на систему «награды» у крыс. Фармакология и токсикология 1978; 3: 529–535.
22. Панова Т.И. Механизм влияния различных компонентов опия на формирование физической зависимости и привыкания (экспериментальное исследование). Архив клинической и экспериментальной медицины 2003; 12, 2: 6–11.
23. Казаков В.М., Панова Т.И., Івнєв Б.Б., Прокоф'єва Н.В., Андрєєва В.Ф., Попов Б.Г., Щербаков С.М., Щукіна О.С. Вікові особливості регуляції коеновою кислотою рівня депресивності морфійзалежних щурів. Буковинський медичний вісник 2003; 1–2: 54–56.
24. Крылов Б.В., Дербенев А.В., Подзорова С.А., Людыно М.И., Кузьмин А.В., Изварина Н.Л. Морфин уменьшает чувствительность к потенциалу медленных натриевых каналов. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова 1999; 85, 2: 225–236.

25. *Derbenev A.V., Krylov B.V., Shurygin A.Ya.* Effects of Meconic and Comenic Acids on Slow Sodium Channels of Secondary Neurons. *Membr. Cell Biol.* 2000; 13 (3): 379–887.

26. *Казаков В.Н., Панова Т.И., Цывкин В.Н., Прудников И.М.* Влияние коеновой кислоты на активацию G-белков агонистами опиатных рецепторов в плазматических мембранах из мозга крысы. *Нейрофизиология/Neurophysiology* 2004; 36, 1: 13–19.

27. *Казаков В.Н., Панова Т.И., Цывкин В.Н., Прудников И.М., Панов Ю.Е.* Механизм модуляции коеновой кислоты эффектов морфина. Механизмы функционирования висцеральных систем. Тез. докл. III Всеросс. конф. с международ. участием, посвящ. 175-летию со дня рожд. Ф.В. Овсянникова. СПб., 2003: 129–130.

28. *Казаков В.Н., Панова Т.И., Цывкин В.Н., Прудников И.М., Панова Л.Е.* О природе обезболивающего эффекта коеновой кислоты. Там же: 242–243.

29. *Бабаян Э.А., Булаев В.М.* Фармакологические аспекты лечения наркоманий, вызываемых опиоидоподобными средствами. *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова* 1989; 89, 1: 134–139.

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ КОЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА ІНТЕГРАТИВНУ ДІЯЛЬНІСТЬ МОЗКУ

Т.І. Панова

Коенова кислота має ряд властивостей: рано- та виразковозагоючу дію, антиабстинентну, анксиолітичну, антидепресантну, антистресорну, анальгетичну. Властивості її проявляються сильніше у морфійзалежних щурів, ніж у здорових. Не виявлено звикання до коенової кислоти. В її присутності зростає спорідненість лігандів до δ -рецепторів і зменшується до μ -рецепторів.

Ключові слова: коенова кислота, антиабстинентний ефект, наркозалежність.

MECHANISM OF INFLUENCE OF COMENIC ACID ON THE BRAIN INTEGRATIVE ACTIVITY

T. I. Panova

The comenic acid has several property. There are wound close, anti-withdrawal syndrome effect, and anxiolytic, anti-depression, anti-stress, analgetic effects. There property are on narcotic dependence animals but no healthy rats. Animals are not used to the comenic acid. The comenic acid is the allosteric modulator for the opiate receptors. It promote to increase of the affinite to the δ -receptors and to decrease of the affinite to the μ -receptors.

Key words: comenic acid, anti-withdrawal syndrome effect, narcotic dependence.

Поступила 10.09.04

ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ, ТЕРМООКИСЛЕНИЕ И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНПОЛИОЛОВ В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

*Н.А. Ващук, В.И. Жуков, И.В. Завгородний,
Л.Г. Шаповал, С.П. Павличева*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены процессы термоокисления, гидролитической деструкции и биотрансформации полиоксипропиленполиолов в условиях подострого токсикологического эксперимента (полиолы марок Л-202, Л-402, Л-1102-4-80). Идентифицированы продукты термолитической деструкции и термоокисления (углеводы, альдегиды, кетони, спирты). Установлены механизмы биотрансформации в организме теплокровных животных. Определена потенциальная опасность метаболитов полиолов для водных экосистем и теплокровных организмов.

Ключевые слова: полиолы, стабильность в воде водных экосистем, биотрансформация.

Продолжающаяся химизация народного хозяйства является закономерной чертой научно-технического прогресса и ведет к интенсивному использованию во всех основных отраслях производства химических веществ различной природы. Известно, что в процессе самоочищения биосферы, проис-

ходящих деструкции и трансформации ксенобиотиков, образуются соединения, которые могут отличаться по биологической активности от исходных веществ, как в сторону ее повышения, так и снижения [1]. Установлено также, что малотоксичные фенолы, вещества из группы этана, этилена и др.

могут трансформироваться в хлорпроизводные препараты более токсичные и опасные в аспекте формирования возможных отдаленных эффектов [2]. Не исключена возможность, что целый ряд органических соединений способен к такому превращению при хлорировании питьевой и сточных вод, что обуславливает необходимость оценки биологической активности ксенобиотиков с учетом их стабильности и трансформации в объектах окружающей среды [3]. В этой связи актуальным является изучение трансформации веществ под влиянием физических, химических, биологических факторов и определение потенциальной опасности продуктов их деструкции для биосферы [4].

Цель работы состояла в изучении трансформации полиоксипропилен-полиолов под воздействием термоокисления, гидролитического разложения и биотрансформации в условиях подострого токсикологического опыта и определение потенциальной опасности их метаболитов для водных экосистем и теплокровных.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись полиоксипропиленполиолы марок Л-202, Л-402, Л-1102-4-80, нашедшие широкое применение в различных отраслях народного хозяйства для получения пластмасс, пенопластов, термопластов, эпоксидных смол, лаков, эмалей, клеев, гидравлических, тормозных, охлаждающих жидкостей и др.

Качественная и количественная гидролитическая деструкция полиолов изучалась в модельных 20 л водоемах. С этой целью вещества вносили по 4 г/л в дехлорированную водопроводную воду. Время экспозиции растворов при 20 °С составляло более одного года в лабораторных условиях при прямом освещении на свету. Периодически в водных объектах определяли как сами вещества, так и продукты их деструкции и гидролитического окисления хроматораспределительным методом [5]. Распределение растворенного вещества между фазами определяется коэффициентом распределения (K), величина которого не зависит от присутствия других веществ и определяется только химической природой компонента и обеих фаз. Абсолютные и относительные коэффициенты распределения анализируемых компонентов рассчитывали на основании данных хроматографического анализа равновесных фаз, полученных на хроматографах «Цвет-560», «Цвет-1000» с пламенно-ионизационным детектором.

Для идентификации продуктов распада были определены относительные коэффициен-

ты распределения ($K_{\text{отн}}$) предполагаемых соединений (углеводороды (гексан, гептан, октан), уксусный альдегид, ацетон, метанол, этанол, изобутанол, метилэтилкетон, этилацетат, диоксан и др.) и их значения сравнивали с литературными сведениями. Природа выявленных продуктов деструкции полиолов подтверждена совпадением времени их удерживания и заведомых препаратов тех же веществ на колонках с неподвижными фазами 20% β -метокси (β -цианэтокси)-диэтилового эфира на целлите 545.

Для изучения количественной гидролитической деструкции ксенобиотиков применен также метод газохроматографического анализа равновесного пара (АРП).

Для определения метаболитов термоокисления исследуемые образцы препаратов в количестве 20 мл помещали в пробирки на 40 мл, герметизировали их и термостатировали при 110 °С в течение одного часа. Определение продуктов деструкции проводилось хроматораспределительным методом [5]. Температура колонки и испарителя составляла 90 °С. Скорость газа-носителя была равной 25 мл/мин.

Биотрансформация Л-202, Л-502, Л-1102-4-80 изучалась в условиях подострого эксперимента на теплокровных животных — белые крысы популяции Вистар. Продолжительность внутрибрюшинного введения полиолов в 1/10; 1/100; 1/1000 ЛД₅₀ составляла 1,5 мес.

Процессы биотрансформации полиолов оценивались по состоянию монооксигеназной системы гепатоцитов и определению в моче экспериментальных животных продуктов биологического окисления исследуемых веществ [1]. В этой связи изучалось влияние ксенобиотиков на состояние двух электронно-транспортных цепей системы микросомального окисления (НАДФН — связывающая система с цитохромом Р-450 в качестве конечного звена и НАДН-система, связанная с цитохромом b_5 в качестве акцепторов электронов).

По окончании опыта на 45 сутки наблюдения осуществляли сбор мочи белых крыс с последующим определением в ней продуктов биологического окисления исследуемых ксенобиотиков хроматораспределительным методом анализа равновесной паровой фазы [5].

В экспериментальной части работы использовано 60 белых крыс.

Результаты статистически обработаны с помощью критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. Из литературных данных известно, что полиолы относятся к высокостабильным соединениям

[1]. Период полураспада 10 мг/л для большинства из этого класса соединений составляет (20 ± 5) суток. При шестимесячной экспозиции водных растворов, содержащих начальную концентрацию веществ 4 г/л, в них обнаруживались такие продукты гидролитического окисления, как углеводороды, уксусный, пропионовый, масляный альдегиды, ацетон, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, окись этилена, пропилен, формальдегид, диоксан и др. (табл. 1).

зоне промышленных предприятий и сточных водах, метаболитов термоокисления исследуемых соединений. Поэтому, неблагоприятное воздействие на человека в значительной степени могут оказывать не только сами вещества, а и продукты их термодеструкции и термоокисления.

Результаты хроматографического анализа обнаружили, что основными продуктами термоокисления являются гексан, гептан, октан, окись этилена, метанол, этанол, эти-

Таблица 1. Содержание продуктов гидролитического окисления полиолов, мг/л

Метаболиты гидролитического окисления	Исследуемые вещества		
	Л-202	Л-402	Л-1102-4-80
Углеводороды (гексан, гептан, октан)	0,20	0,35	0,43
Уксусный альдегид	0,07	0,08	0,60
Пропионовый альдегид	3,40	3,70	4,20
Ацетон	0,25	0,30	0,16
Метанол+метилаль	130,70	128,40	142,80
Этанол	3,00	1,70	2,20
Изопропанол	4,20	3,63	1,58
Масляный альдегид	31,10	27,40	42,50
Окись пропилен	2,70	1,20	3,50
Кротоновый альдегид	0,80	0,40	1,20
Суммарное количество альдегидов и кетонов	44,00	35,60	53,40

Примечание. Исходная концентрация полиолов (4 г/л), время экспозиции 6 месяцев.

Анализ гидролитического окисления свидетельствует, что разложение полиолов происходит по свободнорадикальному пути с образованием преимущественно альдегидов, кетонов, спиртов и углеводородов. Наличие в водных растворах исходных продуктов исследования спустя 6 месяцев их экспозиции, подтверждает высокую стабильность этих соединений. Суммарно, самые большие концентрации в воде наблюдались альдегидов, кетонов, спиртов и углеводородов из всего спектра низкомолекулярных метаболитов.

Среди метаболитов гидролитического разложения, качественным анализом регистрируется значительно более широкий спектр низкомолекулярных соединений — серный эфир, третичный бутанол, аллиловый спирт, диацетоновый спирт, этилацетат, формальдегид, диатол, метилэтилкетон, этилаль, изопропиловый, изоаллиловый спирт, диоксан.

Известно, что в процессе получения и применения, полиолы подвергаются термическому воздействию, что может приводить к термодеструкции и появлению в рабочей

ленгликоль, метилдиоксан, диоксан, уксусный, пропионовый, масляный альдегиды, изопропиловый, изоаллиловый спирты и др.

Пути превращения полиолов как в водной среде, где действует комплекс факторов — гидролиз, ультрафиолетовые лучи, микроорганизмы, так и под влиянием высокой температуры, имеют сходный характер, сопровождающийся образованием многих тождественных метаболитов. Скорость термодеструкции, состав промежуточных продуктов во многом определяются температурой нагрева образцов, физико-химическими свойствами и временем воздействия. Следует отметить, что процесс термоокисления осуществляется с инициации свободнорадикального окисления, которое приводит к образованию гидроперекисей и свободных радикалов. Распад молекулы вещества начинается с разрыва простой эфирной связи в боковой цепи или концевых функциональных групп, являющихся наименее устойчивыми и наиболее реакционноспособными.

Исследования показали, что исследуемые вещества активировали О-деметилаз-

ную, цитохром Р-450, НАДФН и НАДН-цитохром-С-редуктазную активность, скорость эндогенного дыхания микросом, окисления НАДФН, окисления НАДФН в присутствии ЭДТА, ПОЛ и не влияли на активность цитохрома b_5 (табл. 2).

ладая политропным и мембрано-повреждающим действием. По мнению А. М. Кузина (1986) [4], субстраты окисления полиолов являются радиотоксинами и модуляторами радиомиметических эффектов. В условиях подострого и хронического воздейст-

Таблица 2. Влияние полиолов на состояние монооксигеназной системы печени в 1/10 ЛД₅₀

Показатель	Вещества			
	контроль	Л-202	Л-402	Л-1102-4-80
О-деметилаза, нмоль, р-нитро-фенола/мин мг белка	6,69±0,64	14,6±1,35*	11,9±0,85*	16,3±1,20*
НАДФН-цитохром С-редуктаза, нмоль цитохрома с/мин мг белка	202,0±24,3	292,8±17,3*	274,3±15,6*	310,5±26,8*
НАДН-цитохром С-редуктаза, нмоль цитохрома/мин мг белка	955,1±92,2	1427,5±36,7*	1385,2±43,6*	1625,3±46,8*
Скорость эндогенного дыхания, нмоль O ₂	1,40±0,35	3,45±0,63*	2,85±0,72*	3,62±0,44*
Скорость окисления НАДФН, нмоль O ₂	3,32±0,40	6,23±0,54*	5,90±0,62*	7,84±0,56*
Скорость окисления НАДФН в присутствии ЭДТА, нмоль O ₂	2,91±0,52	5,73±0,88*	4,62±0,53*	6,10±0,72*
Скорость перекисного окисления липидов, нмоль O ₂	0,42±0,11	1,54±0,26*	1,23±0,17*	1,96±0,33*
Содержание цитохрома Р-450, нмоль /мг белка	0,952±0,21	1,67±0,19*	1,43±0,15*	1,85±0,27*
Содержание цитохрома b_5 , нмоль /мг белка	0,620±0,10	0,595±0,09	0,614±0,08	0,621±0,09

* $p < 0,05$ различия достоверные.

Хроматографический анализ мочи экспериментальных животных обнаружил в ней такие продукты биотрансформации полиолов, как уксусный, пропионовый, масляный альдегиды, формальдегид, метанол, этанол, этилацетат, метилэтилкетон, ацетон, диацетиловый, изопропиловый, изоаллиловый спирты, серный эфир, диоксан и др. (табл. 3).

В моче экспериментальных животных обнаруживались также исходные ксенобиотики биотрансформации — полиолы. Более высокие концентрации этих веществ в моче были у группы животных подвергавшихся пероральному воздействию Л-402. По результатам биотрансформации полиэтиленоксид более трудно окисляется в монооксигеназной системе (МОС) и является практически нетоксичным соединением.

Оценка полученных данных обнаружила прямую зависимость между степенью биологического окисления препаратов и их токсическими свойствами. Основными метаболитами биотрансформации полиолов были альдегиды, кетоны, спирты, которым присущи широкий спектр биологической активности. Они способны повреждать все органы, системы и функции организма, об-

вля на организм, метаболиты биотрансформации относятся к потенциально опасным ксенобиотикам, способным формировать развитие отдаленных эффектов. Анализ материалов свидетельствует, что более токсичными являются те препараты, которые лучше и полнее окисляются в МОС. Из этого следует заключение, что метаболиты биотрансформации полиолов обладают в большей степени биологической активностью и токсичностью в сравнении с исследуемыми веществами.

Выводы

1. Полиолы марок Л-402, Л-202, Л-1102-4-80 являются высокостабильными веществами. В водных растворах они подвергаются гидролитическому разложению с образованием широкого спектра низкомолекулярных соединений — углеводов, альдегидов, кетонов, спиртов. Период полураспада веществ составлял при исходной концентрации 10 мг/л (20,0±5) суток. Скорость деструкции полиолов существенно снижается в условиях повышения концентрации, что не позволяет установить период полураспада при 4 г/л не представляется возможным на протяжении 1 года наблюдения.

Таблица 3. Содержание продуктов биотрансформации полиолов в моче белых крыс в условиях подострого опыта

Метаболиты биотрансформации	Вещества		
	Л-202	Л-402	Л-1102-4-80
Углеводороды (гексан, гептан, октан)	0,27	0,14	0,31
Димер формальдегида	0,24	0,16	0,28
Уксусный альдегид	7,80	5,30	8,20
Пропионовый альдегид	4,50	3,20	5,30
Окись этилена	3,90	2,10	4,70
Ацетон	0,38	0,24	0,46
Метанол+метилаль	125,70	60,40	134,90
Диатол	1,63	0,87	2,17
Этанол	21,40	14,80	32,50
Изопропанол	9,65	2,00	8,42
Масляный альдегид	38,90	12,40	63,50
Окись пропилена	0,93	0,56	0,87
Кротоновый альдегид	0,46	0,23	0,54
Аллиловый альдегид	0,73	0,66	0,93
Электрохимический анализ суммарного количества альдегидов и кетонов	126,30	86,70	134,80
Серный эфир	0,57	0,43	0,82
Диаллиловый эфир	2,33	1,45	3,15
Третичный бутанол	0,74	0,62	0,76
Метилэтилкетон	2,18	1,54	3,12
Диоксан	0,15	0,093	0,18
Диацетоновый спирт	1,12	0,68	2,34
Этилацетат	0,69	0,54	0,82
Изопропиловый спирт	0,71	0,43	0,96

2. Полиолы марок Л-202, Л-402, Л-1102-4-80 под воздействием высоких температур 100 °С и выше подвергаются термоокислению с образованием преимущественно углеводов, альдегидов, кетонов, спиртов. Наиболее стабильным ксенобиотиком к термическому разложению является Л-402, в меньшей мере Л-202 и Л-1102-4-80. Идентичность метаболитов гидролитического и термического окисления полиолов свидетельствует, что общим в механизме их разложения является разрыв простой эфирной связи и превращение активных функциональных групп.

3. Полиолы Л-202, Л-402, Л-1102-4-80 подвергаются биотрансформации в МОС с

образованием более широкого спектра низкомолекулярных биологически активных ксенобиотиков. Вещества в 1/10; 1/100 ЛД₅₀ активируют все звенья микросомального окисления, кроме цитохрома b₅. Продукты биотрансформации — альдегиды, кетоны, спирты метаболизируясь в организме приводят к формированию токсического окислительного стресса. Они обладают политропным и мембраноповреждающим действием, являются потенциально опасными в аспекте индукции и развития возможных отдаленных эффектов в условиях подострого и хронического воздействия на организм теплокровных животных.

Список литературы

1. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В. и др. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов. Харьков, 2000. 437 с.
2. Цыганенко А.Я., Щербань Н.Г., Пивень В.И. и др. Токсиколого-гигиеническая характеристика фосфорсодержащих детергентов применительно к проблеме санитарной охраны водоемов. Белгород, 2001. 199 с.

3. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами. Харьков, 2000. 394 с.

4. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г. и др. Структурно-метаболические механизмы формирования нарушений клеточного и гуморального иммунитета под воздействием детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем. Харьков, 2001. 414 с.

5. Мокеева Р.Н., Царфин Я.А., Карнишин А.А. Определение низкомолекулярных полиоксипропиленполиолов хроматораспределительным методом. Журнал аналитической химии 1879; 34, 9: 1821–1824.

ГІДРОЛІТИЧНА ДЕСТРУКЦІЯ, ТЕРМООКСИДЕННЯ ТА БІОТРАНСФОРМАЦІЯ ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНПОЛІОЛІВ В УМОВАХ ПІД ГОСТРОГО ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

М.А. Ващук, В.І. Жуков, І.В. Завгородній, Л.Г. Шаповал, С.П. Павличьова

Вивчені процеси термоокислення, гідролітичної деструкції та біотрансформації поліоксипропіленполіолів в умовах підгострого токсикологічного експерименту (поліоли марок Л-202, Л-402, Л-1102-4-80). Ідентифіковані продукти термолітичної деструкції і термоокислення (вуглеводи, альдегіди, кетони, спирти). Встановлені механізми біотрансформації в організмі теплокровних тварин. Визначена потенціальна небезпека метаболітів поліолів для водних екосистем та теплокровних організмів.

Ключові слова: поліоли, стабільність у воді водних екосистем, біотрансформація.

HYDROLYTICAL DESTRUCTION, THERMO OXIDATION AND BIOTRANSFORMATION OF POLYOXYPROPYLENEPOLYOLS UNDER THE CONDITIONS OF SUBACUTE TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

N.A. Vashuk, V.I. Jukov, I.V. Zavgorodniy, L.G. Chapoval, S.P. Pavlychova

The processes of thermo oxidation, hydrolytical destruction and biotransformation of polyoxypropylene polyols were studied under the conditions of subacute toxicological experiment (polyols of the marks L-202, L-402, L-1102-4-80). The products of hydrolytical destruction and thermo oxidation were identified (carbohydrates, aldehydes, ketones, alcohols). Mechanisms of biotransformation were established in the organisms of warm-blooded animals. Potential danger of the metabolites of polyols was determined for water ecosystems and warm-blooded organisms.

Key words: polyols, water objects stability in water, biotransformation.

Поступила 13.09.04

МІКРОФЛОРА ШЛУНКУ ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНО-ВИРАЗКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Н.І. Скляр, Л.М. Ромашкіна**, О.Є. Бабиць*, М.О. Бабак***, О.І. Сіроджа**, О.В. Войцехова**, О.Є. Писаний**, С.І. Ворона****

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

***Дорожня клінічна лікарня ст. Харків*

****13 міська клінічна лікарня, м. Харків*

Проведено бактеріологічне дослідження біопатів слизових оболонок шлунку та дванадцятипалої кишки 102 хворих на запально-виразкові захворювання гастродуоденальної зони. Встановлено видові, кількісні, біологічні характеристики мікробіоценозів в залежності від клінічного прояву хвороби.

Ключові слова: гастродуоденальна патологія, *Helicobacter pylori*, мікрофлора, фактори патогенності.

Відомо, що крім загальноновизнаного етіологічного фактору гастродуоденальної патології — *Helicobacter pylori* (Hр), з біопатів слизових оболонок шлунку (СОШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК) у хворих на запально-виразкові захворювання часто (95–100 % випадків) виділяється інша мікрофлора, роль якої в розвитку гастритів та пептичних виразок ще не визначена. Мікробний пейзаж при цьому охоплює більшість груп аеробних

та анаеробних бактерій, що мають клінічне значення для організму людини (стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, неферментуючі грамнегативні палички, коринібактерії, пептострептококи, бактероїди та ін.), а також дріжджоподібні гриби [1–3]. В окремих повідомленнях приводяться дані, що стандартна ерадикаційна терапія сприяє розмноженню умовно-патогенних бактерій, підвищенню резистентності до антибіотиків

штамів, що сумісно персистують з Нр, а також зменшенню представників «нормофлори» СОШ та ДПК — лактобактерій, анаеробних безспоривих паличок [4, 5]. Крім цього, привертає до себе увагу факт підвищення питомої ваги грибів роду кандиди у мікробіоценозах при ВХ (від 27,6 до 44,1 %), які обтяжують перебіг хвороби [6, 7]. Після проведення протихелікобактерної терапії кількість хворих, що мають кандидозну інфекцію збільшується [5]. Між тим є повідомлення, що останні мають унікальні симбіотичні взаємовідносини з хелікобактерами, оскільки вони захищають мікроаерофіли від несприятливого впливу зовнішнього середовища [8].

Мета дослідження — визначити етіологічну роль в розвитку запально-виразкових захворювань окремих представників мікробіоценозів СОШ та ДПК шляхом вивчення кількісного та якісного складу мікрофлори, біологічних властивостей.

Матеріал і методи. Матеріалом для досліджень були виділені з біоптатів СОШ та ДПК 566 штамів мікроорганізмів від 102 хворих на запально-виразкові захворювання до проведення антибіотикотерапії. Серед обстежених 63 чоловіків і 39 жінок у віці від 17 до 66 років, їх середній вік склав $(38,9 \pm 15,6)$ років. Згідно анамнестичних, клінічних, лабораторно-інструментальних даних у 46 хворих діагностовано гастродуоденіт (I група); у 28 хворих виявлено хронічну виразкову хворобу з рубцевими деформаціями та гастродуоденіт (II група); 28 пацієнтів в момент обстеження страждали на загострення виразкової хвороби і мали активну пептичну виразку шлунку або ДПК (III група).

Біоптати відбирали з периульцерозної зони, антрального відділу та тіла шлунку, бульбарного відділу ДПК при проведенні стандартної фіброгастродуоденоскопії з прицільною біопсією. Стерилізацію інструмента, що виключає додаткову контамінацію біоптатів, здійснювали за методикою, рекомендованою фірмою «Olympus».

Час доставки в лабораторію біоптатів складав від 30 хв до 2 годин. В якості транспортного використовувалась напіврідке тіогліколеве середовище. Біоптати зважували на аналітичних вагах у стерильних умовах, розтирали в біологічному гомогенізаторі, додаючи 1 мл фізіологічного розчину, потім готували ряд послідовних десятикратних розведень і розсівали на оптимальні для кожного виду мікроорганізмів живильні середовища по 0,1 мл. Посіви культивували відповідно в аеробних, мікроаеро-

фільних та анаеробних умовах з використанням мікроанаеростатів протягом 24–120 годин при 37 °С.

Наявність Нр визначали за допомогою біохімічного (швидкий уреазний тест), гістологічного та бактеріологічного методів по стандартним уніфікованим методикам [9, 10].

Ідентифікацію виділених культур бактерій здійснювали по морфологічним, культуральним, біохімічним ознакам згідно «Визначника бактерій Берджи», 1997; ідентифікацію штамів грибів — по «Визначнику патогенних і умовно патогенних грибів», 2001 по стандартним методикам [11, 12, 13].

Кількість бактерій визначали шляхом підрахунку колонієутворюючих одиниць у 1 г біоптата (lg КУО/г) з урахуванням маси біоптата, кількості посівного матеріалу і розведення.

В якості факторів персистенції мікроорганізмів визначали гемолітичну (на агарі з кров'ю), лецитиназну (на жовтковому агарі) активність виділених культур. Досліджували також здатність бактерій продукувати каталазу, уреазу, желатиназу, плазмокоагулазу, протеїназу, оксидазу [11, 13, 14]. Антилізоцимну активність виявляли по методиці О.В. Бухарина та співав. [15].

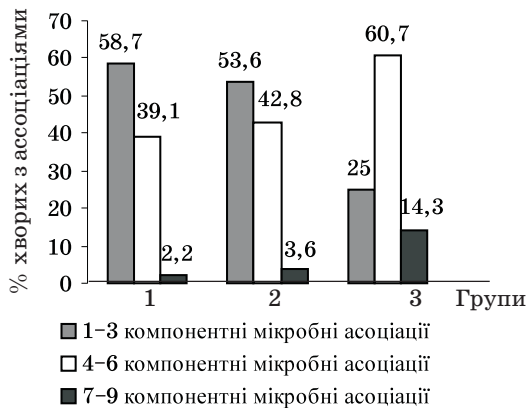
Критерієм діагностичної значущості виділення умовно-патогенних мікроорганізмів вважали їх кількість вище 4 lg КУО/г біоптату або наявність у штамів більше 4-х вказаних факторів персистенції [1, 14].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel 97 та «Biostat».

Результати та їх обговорення. Встановлено, що мікроорганізми персистували у слизових оболонках шлунку та ДПК у $(98,8 \pm 1,2)$ % обстежених з гастродуоденітом (I група хворих), у $(97,1 \pm 1,4)$ % хворих з ХВХ, рубцевими деформаціями шлунку або ДПК і гастродуоденітом (II група) та у 100 % осіб, що мали загострення ХВХ та пептичну виразку (III група).

Штами бактерій та дріжжеподібних грибів зустрічались як у монокультурах, так і в асоціаціях з 2–9 представників мікробного світу (рисунок).

Питома вага хворих, у яких мікробні асоціації складались більш, ніж з 3-х мікроорганізмів у I та II групах обстежених майже не відрізнялась і становила 41,3 % та 45,6 % відповідно; у III групі цей показник дорівнював 75,0 %. Середня кількість асоціантів у хворих I групи становила $(3,61 \pm 0,63)$ штамів, у II групі цей показник дорівнював $(3,63 \pm 1,59)$ штамам, у III — $(4,14 \pm 0,92)$ штамам ($p < 0,01$ у порівнянні з I групою).



Кількісна характеристика мікробних асоціацій, ізолюваних від хворих з гастродуоденальною патологією

Всього при гастродуоденальній патології ідентифіковано представників 31 роду мікроорганізмів в кількості від 2,0 до 7,64 lg КУО/г біоптату. Найбільш різноманітним був мікробний пейзаж у хворих з активною пептичною виразкою (30 родів мікроорганізмів), найменш — у осіб з гастродуоденітом (20 родів) (таблиця).

Середні показники щільності заселення резидентною мікрофлорою СОШ та ДПК статистично відрізнялись між собою у хворих всіх вибірок. Найбільша кількісна характеристика мікробіоценозів визначалась у пацієнтів III групи — (4,21±0,92) lg КУО/г біоптату ($p < 0,01$ у порівнянні з особами, що страждали на гастродуоденіт та $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи). Слизові оболонки обстежених I та II груп були інфіковані у середній кількості (3,78±0,6) та (3,95±0,73) lg КУО/г біоптату відповідно ($p < 0,05$).

При всіх нозологічних формах запально-виразкових захворювань як у СО шлунку, так і у СО ДПК, найчастіше ізолювались стафілококи та стрептококи (в середньому у (63,7±6,3) % та (46,2±0,4) % випадків відповідно). Середня кількість стафілококів у перерахунку на 1 г біоптату не перевищувала lg 4,0 КУО, кількість стрептококів була у 10 разів більшою.

Частота виділення інших мікроорганізмів, в тому числі *H. pylori*, залежала від патологічного процесу у гастродуоденальній зоні хворих та місця відбору біоптатів (шлунк або ДПК) (таблиця).

H. pylori визначався в найбільшій серед іншої мукозної мікрофлори кількості (середня щільність заселення слизових оболонок перевищувала lg 5,0 КУО/г біоптату), але з різною частотою. Хворі I та III груп були інфіковані цими бактеріями у 72,4 % та 75,0 % випадків відповідно, що є макси-

мальним показником серед інших мікроорганізмів, у II групі мікроаерофіли виявлені у 21,4 % обстежених. Слід відмітити, що всі позитивні знахідки хелікобактерів у пацієнтів при відсутності гострої виразки (I та II групи) були тільки у СО шлунку. Визначити хелікобактер у бульбарному відділі ДПК, що мала запальний процес або рубцеву деформацію, не вдалося в жодному випадку ні одним з трьох використаних методів (біохімічний, гістологічний або бактеріологічний). Бактерії персистували у вказаній зоні у 25,0 % обстежених лише при наявності пептичної виразки, але їх середня кількість була максимальною серед інших відділів проксимальної частини шлунково-кишкового тракту — (6,15±2,17) lg КУО/г біоптату. Периульцерозна зона шлункових виразок була інфікована *Hp* у 80,0 % хворих в середній кількості (5,13±1,34) lg КУО/г біоптату.

Дріждеподібні гриби роду *Candida* ізолювались від хворих з виразковою хворобою у (39,7±2,5) % обстежених. При гастродуоденіті цей показник становив 17,4 %. Слід відмітити, що у краї виразки кандиди були виявлені майже у кожного другого пацієнта в найбільшій серед інших біотопів кількості — (3,84±0,79) lg КУО/г біоптату.

При порівняльному вивченні різновидів іншої мукозної мікрофлори хворих з гастродуоденальною патологією встановлено, що мікробний пейзаж у хворих з виразковою хворобою розширювався в основному за рахунок грамнегативних бактерій (ентеробактерії, неферментуючі бактерії) як по видовому складу, так і по середній кількості ізолятів. Представники грамнегативних аеробних бактерій (*Bacillus* spp, *Micrococcus* spp) навпаки у 2–3 рази частіше персистували при гастродуоденіті (у 23,9 та 34,8 % обстежених відповідно). В зоні виразки частіше, ніж у інших біотопах ($p < 0,01$) були бактеріологічні знахідки анаеробних бактерій — *Bacteroides* spp, *Peptostreptococcus* spp (визначені з однаковою частотою 23,5 %), але жодного разу не ідентифікувались біфідобактерії. Інший представник облигатної нормальної мікрофлори *Lactobacillus* spp найчастіше виділявся у СО ДПК при гастродуоденіті (21,4 %) та у хворих з виразкою, що загоїлась (28,6 %).

До складу хелікобактеропозитивних мікробіоценозів найчастіше входили представники факультативної (стафілококи, стрептококи) та аеробної мікрофлори (мікрококи, неферментуючі грамнегативні палички) — у 81,6 % та 62,3 % відповідно. З дріждеподібними грибами роду *Candida*

Частота виділення окремих представників родів та видів мукозної мікрофлори проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту у хворих з гастродуоденальною патологією в залежності від діагнозу

Частота виділення мікроорганізмів, %	Представники родів та видів мікроорганізмів, що виділялись у хворих по групам		
	I група (гастродуоденіт, n=46)	II група (ХВХ, рубцева деформація III або ДПК, гастродуоденіт, n=28)	III група (загострення ВХ, пептична виразка, n=28)
>40	<i>H. pylori*</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Candida</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>H. pylori</i> <i>Candida</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>
20–40	<i>Bacillus</i> <i>Micrococcus</i>	<i>H. pylori*</i> <i>Enterococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Pseudomonas</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i> <i>Micrococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Pseudomonas</i>
<20	<i>Acinetobacter</i> <i>Actinomyces</i> <i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Candida</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Neisseria</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Stomatococcus*</i> <i>Veillonella*</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>Alcaligenes</i> <i>Bacillus*</i> <i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium*</i> <i>C. freundii*</i> <i>Corynebacterium</i> <i>E. coli*</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Klebsiella</i> <i>M. luteus</i> <i>M. morgani*</i> <i>Neisseria**</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>P. vulgaris</i> <i>Stomatococcus*</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>Actinomyces</i> <i>Alcaligenes</i> <i>Bacillus*</i> <i>Bifidobacterium*</i> <i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Fusobacterium**</i> <i>Klebsiella</i> <i>Lactobacillus</i> <i>M. morgani*</i> <i>Neisseria</i> <i>Peptococcus</i> <i>Prevotella**</i> <i>Proteus</i> <i>R. rubra</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Veillonella*</i>

Примітка. * — позитивні знахідки тільки у СО шлунку; ** — позитивні знахідки тільки у СО ДПК.

хелікобактери ізолювались у 23,5–24,4 % випадків.

При визначенні у ізолятів факторів патогенності встановлено, що всі штами *H. pylori* мали каталазну, оксидазну, уреазну активність. Здатність інактивувати лізоцим виявлена у 60,0 % культур в рівній мірі по всім вибіркам. Гемолітичні властивості ре-

еструвались у 45,5 % виділених штамів. Встановлено достовірну різницю по цій ознаці між бактеріями, ізольованими від хворих на гастродуоденіт та виразкову хворобу — 34,5 та 57,7 % відповідно. Гемолітична активність в різній мірі була притаманна майже всім родам мукозної флори, але найчастіше її мали штами стрептококів

(81,3 %), псевдомонад (71,4 %), стафілококів (63,2 %) та аеробних спороутворюючих паличок (40,0 %). Лецитиназну активність проявляли 60,0 % *Bacillus* spp., 17,8 % *Staphylococcus* spp., 14,3 % *Pseudomonas* spp. та 6,3 % ентеробактерій. Каталазу, як видову ознаку, мали всі представники стафілококів, мікрококів, аеробних спороутворюючих паличок, ентеробактерій, неферментуючих грамнегативних паличок, коринебактерій. Уреаза синтезували всі виділені штами протея, клебсієл, морганел, ентеробактерів, цитробактерів, 89,0 % стафілококів, 21,3 % дріжджеподібних грибів, 20,0 % неферментуючих грамнегативних паличок, 15,3 % коринебактерій. Коагулювати плазму були здатні всі виділені штами *S. aureus*; 50,0 % *E. cloacae*; 36,4 % *Klebsiella* spp. Ферменти протеолізу виробляли більше половини культур аеробних спороутворюючих паличок, стафілококів, псевдомонад, ентеробактерій. Здатність інактивувати лізоцим мали в основному тільки грамнегативні бактерії.

При оцінці етіологічної значущості мукозної мікрофлори встановлено, що *H. pylori* у 100,0 % випадків підпадає під цей критерій. Питома вага представників інших таксономічних одиниць мікробіоценозів, які імовірно можуть впливати на перебіг патології, у хворих з виразковою хворобою становить (56,8±2,3) %, а при гастродуоденіті — 37,5 % ($p < 0,01$). При цьому кількість штамів, що мали значний персистентний потенціал у пацієнтів III групи у 2 рази перевищував аналогічний показник у осіб I та II груп.

Висновки

Згідно визначених етіологічних критеріїв (частота зустрічаємості, середня кількість

мікроорганізмів в 1 г біоптату, наявність факторів патогенності) встановлено, що хелікобактерам належить провідна роль серед інших представників мікробіоценозів у хворих з гастродуоденітом та з загостренням виразкової хвороби і пептичною виразкою.

У пацієнтів з виразковими процесами окрім вказаного патогена достовірно підвищується етіологічна роль іншої умовно-патогенної мікрофлори. Це підтверджується виділенням мікробних асоціацій, що складаються більше ніж з 3-х мікроорганізмів у 75,0 % обстежених; значною різноманітністю мікробного пейзажу, що охоплює представників 30 родів мікроорганізмів; найбільшими показниками щільності заселення слизових оболонок ((4,21±0,92) lg КУО/г біоптату); збільшенням питомої ваги умовно-патогенної мікрофлори зі значним персистентним потенціалом. Дріжджеподібні гриби роду *Candida* виявлені у (39,7±2,5) % обстежених з виразковою хворобою. У краї виразки кандиди ізольовані майже у кожного другого пацієнта в найбільшій серед інших біотопів кількості — (3,84±0,79) lg КУО/г біоптату.

Слід відмітити, що у хворих з виразкою, що загоїлась, позитивні знахідки *H. pylori* у 1,5–3,0 рази зустрічаються менше, ніж представників іншої мукозної мікрофлори. При цьому у хворих зберігаються запальні явища гастродуоденальної зони. Імовірно, що вказані мікроорганізми можуть підтримувати патологічний процес у вказаній області.

Приведені матеріали привертають увагу до необхідності удосконалення схем лікування хворих з виразковою хворобою, введенням в арсенал препаратів, які відновлюють порушений мікроекологічний баланс у вказаних біотопах.

Список літератури

1. Бондаренко В.М., Червинец В.М., Воробьев А.А. Роль персистирующих условнопатогенных бактерий в патогенезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Журн. микробиол., эпидем., иммунобиол. 2003; 4: 11–17.
2. Червинец В.М. Сравнительная оценка микробиоценоза слизистой оболочки желудка при язвенной болезни и хроническом гастрите. Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2003; 1: 116–117.
3. Monstein H.-J., Tiveljung A., Kraft C.H. et al. Profiling of bacterial flora in gastric biopsies from patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis and histologically normal control individuals by temperature gradient gel electrophoresis and 16S rDNA sequence analysis. Med. Microbiol. 2000; 49: 817–822.
4. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Сидоренко С.В. Сочетанная антибактериальная и пробиотическая терапия хеликобактерассоциированных заболеваний у детей. Журн. микробиол., эпидем., иммунобиол. 1999; 2: 76–81.
5. Adamsson I., Nord C.E., Lundquist P. et al. Comparative effects of omeprazole, amoxycillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole on the oral, gastric and intestinal microflora in *Helicobacter pylori*-infected patients. J. of Antimicrob. Chemother. 1999; 44: 629–640.
6. Баженов Л.Г., Перепелова И.И. *Helicobacter pylori* и грибы рода *Candida* при гастродуоденальной патологии. Журн. микробиол., эпидем., иммунобиол. 1997; 3: 100–101.
7. Крылов А.А., Бугаев А.И., Уланова В.И. Роль грибов *Candida* в патогенезе длительно незаживающих гастродуоденальных язв. Клиническая медицина 1988; 7: 69–72.

8. *Siavoshi F., Nourali-Ahari F., Zeinali S. et al.* Yeast a silent companion of *H pylori* which protects it against the environmental stresses. *Gastroenterology* 1996; 110: 1015.
9. Лабораторна діагностика гастритів, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, які викликані *Helicobacter pylori* (Методичні рекомендації). Харківський науково-дослідний інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова, Харків: 1995. 20 с.
10. *Чайка Н.А., Хазенсон Л.Б., Бутилер Ж.П. и др.* Кампилобактериоз. М.: Медицина, 1988: 127–133.
11. Лабораторные тесты. Микробиологическая и вирусологическая диагностика; Под ред. М.Х. Турьянова. Ч. I. М.: Каппа, 1995. 111 с.
12. Определитель бактерий Берджи: В 2 т. Под ред. Хоулта Дж., Крига Н., Снита П. и др. Пер. с англ. под ред. Заварзина Г.А. Девятое изд., М.: Мир, 1997. 800 с.
13. *Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М.* Определитель патогенных и условно патогенных грибов: Пер. с англ. М.: Мир, 2001. 486 с.
14. *Бухарин О.В.* Персистенция патогенных бактерий. М. Екатеринбург, 1999. 99 с.
15. *Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Мальшикин А.П., Немцова Н.В.* Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов. *Журн. микробиол., эпидем., иммунобиол.* 1984;2: 27–28.

МИКРОФЛОРА ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ЯЗВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Н.И. Скляр, Л.Н. Ромашкина, А.Е. Бабич, М.О. Бабак, О.И. Сироджа, Е.В. Войцехова, О.Е. Писаный, С.И. Ворона

Проведено бактериологическое исследование биоптатов слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки 102 больных с воспалительно-язвенными заболеваниями гастродуоденальной зоны. Установлены видовые, количественные, биологические характеристики микробиоценозов в зависимости от клинических проявлений болезни.

Ключевые слова: гастродуоденальная патология, *Helicobacter pylori*, микрофлора, факторы патогенности.

MICROFLORA OF STOMACH AND DUODENUM OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY-ULCER DISEASES OF GASTRODUODENAL ZONE

N.I. Sklyar, L.N. Romashkina, O.E. Babych, M.O. Babak, O.I. Sirodga, E.V. Voicexhova, O.E. Pisaniy, S.I. Vorona

The bacteriological study of the biopsies taken from gastric and duodenal mucosa of 102 patients with inflammatory-ulcer diseases of gastroduodenal zone was carried out. There were determined species, quantitative, biological characteristics of microbiocenosis and their dependence on clinical forms of disease.

Key words: gastroduodenal pathology, *Helicobacter pylori*, microflora, pathogenicity factors.

Поступила 22.10.04

БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНІ (НР, НСМV, HSV, EBV) АСОЦІАЦІЇ ПРИ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШЛУНКУ

**В.І. Чернявський, М.В. Смілянська, С.Д. Перемот,
С.Ю. Біляєвська, А.В. Мартинов, С.В. Бірюкова,
І.А. Криворучко*, Р.Р. Сайдаметов*, О.А. Радченко****

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України

**Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України*

***Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України*

В роботі було обстежено 38 хворих з неопластичними враженнями шлунку на різних стадіях та різного гістологічного типу. За допомогою використаних методів було показано, що середній відсоток позитивних виявлень *Helicobacter pylori* складав 64,7 % при аденокарциномі і 76,2 % при недиференційованому раку, а в позапухлинній тканині, відповідно 41,8 і 42,4 %. В цих же зразках операційного матеріалу з найбільшою частотою 70,5 та 61,9 %, відповідно, виявляли цитомегаловірус. Середній відсоток виявлення двох інших вірусів (EBV, HSV) був значно меншим і складав 15,9 %. На підставі аналізу отриманих даних можна укласти, що в індукції злоякісної трансформації кліток при неопластичних процесах у шлунку ймовірна роль бактеріально-вірусних асоціацій. **Ключові слова:** аденокарцинома, недиференційований рак шлунку, *helicobacter pylori*, *herpesviridae*.

У структурі захворюваності і смертності від злоякісних новоутворень, рак шлунку займає одне з головних місць і дотепер надії на лікування, майже винятково, пов'язані з можливостями радикального хірургічного втручання. У більшості загальноприйнятих концепцій виникнення неопластичних захворювань вирішальне значення надається процесам порушення клітинного поділу і регуляторним макромолекулам, початковим етапом яких є розвиток генетичної нестабільності, що приводить до накопичення генетичних ушкоджень.

Дискусія про роль бактеріальних і вірусних агентів стосовно проблеми канцерогенезу має тривалу і суперечливу історію. В даний час ці дискусії набувають більш предметного характеру і пов'язано це, у значній мірі, з висновком Міжнародного агенства з вивчення раку (IARC) [1] про те, що інфекція *Helicobacter pylori* (НР) є канцерогенною для людини, і цей мікроорганізм віднесений до канцерогенів 1-ї групи, тобто він є визначеним канцерогеном. Очевидно, що серед факторів, які відіграють певну роль в індукції неопластичних вражень шлунку, НР не є одною можливою причиною. Відомі і інші триггерні фактори, що можуть грати роль в індукції злоякісної трансформації клітин. Серед них значення вірусів в етіопатогенезі пухлин, показане ще Л.А. Зільбером, знайшло підтвердження після від-

криття в складі вірусів онкогену та його попередника проонкогену, який існує в клітинах людини. Відомий механізм перетворення вірусами як генетичними паразитами, проонкогена в онкоген та трансформації нормальної клітини в злоякісну. В першу чергу це стосується вірусів, що мають латентні властивості, таких як папіломавірус (рак шкіри), вірус лейкемії Т-клітин людини (Т-клітинна лейкемія), вірус простого герпесу-2 (карцинома матки), вірус Епштейна-Барр (лімфома Беркітта, карцинома носоглотки), цитомегаловірус (рак товстої кишки) та інші. Частіше за все латентне становище вірусу пов'язано з тим, що при інтеграції в геном клітини вірус не експресує свої антигени на мембрані клітин. Наприклад, представники родини *Herpesviridae* можуть залишатись латентними і лише періодично активізуватися та реплікуватися. Інтегрування вірусного геному в геном клітини-хозяїна виникає достатньо часто. Це може приводити до вірогенії, при якій потомство інфікованої клітини зберігає в одній з своїх хромосом геном вірусу. Аналізуючи наведені дані, не можливо виключити підсилюючого впливу вірусних та бактеріальних патогенів, які можуть грати істотну роль в розвитку генетичної нестабільності і накопичення генетичних пошкоджень, як за рахунок підтримки хронічного запалення на фоні негативного впливу

імунних механізмів захисту, так і інтеграції вірусної ДНК з клітинним геномом [2] і інкорпорації ДНК НР в клітини хазяїна [3].

Метою даної роботи було визначити питому вагу *Helicobacter pylori* та вірусів простого герпесу, цитомегаловірусу та вірусу Епштейна–Барр в розвитку неопластичних вражень шлунку.

Матеріал і методи. Матеріалом для дослідження були тканини шлунку, резецировані у пацієнтів з діагнозом рак шлунку, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Інституті медичної радіології АМН України та Інституті загальної та невідкладної хірургії АМН України.

Було сформовано дві групи пацієнтів з захворюванням на рак шлунку в залежності від стадії та гістологічного типу за класифікацією по системі TNM (Міжнародний протираківий союз, ВООЗ). Обстежено 38 пацієнтів (27 чоловіків і 11 жінок), віком від 47 до 73 років. Тканину пухлини та тканину поряд з пухлиною отрумувати після оперативного втручання і доставляли в лабораторію протягом двох годин в транспортному середовищі. Індикація і ідентифікація НР в тканині пухлини і позапухлинній тканині здійснювалась паралельно декількома методами, що безпосередньо виявляють мікроорганізми або продукти їхньої життєдіяльності. Схема виявлення патогену включала такі методи:

- цитологічний (пряма мікроскопія відбитків пухлини з забарвленням по Граму, Романовському–Гимзе та акридином оранжевим, в останньому методі за допомогою Люмам-5),

- бактеріологічний — засів суспензії дослідної тканини на диференціально-діагностичні середовища: агар Колумбія з доданням 10 % кінської сироватки, та селективних добавок з антибіотиків (ванкоміцин — 10 мг/л, поліміксін В — 2500 Од/л, амфотеріцин — 5 мг/л) та *Pylori agar* (Bio Merieux).

Посіви інкубували в мікроаерофільних умовах при $t^{\circ}=35-37^{\circ}\text{C}$ протягом трьох–п'яти діб. Ідентифікація виділених культур ґрунтувалась на визначенні таких показників: характерної морфології бактеріальних клітин та тесту на наявність уреазної активності. Подальша ідентифікація ґрунтувалась на визначенні культуральних властивостей виділених культур за допомогою загальновідомих методів. Проводилася також індикація супутньої мікрофлори.

Визначення маркерів HSV 1,2, HCMV та EBV в мазках-відбитках пухлинної та позапухлинної тканини проводили за допомо-

гою РНІФ з використанням моноклональних антитіл. Мазки-відбитки готували за стандартними методиками [4]. Для виявлення антигенів HSV використовували тест-систему ГерпесМоноСкан (ЛАБдіагностика, Москва), антигенів HCMV-тест-систему ЦМВМоноСкан (ЛАБдіагностика, Москва). Для виявлення антигенів EBV використовували специфічні людські імуноглобуліни анти-EBV (БІОФАРМА, м. Київ) в розведенні 1:100 та імуноглобуліни діагностичні антивідові проти імуноглобулінів людини, мічені ФІТЦ в робочому розведенні 1:64 (виробництво ППБ НІСМ ім. Гамалеї). Результати вважали позитивними при наявності не менш п'яти морфологічно незмінних клітин з характерним яскраво-зеленим світінням та типової локалізації. Переглядали не менш ста клітин в препараті. Результати вважали негативними, якщо в препараті було відсутнє специфічне світіння при обов'язковій присутності не менш 50 клітинних елементів.

Результати та їх обговорення. Всього досліджено тридцять вісім зразків тканини шлунків, оперованих у пацієнтів з діагнозом рак шлунку, з них 27 чоловіків і 11 жінок, віком від 47 до 73 років. По перебігу РШ відповідав II–III стадіям і відповідно Міжнародній гістологічній класифікації пухлин шлунку (ВООЗ, 1977) усі пацієнти були поділені на дві групи: з аденокарциномою (17 випадків) і недиференційованим раком (21 випадок) з локалізацією пухлини в переважній більшості в пілорічному відділі шлунку. Стадія захворювання встановлена після оперативного втручання і гістологічного дослідження. Результати досліджень представлені в таблиці, з якої видно що, в дослідних зразках пухлинної тканини шлунків, оперованих у пацієнтів з приводу раку шлунку, частота виявлення НР у хворих на недиференційований рак складала в середньому 76,2 %, і 64,7 % — у пацієнтів з аденокарциномою, а в позапухлинній тканині 42,4 % та 41,8 % відповідно.

Кількість мікробних клітин в зразках пухлинної тканини коливалась від 20 до 50 в полі зору і не перевищувала 20 в позапухлинній тканині, та не залежала від стадії захворювання і гістологічного типу пухлин.

Звертає на себе увагу той факт, що оцінка кількості мікробних клітин НР в тканинних препаратах за допомогою люмінесцентної мікроскопії істотно більш демонстративна в порівнянні з фарбуванням по Романовському–Гимзе. Слід зазначити також, що виділені з дослідних зразків культури НР за своїми культуральними і біохімічни-

Частота виявлення інфекційних агентів у зразках тканини шлунків, оперованих з приводу раку

Виявляемий інфекційний агент	Аденокарцинома (n=17)		Недиференційований рак (n=21)	
	пухлинна тканина	позапухлинна тканина	пухлинна тканина	позапухлинна тканина
HP	64,7	41,8	76,2	42,4
HSV	17,6	—	14,3	—
HCMV	70,5	—	61,9	9,5
EBV	11,7	—	19,0	4,7
HP+HCMV	64,7	—	52,4	19,0
HP+HCMV+EBV	29,4	—	—	—
HP+HSV	5,8	—	5,8	—
HP+HCMV+HSV	11,8	—	—	—
HP+HCMV+EBV+HSV	5,8	—	5,8	—

ми властивостями відповідали усім параметрам, що характеризують мікроорганізми цього роду. Усі без винятку штами росли в мікроаерофільних умовах при температурі 35–37 °C протягом трьох–п'яти днів та були позитивні на уреазу, каталазу, оксидазу, лужну фосфатазу і не ферментували вуглеводи, не редуктували нітратів та не гідролізували гіпурат натрію.

Не було можливим оцінити, наскільки достовірна різниця між частотою виявлення патогену в пухлинній і позапухлинній тканині у пацієнтів з різними гістологічними формами пухлини через невелику кількість спостережень. Але сам по собі факт верифікації HP в високому відсотку випадків у пацієнтів, оперованих з приводу раку шлунку, може свідчити про те, що захворюваність на рак шлунку причинно пов'язана з інфекцією HP. На це вказують численні наукові дані літератури, а прогноз експертів ВООЗ до 2020 року [5] ще більш несподіваний: — «кожна четверта людина, що вмирає від раку, вмирає від пухлин, пов'язаних з хронічними інфекціями, 95 % з яких обумовлені трьома наступними: Human papillomavirus, Helicobacter pylori, вірус гепатиту В і С». Іншими словами HP буде займати другу позицію серед причин виникнення раку у гастроентерологічних хворих на початку цього тисячоліття.

З метою встановлення присутності вірусів родини Herpesviridae в пухлинній та позапухлинній тканинах використовували тіж самі зразки операційного матеріалу, в яких визначали наявність HP.

Як видно з даних таблиці, найбільш часто в пухлинній тканині шлунку виявлявся HCMV: в 70,5 % при аденокарциномі та в 61,9 % при недиференційованому раку. Два

інших вірусу (HSV і EBV) виявлялися в значно меншій кількості випадків — 17,6 та 11,7 %, відповідно, при аденокарциномі і приблизно з тією ж частотою (14,3 та 19,0 %) при недиференційованому раку. Звертає на себе увагу той факт, що в п'яти випадках одночасно виявлялись два віруси (HCMV і EBV), а в двох — HCMV і HSV. Крім того, не один з названих вірусів не виявлявся в позапухлинній тканині при аденокарциномі і лише в 9,5 % (HCMV) і в 4,7 % (EBV) при недиференційованому раку.

Таким чином, при вірусологічному дослідженні зразків пухлинної тканини пілоричного відділу шлунку, з найбільшою частотою виявлявся HCMV, незалежно від стадії (T₂ чи T₃) та гістологічної форми пухлини. Цей вірус при недиференційованому раку в деяких випадках виявлявся в сполученні з вірусами HSV і EBV. Слід відзначити також, що на цьому етапі роботи не було можливим виявити істотної різниці в частоті інфікованості вказаними вірусами пухлинної тканини шлунку у пацієнтів з різними категоріями пухлинного ураження, що, можливо, пов'язано з невеликою кількістю спостережень.

При аналізі асоціацій HP з різними вірусними агентами звертає на себе увагу факт одночасного виявлення в дослідних зразках тканини HP і вірусних антигенів в усіх HP-позитивних випадках, при цьому HCMV +HP виявляється в 22 зразках пухлинної тканини: аденокарциноми (11 зразків) і недиференційованого раку (11 зразків). Майже з однаковою частотою ця асоціація зустрічається і в позапухлинній тканині. У п'яти випадках виявлено поєднання HP+HCMV+EBV в пухлинній тканині при аденокарциномі.

Висновки

Підсумовуючи отримані результати, слід відмітити декілька спостережень. При використанні комплексу мікробіологічних і біохімічних методів дослідження відсоток позитивних виявлень НР в пухлинній тканині шлунку складав 64,7 %, при аденокарциномі і 76,2 % при недиференційованому раку, тобто практично з однаковою частотою. В позапухлинній тканині в значно меншому відсотку випадків — 41,8 і 42,4 % відповідно. Частота виявлення вірусних антигенів в дослідній тканині теж не залежала від гістологічного типу пухлини, однак число позитивних знахідок серед трьох представників родини Herpesviridae достовірно різнилось. Так, HCMV виявлявся в середньому при обох гістологічних формах в 66,2 %, HSV — в 15,9 %, EBV — в 15,3 %.

Таким чином, на підставі аналізу отриманих даних можна укласти, що в індукції злоякісної трансформації кліток при неопластичних процесах у шлунку ймовірна роль бактеріально-вірусних асоціацій. У представників сімейства Herpesviridae і роду Helicobacter pylori багато загального. І ті й інші характеризуються убіквітарним поширенням, відносяться до типових персистуючих інфекцій, що роблять практично аналогічний вплив на ефекторні механізми імунного захисту і високим ризиком виникнення новотворів.

Відомо, що всі наявні в даний час визначення рака шлунка базуються на представленні про те, що це хронічний багатоступінчастий процес, що починається з активно-го гастриту, причиною якого в переважно-

му відсотку випадків є Нр-інфекція. У свою чергу, можна допустити, що в підтримці такого хронічного мітогенезу роль герпесвірусів більш ніж ймовірна, а що виявляється реактивація персистиючих в організмі вірусів вторинна і може бути зв'язана не тільки з порушенням функціонування імунної системи, але й обумовлена іншими патогенами, зокрема, НР. Таке взаємопотенціюючий вплив вірусних і бактеріальних агентів може відігравати істотну роль у розвитку генетичної нестабільності і нагромадження генетичних ушкоджень як за рахунок підтримки хронічного запалення на тлі негативного впливу на імунні механізми захисту, так і інтеграції вірусної ДНК із клітинним геномом і інкорпорації ДНК НР у клітини хазяїна.

Яке місце серед інших відомих ендо-і екзогенних факторів, що грають роль у етіопатогенезі раку шлунка, займають інфекційні агенти ще має бути з'ясувати. Однак, уже зараз очевидна їхня роль у цій патології, що підтверджує її багатофакторний характер, а можливий адитивний канцерогенний ефект НР-Herpesviridae асоціацій є аргументацією не тільки для розробки алгоритму лабораторно-клінічних досліджень і обґрунтування тактики комплексного лікування з урахуванням цього фактора, але, що не менш важливо, виявлення груп підвищеного ризику. З цього погляду злоякісні новотвори шлунка варто розглядати як комплексну проблему, що представляє загальнобіологічний інтерес, рішення якої багато в чому буде визначатися результатами спільних досліджень фахівців працюючих у цій області.

Список літератури

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to human. Schistosomes liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon, France. 1994: 61.
2. Shaw J.E. The circular intracellular form of Epstein-Barr virus DNA is amplified by the virus-associated DNA polymerase. J. Virol. 1985; 53: 1012–1015.
3. Guindi M. Role of Helicobacter pylori in pathogenesis of gastric carcinoma and progression of lymphoid nodules to lymphoma. Can. J. Gastroenterol. 1999; 13: 224–227.
4. Самсонов В.А. Опухоли и опухолеподобные заболевания желудка. М.: Медицина, 1989. 240 с.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кляритская И.Л., Швец Н.И. Helicobacter pylori и рак. Сучасна гастроентерологія і гепатологія 2000; 2: 11–12.

БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫЕ (НР, HCMV, HSV, EBV) АССОЦИАЦИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА

В.И. Чернявский, М.В. Смелянская, С.Д. Перемот, С.Ю.Беляевская, А.В. Мартынов, С.В. Бирюкова, И.А. Криворучко, Р.Р. Сайдаметов, А.А. Радченко

В работе было обследовано 38 больных с неопластическими поражениями желудка на разных стадиях и разного гистологического типа. С помощью использованных методов было показано, что средний процент положительных выявлений Helicobacter pylori составлял 64,7 % при аденокарциноме и 76,2 % при недифференцированном раке, а в внеопухоловой ткани, соответственно 41,8 и 42,4 %. В этих же образцах операционного материала с наибольшей частотой 70,5 и 61,9 %, соответственно, выявляли цитомегаловирус. Средний процент выявления двух других вирусов (EBV, HSV) был значительно меньшим и составлял 15,9 %. На основании анализа полученных данных можно заклю-

чить, что в индукции злокачественной трансформации клеток при неопластических процессах в желудке вероятная роль бактериально-вирусных ассоциаций.

Ключевые слова: аденокарцинома, недифференцированный рак желудка, *helicobacter pylori*, *herpesviridae*.

BACTERIAL -VIRUS (HP, HCMV, HSV, EBV) ASSOCIATIONS AT ONCOLOGICAL DISEASES OF THE STOMACH

V.I. Chernyavsky, M.V. Smelyanskaya, S.D. Peremot, S.J. Belyaevskaya, A.V. Martynov, S.V. Biryukova, I.A. Krivoruchko, R.R. Saydametov, A.A. Radchenko

In work 38 patients with different stages and histologic type stomach cancer have been surveyed. With the used methods it has been shown, that the average interest of positive revealings *Helicobacter pylori* made 64,7 % at adenocarcinoma and 76,2 % at not differentiated cancer, and in out of tumor, accordingly 41,8 and 42,4 % . In the same samples of an operational material with the greatest frequency of 70,5 and 61,9 % , accordingly, cytomegalovirus revealed. The average interest of two other viruses (EBV, HSV) revealing was significant smaller and made 15,9 % . On the analysis of the received data it is possible to conclude, that in an induction of cells malignant transformation at cancer processes in a stomach a probable role of bacterial-virus associations.

Key words: adenocarcinoma, not differentiated cancer of the stomach, *helicobacter pylori*, *herpesviridae*.

Поступила 07.09.04

ТЕРАПИЯ

ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В.Д. Бабаджан, П.Г. Кравчун, О.В. Ломакина, Л.Г. Кононенко

Харьковский государственный медицинский университет

Разработаны алгоритмы прогнозирования развития антигипертензивной терапии сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией в зависимости от соотношений гуморальных факторов. Использование разработанных алгоритмов по индивидуализации терапии позволяет эффективнее контролировать течение заболевания, уменьшить частоту возникновения сердечной недостаточности, что должно повысить эффективность лечения и качество жизни больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, гуморальные факторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, бета-блокаторы.

Особенностью течения артериальной гипертензии (АГ) является поражение органов-мишеней, ведущее к осложнениям, одним из которых является хроническая сердечная недостаточность (СН). Эта закономерность названа «сердечно-сосудистым континуумом» и представляет собой цепь событий, начиная от факторов риска (включающих и АГ) и заканчивающихся СН [1]. С позиций современных представлений основным фактором, ведущим к поступательному движению в цепи сердечно-сосудистого континуума, следует назвать широкий спектр расстройств нейро-гормональной регуляции — нарушение баланса факторов прессорного звена (катехоламины, ангиотензин II, эндотелин и др.) и депрессорного звена (система натрийуретических пептидов, брадикинин, монооксид азота и др.), как на плазменном (циркулирующем) уровне, так и на тканевом. Разрыв любого звена в этой системе может значительно ослабить ее отрицательное влияние на развитие и прогрессирование СН. В последнее десятилетие на этом пути достигнуты определенные успехи. Они связаны с внедрением в клиническую практику препаратов, уменьшающих активность нейро-гормональных систем и ограничивающих их отрицательное влияние на сердце и сосуды — ингибиторов АПФ, бета-блокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые коренным образом изменили перспективы лече-

ния больных СН. Они впервые предоставили возможность приостановить прогрессирования СН, а иногда даже и содействовать регрессии отрицательных изменений в сердечно-сосудистой системе [2].

Учитывая, что у значительной части больных в процессе катamnестического наблюдения отмечались явления осложненного течения, в том числе появление и прогрессирование СН, важным вопросом диспансерного наблюдения больных АГ является предсказание и предупреждение их развития.

Цель работы: разработка алгоритмов, позволяющих осуществить прогнозирования возникновения, прогрессирования и индивидуализированного лечения хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью.

Материал и методы. В исследование включены 384 больных гипертонической болезнью (ГБ), в возрасте от 22 до 64 лет (средний возраст — (49 ± 3) года), проходивших обследование и лечение в отделении артериальной гипертензии и нефрологии клиники Института терапии АМН Украины. Из них умеренная АГ наблюдалась у 142 чел. и тяжелая — у 242 чел.

В группе больных с умеренной АГ длительность заболевания составила $(8,4 \pm 2,6)$ лет, ишемическая болезнь сердца (ИБС) наблюдалась у 28,1 % больных (40 чел.). Снижение работоспособности отметили 66,2 % больных (94 чел.); на ухудшение са-

мочувствия жаловались 97,2 % больных (138 чел.). Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зарегистрирован у 7,0 % больных (10 чел.), повторный ИМ наблюдался у 0,7 % больных (1 чел.). Явления острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖ) зарегистрированы в анамнезе у 1,4 % больных (2 чел.). У обследованных больных с умеренной АГ хроническая СН I ф. к. по классификации NYHA наблюдалась в 9,2 % случаев (13 чел.), II ф. к. — в 20,4 % (29 чел.), III ф. к. — в 5,6 % (8 чел.). Инсульт в анамнезе был у 2,1 % больных (3 чел.).

В группе больных с тяжелой АГ длительность гипертензии составила (12,5±6,8) лет. ИБС в группе больных с тяжелой АГ наблюдалась у 40,5 % больных (98 чел.). Снижение работоспособности отметили 93,0 % больных (225 чел.); на ухудшение самочувствия жаловались 91,3 % больных (221 чел.). Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе зарегистрирован у 8,3 % больных (20 чел.), повторный инфаркт миокарда наблюдался у 0,4 % (1 чел.). Явления острой левожелудочковой недостаточности зарегистрированы в анамнезе у 5,4 % больных (13 чел.). У обследованных больных тяжелой АГ хроническая СН I ф. к. по классификации NYHA была выявлена в 16,1 % случаев (39 чел.), II ф. к. — в 39,3 % (95 чел.), III ф.к. — в 4,5 % (11 чел.). Инсульт в анамнезе был у 8,3 % больных (20 чел.).

Оценку показателей клинического состояния больных АГ, таких как работоспособность и самочувствие, проводили до назначения препаратов и в конце 5-летнего наблюдения по 4-х бальной системе.

Исследование показателей центральной гемодинамики проводили методом двухмерной ЭХО-кардиографии на аппарате Aloka SSD-240 (Япония) с использованием стандартных формул [3]. Типы структурно-геометрических изменений ЛЖ определяли по соотношению индекса ММЛЖ и относительной толщины стенок миокарда (ОТМ) по классификации А. Ganau (1992 г.) [4, 5].

Определение эндотелина-1, циклического аденозин-монофосфата (цАМФ), циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ), химазы, ангиотензина II производили иммуноферментным методом, определение активности протеинкиназы С, ренина, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), брадикинина производили радио-иммунным методом, показатели рецепторзависимого транспорта кальция исследовали спектрофлуориметрическим методом; спектрофотометрическим методом определяли активности калликреина, Ca²⁺- и Na⁺, K⁺-АТФазы, эндоген-

ного дигиталисоподобного фактора (ЭДФ). Гемодинамические и гуморальные показатели определяли в базальных условиях в первые сутки после поступления больных в клинику.

Назначению лекарственных препаратов больным с умеренной АГ на амбулаторном этапе предшествовал 7-дневный период плацебо. В течение первого лечебного периода (7–10 дней монотерапии) больные получали один из препаратов: 1) ингибитор АПФ — эналаприла малеат (ренитек, энап) в дозе 20 мг/сут, периндоприл (престариум) в дозе 8 мг/сут или каптоприл (капотен) в дозе 75 мг/сут; 2) антагонист рецепторов ангиотензина II (АТ₁-блокатор) — лозартан (козаар, лосартан) в дозе 100 мг/сут, ирбесартан (апровель) в дозе 10 мг/сут; 3) бета-адреноблокатор — атенолол в дозе 100 мг/сут, метопролол в дозе 150 мг/сут или карведилол в дозе 25 мг/сут (преимущественно больным, имеющим СН); 4) антагонист кальция из группы дигидропиридинов — нифедипин-ретард (адалат-ретард, коринфар-ретард) в дозе 80 мг/сут или фелодипин (фелогексал) 10 мг/сут.

Полным антигипертензивным эффектом считалось снижение систолического АД ниже 140 мм рт. ст., а диастолического АД — ниже 90 мм рт. ст. к концу первого лечебного периода. В этих случаях больные продолжали получать монотерапию в дальнейшем.

Остальные больные включались во 2-й лечебный период — период комбинированной терапии (3 недели в условиях клиники). Больным, получавшим иАПФ или АТ₁-блокатор дополнительно назначали гипотиазид в дозе 25 мг/сут. Больным, получавшим бета-блокатор или антагонист кальция дополнительно назначали эналаприла малеат в дозе 20 мг/сут или гипотиазид в дозе 25 мг/сут.

Больным с тяжелой АГ течения 7 дней перед поступлением в клинику дозы антигипертензивных препаратов снижали до минимально допустимых, в некоторых случаях их полностью отменяли.

Лечение больных с тяжелой АГ состояло из двух периодов. В течение первого лечебного периода (7–10 дней) больные получали один из вариантов терапии: 1) эналаприла малеат в дозе 40 мг/сут, каптоприл в дозе 150 мг/сут или периндоприл в дозе 8 мг/сут + гипотиазид в дозе 25 мг/сут (некоторым больным назначался только эналаприла малеат или каптоприл); 2) лозартан в дозе 100 мг/сут или ирбесартан в дозе 10 мг/сут + гипотиазид в дозе 25 мг/сут; 3) атенолол в дозе 100 мг/сут, метопролол в дозе 150 мг/сут или карведилол в дозе

25 мг/сут + гипотиазид в дозе 25 мг/сут (преимущественно больным, имеющим СН); 4) нифедипин-ретард (адалат-ретард, коринфар-ретард) в дозе 80 мг/сут или фелодипин (фелогексал) 10 мг/сут + гипотиазид в дозе 25 мг/сут. Некоторые больные для более полного контроля уровня АД дополнительно принимали комбинированный антигипертензивный препарат (крестепин, бринердин, синепрес или адельфан).

В случае полного антигипертензивного эффекта больные продолжали получать терапию. Остальные больные включались во 2-й лечебный период (3 недели в условиях клиники). Больным, получавшим иАПФ или АТ₁-блокатор дополнительно назначали гипотиазид в дозе 25 мг/сут. Больным, получавшим комбинированную терапию, в состав которой входил бета-блокатор или антагонист кальция, дополнительно назначали иАПФ (эналаприла малеат в дозе 40 мг/сут, каптоприл в дозе 150 мг/сут или периндоприл в дозе 8 мг/сут).

На амбулаторном этапе, на протяжении 5 лет, все больные АГ, включенные в исследование, продолжали прием подобранной в клинике комбинации гипотензивных препаратов. Через 5 лет больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты, регулярно принимавшие антигипертензивные препараты (более 9 месяцев на протяжении 1 года) (250 чел.). Во 2-ю группу вошли больные, которые нерегулярно принимали антигипертензивные препараты (менее 9 месяцев на протяжении 1 года) (185 чел.). В пределах каждой из указанных групп больные в свою очередь подразделялись на альтернативные группы по виду гипотензивной терапии, с развитием осложнений и их отсутствием в процессе 5-ти летнего периода наблюдений, после чего проводилось определение прогностических коэффициентов и информативности признаков.

Для разработки критериев прогноза эффективности антигипертензивной терапии и построения прогностической таблицы применяли неоднородную последовательную процедуру (НПП) Вальда-Генкина [6]. Было проанализировано 25 клинико-лабораторно-инструментальных признаков. Все признаки разбивались на диапазоны. Дальнейшие математические расчеты проводились согласно методике НПП. При этом прогностический коэффициент (ПК) определяли по формуле

$$\text{ПК} = 10 \lg \frac{P(X_1/A_1)}{P(X_2/A_2)},$$

где A_1 и A_2 — сравниваемые состояния или группы больных, а $P(X_1/A_1)$ и $P(X_2/A_2)$ — ве-

роятности симптома при различных состояниях или группах больных.

Величину информативности признака изучали с помощью информационной меры Кульбака [7] по формуле

$$J_i = \text{ПК} \cdot 0,5 \cdot [P(X_1/A_1) - P(X_2/A_2)],$$

где J_i — величина информативности признака в целом, i — номер диапазона признака.

Результаты. В период 5-и летнего наблюдения установлено возрастание частоты появления новых случаев СН на фоне терапии АГ, как у больных регулярно принимавших лечение, так и у больных не принимавших антигипертензивные препараты регулярно. Вместе с тем, необходимо отметить, что у больных АГ регулярно принимавших лечение частота возникновения СН и летальных исходов были значительно меньшей (рис. 1, 2). У больных умеренной АГ регулярно принимавших антигипертензивные препараты СН развилась у 39 % больных, умерших не было, при нерегуляр-

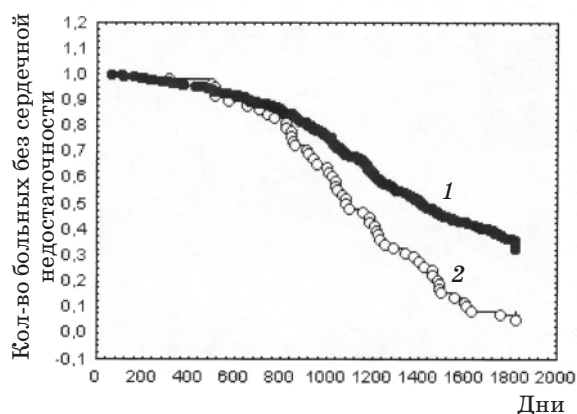


Рис. 1. Кривые возникновения новых случаев сердечной недостаточности у больных умеренной и тяжелой артериальной гипертензией при регулярном (1) и нерегулярном (2) лечении

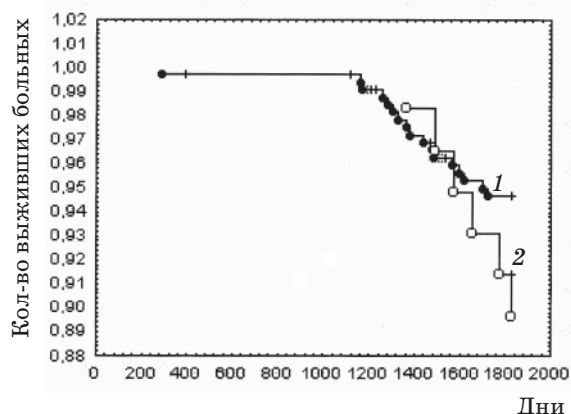


Рис. 2. Кривые выживаемости для фатальных осложнений при артериальной гипертензии, осложненной сердечной недостаточностью, при регулярном (1) и нерегулярном (2) лечении

ном приеме препаратов СН развилась у 67 % больных, умерло 14 % больных. У больных тяжелой АГ регулярно принимавших антигипертензивные препараты СН развилась у 48 % больных, умерло — 4 % больных, при нерегулярном приеме препаратов СН развилась у 85 %, умерло — 27 % больных.

На частоту возникновения осложнений существенным образом влиял вид гипотензивного препарата в случае монотерапии или свойства препаратов, входящих в комбинацию. Так, в течение 5-летнего наблюдения СН впервые возникла при назначении иАПФ или комбинации иАПФ и тиазидный диуретик при умеренной АГ — у 31 % и при тяжелой АГ — у 47 % больных, при назначении АТ₁-блокатора или комбинации АТ₁-блокатор и тиазидный диуретик у 27 % и 33 %, комбинации иАПФ, бета-блокатор и тиазидный диуретик — у 33 % и 47 %, комбинации иАПФ, антагонист кальция и тиазидный диуретик — у 50 % и 54 %, комбинации бета-блокатор, антагонист кальция и тиазидный диуретик — у 46 % и 67 % больных соответственно.

Наиболее эффективными в предупреждении хронической СН оказались комбинации иАПФ и тиазидный диуретик; АТ₁-блокатор и тиазидный диуретик; иАПФ, бета-блокатор и тиазидный диуретик; бета-блокатор и тиазидный диуретик, а также комбинация бета-блокатор, антагонист кальция дигидропиридиновой группы пролонгированного действия и тиазидный диуретик.

Изучение клинических предикторов развития СН у больных АГ позволило установить, что все клинические параметры, выявили значимую прогностическую информативность ($I \geq 0,30$).

Очень высокая информативность ($I \geq 3,0$) была установлена для работоспособности через 5 лет ($I=5,65$), ОЛЖ в анамнезе ($I=4,95$), самочувствия через 5 лет ($I=4,91$), работоспособности после лечения ($I=4,65$), самочувствия до лечения ($I=4,22$). Высокая информативность ($I \geq 1,0$) выявлена в отношении ИБС, стенокардии ($I=2,30$), работоспособности до лечения ($I=2,66$), состояния глазного дна ($I=1,83$), тяжести АГ ($I=1,75$), наличия менопаузы ($I=1,35$). Умеренная информативность была установлена для частоты возникновения гипертонических кризов ($I=0,85$), эффективности терапии ($I=0,81$) и наличия ИМ в анамнезе ($I=0,64$). Слабая информативность была отмечена для наличия инсульта в анамнезе ($I=0,32$).

Развитие СН маркировали: наличие ишемической болезни сердца (стенокардии), гипертонической ангиопатии или ан-

гиоретинопатии, тяжелая АГ; наличие ОЛЖ в анамнезе, наличие менопаузы, частых гипертонических кризов, наличие в анамнезе ИМ или инсульта; неэффективная терапия, ухудшение самочувствия в процессе лечения, снижение работоспособности в результате прогрессирования СН на фоне проводимой терапии, умеренно или стойко сниженная работоспособность до лечения.

Благоприятный прогноз (отсутствие развития СН) определяли: отсутствие стенокардии и ОЛЖ в анамнезе, отсутствие изменений сосудов глазного дна или наличие только ангиоспазма сетчатки, умеренная АГ, отсутствие стенокардии, отсутствие гипертонических кризов, сохранение месячных, отсутствие в анамнезе ИМ и инсульта, эффективная терапия АГ, хорошее самочувствие до лечения и нормальная работоспособность до лечения.

Гемодинамических признаки также обнаружили значимую прогностическую информативность. При этом для таких параметров, как частота пульса ($I=1,82$), уровень систолического АД ($I=1,11$) и иММЛЖ ($I=1,03$) установлена высокая предикторная значимость. Определение типа гипертрофии левого желудочка (концентрическая или эксцентрическая ГЛЖ, эксцентрическое ремоделирование или нормальная форма ЛЖ) имело умеренную информативность ($I=0,92$), а уровень диастолического АД — низкую ($I=0,48$).

Анализ значимости прогностических коэффициентов позволил установить, что благоприятный прогноз (отсутствие развития СН) формируют: частота пульса ≤ 84 уд/мин; уровень систолического АД ≤ 193 мм рт. ст.; иММЛЖ ≤ 170 ; нормальная геометрия или наличие ремоделирования левого желудочка и уровень диастолического АД ≤ 113 мм рт. ст. Неблагоприятный прогноз (развитие хронической СН) определяют: частота пульса ≥ 85 уд/мин; уровень систолического АД ≥ 216 мм рт. ст., эксцентрический и концентрический типы гипертрофии левого желудочка и уровень диастолического АД ≥ 114 мм рт. ст.

Исследование прогностической значимости гуморальных факторов позволило установить, что все изученные в работе факторы в целом выявили значимую связь ($I \geq 0,30$) с развитием СН, что указывает на их важную роль в формировании данного вида осложнения.

Высокая информативность ($I \geq 1,0$) установлена для активности АПФ ($I=1,22$), уровня стимулированной концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах ($I=1,21$), активности

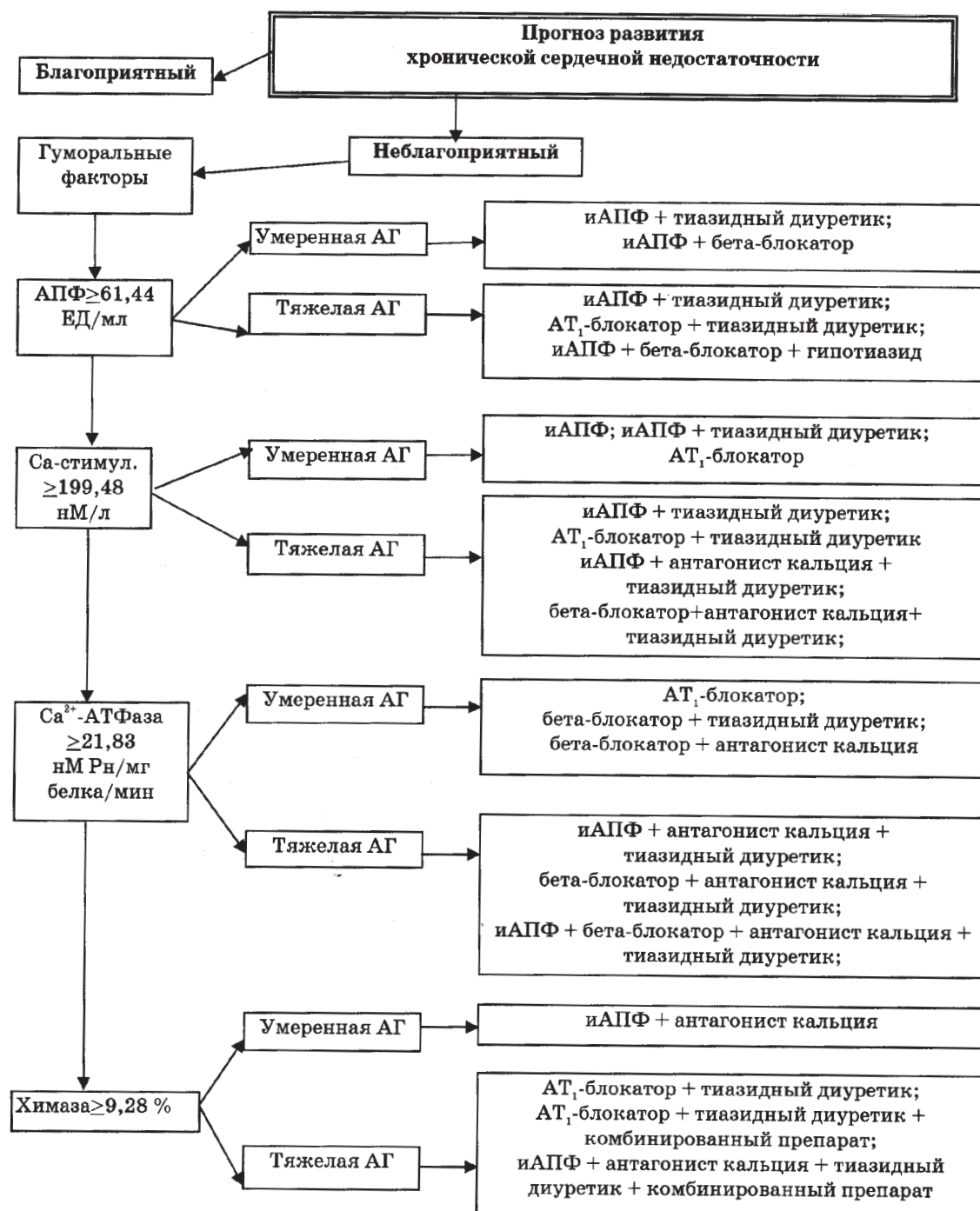


Рис. 3. Алгоритм индивидуализированной профилактики сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией

Са²⁺-АТФазы эритроцитов (I=1,20), ангиотензина II (I=1,19), химазы сыворотки крови (I=1,19) и цГМФ (I=1,08).

Умеренную прогностическую информативность (0,99 ≥ I ≥ 0,50) выявили: активность ЭДФ (I=0,84), калликрейна (I=0,83), уровень базальной концентрации Са²⁺ (I=0,83), ак-

тивность Na⁺, K⁺-АТФазы (I=0,76), протеинкиназы С (I=0,54) и ренина плазмы (I=0,52).

Низкая информативность (0,49 ≥ I ≥ 0,30) отмечена для активности цАМФ (I=0,47), эндотелина (I=0,44) и брадикинина (I=0,34).

Исходя из значений прогностических коэффициентов высокую вероятность развития

СН определяли при следующих значениях показателей: активность АПФ $\geq 61,64$ ЕД/мл, уровень стимулированной концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах $\geq 199,48$ нМ/л, активность Ca^{2+} -АТФазы $\geq 21,83$ нМ Рн/мг белка/мин, ангиотензина II $\geq 24,98$ нмоль/л, химазы $\geq 9,42$ %, цГМФ $\geq 8,95$ пмоль/мл, ЭДФ $\geq 78,84$ нмоль/л, уровень базальной концентрации Ca^{2+} 123,08 нМ/л, калликрейна $\geq 53,50$ ЕД/мл, активность Na^+ , K^+ -АТФазы $\geq 12,97$ нМ Рн/мг белка/мин, протеинкиназы С $\geq 1,79$ пкМоль ^{32}P /мг белка/мин, активность ренина $\geq 2,04$ нг/мл/ч, цАМФ $\geq 29,45$ пмоль/мл, эндотелина $\geq 7,0$ пг/мл и брадикинина $\geq 4,07$ нмоль/л.

Благоприятный прогноз, низкую вероятность развития СН характеризуют: активность АПФ $\leq 61,63$ ЕД/мл; уровень стимулируемой концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах $\leq 199,47$ нМ/л; активность Ca^{2+} -АТФазы $\leq 23,48$ нМ Рн/мг белка/мин; ангиотензина II $\geq 24,98$ нмоль/л; химазы $\leq 9,41$ %; цГМФ $\leq 12,49$ пмоль/мл; ЭДФ $\leq 78,83$ нмоль/л; калликрейна $\leq 53,51$ ЕД/мл; уровень базальной концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах $\leq 111,63$ нМ/л; активность Na^+ , K^+ -АТФазы $\leq 12,97$ нМ Рн/мг белка/мин; протеинкиназы С $\leq 1,78$ пкМоль ^{32}P /мг белка/мин; активность ренина $\leq 2,05$ нг/мл/ч; эндотелина $\leq 6,79$ пг/мл; цАМФ $\leq 29,44$ пмоль/мл; брадикинина $\leq 4,08$ нмоль/л.

Обсуждение результатов. Заслуживают внимания данные по оценке прогностического потенциала клинических показателей. В нашем исследовании показано, что клинические показатели являются значимыми прогностическими предикторами развития хронической СН у больных АГ. При этом в процессе терапии информативность рассматриваемых клинических показателей не только не снижалась, а пропорционально срокам наблюдения увеличивалась.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Атеев Ф.Т. Ингибиторы АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М., 2001. 86 с.
2. Маколкин В.И. Артериальная гипертензия — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Российский мед. журнал 2002; 10, 19: 31–37.
3. Мухарлямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика. Т. 1. М.: Медицина, 1987. 327 с.
4. Шляхто Е.В., Конрали А.О., Захаров А.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 2: 49–55.
5. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J. Amer. Coll. Cardiology 1992; 19: 1550–1558.
6. Генкин А.А., Гублер Е.В. Применение последовательного статистического анализа для дифференциальной диагностики и использование этого метода для различения двух форм ожоговой болезни. Применение математических методов в биологии. Л.: Изд-во ЛГУ, 1964; 1: 174–176.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 294 с.

На основе изучения прогностических коэффициентов, был составлен блок клинических показателей, определяющих неблагоприятный прогноз для СН. В него вошли тяжесть АГ, неэффективная терапия АГ на протяжении периода наблюдения, перенесенный инфаркт миокарда или эпизод острой левожелудочковой недостаточности, возрастные дисгормональные нарушения и наличие ишемической болезни сердца (стенокардии).

Использование критериев прогноза развития хронической СН у больных АГ для дифференцированного выбора терапии АГ в зависимости от нарушений гуморальных факторов позволило обосновать алгоритм дифференцированной профилактики хронической СН (рис. 3).

Работа с разработанными алгоритмами заключается в следующем. На первом этапе диагностируют тяжесть АГ и, проанализировав клинические, гемодинамические и гуморальные факторы, прогнозируют вероятность развития СН. При подтверждении высокой вероятности ее развития определяют уровни АПФ, стимулированной концентрации Ca^{2+} , активность Ca^{2+} -АТФазы и химазы и сопоставляют их значения с таковыми алгоритма. Если значения показателя соответствуют прогностическому порогу алгоритма, то производят учет соответствующих терапевтических режимов и по большей сумме делают окончательный выбор наиболее оптимальной для конкретного больного лекарственной комбинации.

Использование разработанных алгоритмов по индивидуализации терапии АГ и профилактике хронической СН позволяет более надежно контролировать течение заболевания, уменьшить частоту возникновения сердечной недостаточности, что в конечном итоге должно повысить эффективность лечения и качество жизни больных гипертонической болезнью.

ОСОБЛИВОСТІ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТОНІЇ**В.Д. Бабаджан, П.Г. Кравчун, О.В. Ломакіна, Л.Г. Кононенко**

Авторами були розроблені алгоритми прогнозування розвитку та антигіпертензивної терапії серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від співвідношень гуморальних факторів. Використання розроблених алгоритмів по індивідуалізації терапії дозволяє більш ефективно контролювати течію захворювання, зменшити частоту виникнення серцевої недостатності, що повинно підвищити ефективність лікування та якість життя хворих з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гуморальні фактори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, бета-блокатори.

SINGULARITIES AND PREDICTION OF CHRONIC HEART FAILURE IN ARTERIAL HYPERTENSION**V.D. Babadzhan, P.G. Kravchyn, O.V. Lomakina, L.G. Kononenko**

Authors had been developed algorithms of prognosis development and antihypertensive treatment of heart failure in patients with arterial hypertension depending on ratio humoral factors. Use of the developed algorithms on individualization of therapy allows to supervise more effectively current of disease, to reduce frequency of occurrence of heart failure that should increase efficiency of treatment and quality of life patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, humoral factors, inhibitors, antagonistic calcium, beta-blockers.

Поступила 15.10.04

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОН У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА**Ю.А. Байбакова****Харьковский государственный медицинский институт**

Изучено влияние простациклина, тромбаксана, эндотелина-1, на течение гипертонической болезни с сопутствующим сахарным диабетом II типа. У больных с протеинурией повышался уровень, тромбаксана, эндотелина-1. Также изучен уровень ренина плазмы, ангиотензина-II, альдостерона у больных гипертонической с сопутствующим сахарным диабетом II типа в разных стадиях недостаточности кровообращения. Уровень ренина повышался под влиянием развития недостаточности кровообращения. Полученные данные позволили оценить влияние протеинурии на вазоконстрикторные факторы, а также доказать, что повышение ренина у больных гипертонической с сопутствующим сахарным диабетом II типа, которая осложняется недостаточностью кровообращения предполагает применение целенаправленной патогенетической терапии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет II типа, эндотелин-1, простациклин, тромбаксан, ренин, ангиотензин, альдостерон.

Нарушение функции тромбоцитов, развитие дислипидемий, активация процессов перекисного окисления липидов не полностью объясняют причины развития и прогрессирования сосудистых поражений у больных гипертонической болезнью (ГБ) с сопутствующим сахарным диабетом II типа (СД II типа). В настоящее время установлена связь между нарушениями обмена липидов и агрегационными свойствами тромбоцитов у больных с атеросклеротическим поражением сосудов [1, 2]. При сопутствующих нарушениях углеводного обмена у

больных определяется снижение продукции сосудистым эндотелием простациклина, что также способствует гиперагрегации тромбоцитов [3, 4]. Как известно, эндотелиальные клетки играют важную роль в процессе регуляции сосудистого тонуса [5, 6]. Установлено, что кроме простациклина и тромбаксана эндотелий синтезирует тканевой ангиотензин II и брадикинин. Наряду с этим в эндотелиальных клетках синтезируются и другие мощные регуляторы сосудистого тонуса: вазоконстриктор-эндотелин-1 (ЭТ-1) и эндотелиальный фактор расслабле-

ния (оксид азота), действие которых уравновешено у здоровых людей [6]. При развитии поражений эндотелия почечных сосудов у больных СД наблюдается нарушение нормального соотношения между местными тканевыми гормонами [7, 8]. При развитии микроальбуминурии, важного предиктора сосудистых поражений у больных, наблюдается увеличение уровня эндотелина-1 в плазме крови [8].

Общеизвестным фактом также является то, что система ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) играет достаточно важную роль в патофизиологических механизмах развития и прогрессирования дисфункции миокарда левого желудочка. На фоне процессов структурной перестройки сердца, так называемого «ремоделирования», создаются предпосылки для возникновения нарушений ритма, которые еще более ухудшают функциональное состояние миокарда.

На фоне активации РААС, симпатoadrenalовой системы при развитии дисфункции миокарда мышцы сердца начинают действовать ранние компенсаторные механизмы, включая периферическую вазоконстрикцию. По мере прогрессирования заболевания эти приспособительные механизмы становятся патологическими, усугубляя нарушение кардиогемодинамики.

Целью исследования явилось изучение изменения уровня аутокоидов (тромбоксан, простаглицлин, эндотелин-1) под влиянием развития протеинурии, а также изменения в системе РААС в зависимости от развития недостаточности кровообращения.

Материал и методы. Нами изучено содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), простаглицлина (ПГ₂) и тромбоксана (ТхВ₂) в плазме крови, а также уровень ренина плазмы крови, альдостерона, ангиотензина-II у больных ГБ с сопутствующим СД II типа. Под нашим наблюдением находилось 115 человек. Функциональные возможности эндотелия сосудов оценивали по концентрации в плазме крови ЭТ-1, ПГ₂ и ТхВ₂. Уровень проста-

циклина определяли по его стабильному метаболиту 6-кето-ПГФ₁, а ТхА₂ — по стабильному метаболиту ТхВ₂. Все три показателя определяли радиоиммунологическим методом с применением наборов фирмы «Amersham» (Великобритания). В исследовании ЭТ-1, ПГ₂ и ТхВ₂ принимали участие 31 человек. Они были разделены на 4 группы: больные ГБ без сопутствующих нарушений углеводного обмена (1-я группа — 9 человек), больные ГБ с сопутствующим СД II типа без протеинурии (2-я группа — 11 больных), у больных ГБ с сопутствующим СД II типа с протеинурией (3-я группа — 12 больных) и у лиц контрольной группы (практически здоровые лица — 8 человек) в возрасте 51–59 лет. Среди обследованных было 16 женщин и 15 мужчин. Обследуемые были сопоставимы по возрасту и полу. Больные страдали стенокардией напряжения II ФК. Шесть больных в прошлом перенесли инфаркт миокарда в сроки от 6 месяцев до 2,5 лет. Длительность заболевания сахарным диабетом составила в среднем 5,4 года.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования больных представлены в табл. 1, рис. 1, 2.

Как видно из представленных данных (табл. 1, рис. 1, 2) у больных ГБ с сопутствующим СД II типа, осложнившимся диабетической нефропатией, содержание простаглицлина в плазме крови было нормальным, в то время как уровень ТхА₂ и ЭТ-1 значительно превышал нормальные показатели больных 1-й группы, что позволяет говорить о превалировании сосудосуживающих эффектов по мере развития поражений почек.

Кроме того, нами было изучено состояние системы ренин-ангиотензин-альдостерон у 84 больных ГБ и СД II типа с дисфункцией левого желудочка I, II, III класса по системе градаций NYHA. Среди обследованных было 69 мужчин и 15 женщин в возрасте от 49 до 63 лет, средний возраст составил (58,3±4,8) года 16 больных страдали стабильной стенокардией напряжения II–III

Таблица 1. Уровень простаглицлина, тромбоксана и эндотелина у больных ГБ с сопутствующим СД II типа

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Эндотелин-1, пг/мл	1,30±0,43	1,42±0,55	1,51±0,29 p>0,05	2,32±0,18 p, p ₁ <0,05
Тромбоксан, пг/мл	354,6±105,1	450,1±22,3	223,8±89,6 p>0,05	859,8±138,4 p, p ₁ <0,05
Простаглицлин, пг/мл	396,8±99,4	350,8±30	318,6±101,8 p>0,05	321,7±73,4 p, p ₁ >0,05

Примечание. p — достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой; p₁ — достоверность различий показателей в сравнении со 2-ой группой.

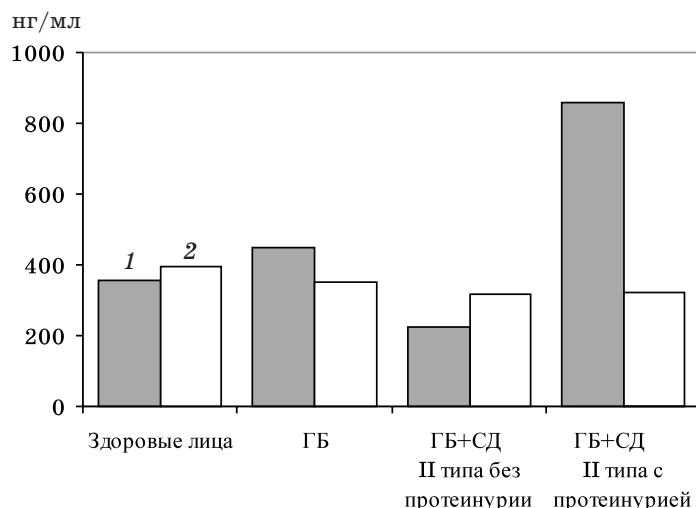


Рис. 1. Уровень тромбосана (1) и простациклина (2) у больных ГБ с сопутствующим СД II типа

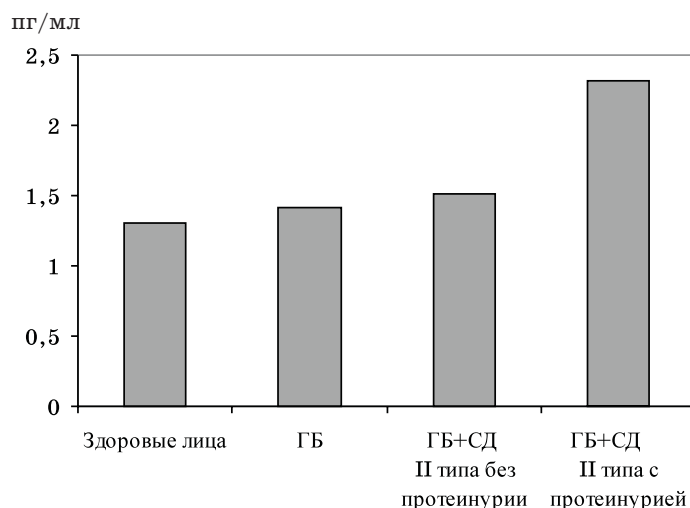


Рис. 2. Уровень эндотелина-1 у больных ГБ с сопутствующим СД II типа

ФК, а остальные в прошлом перенесли инфаркт миокарда в сроки от 1,5 лет до 3 лет.

Первую контрольную группу составили 16 больных артериальной гипертензией с сопутствующим СД II типа, страдающие стенокардией напряжения II ФК. Четверо больных этой группы ранее перенесли инфаркт миокарда. Среди обследованных было 12 мужчин и 4 женщины. Больные были компенсированы. Функциональные возможности сердечно-сосудистой системы соответствовали I-II ФК по NYHA.

Вторую группу составили 34 больных с дисфункцией левого желудочка, которые по классификации NYHA относились к I-II ФК. Третью группу составил 31 пациент (26 мужчин и 5 женщин) — II ФК по NYHA. 4-ую группу составили 19 больных (15 мужчин и 4 женщины), III ФК по классификации NYHA.

Изменение уровня активности ренина плазмы (PRA), ангиотензина II (Ang II), альдостерона (ALD) приведено в табл. 2. Как видно из приведенной таблицы уровень PRA, ALD, AngII во 2-й и 3-й группах достоверно не отличались от показателей контрольной группы. В то же время в 4-й группе PRA, была достоверно выше, чем в контрольной группе. Показатели, соответственно, равны $(8,06 \pm 1,19)$ нг/мл/ч⁻¹ и $(3,58 \pm 0,90)$ нг/мл/ч⁻¹ ($p < 0,05$).

Остальные показатели в 4-й группе больных существенно не отличались от аналогичных показателей 1-й контрольной группы.

Выводы

1. У больных ГБ с сопутствующим СД II типа, осложнившимся диабетической нефропатией, имеет место повышение уровня ТхА₂ и ЭТ-1, что позволяет говорить о

Таблица 2. Уровень активности ренина плазмы, альдостерона, ангиотензина II

Показатель	Группы			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Активность ренина плазмы, нг/мл/ч ⁻¹	3,58±0,90	4,19±1,05 p>0,05	5,72±1,16 p>0,05	8,06±1,19 p<0,05
Альдостерон, пг/мл	312,9±41,8	331,4±41,6 p>0,05	308,6±51,7 p>0,05	199,1±33,4 p>0,05
Ангиотензин II, пг/мл	16,40±2,12	17,9±2,3 p>0,05	20,3±3,6 p>0,05	24,1±4,0 p>0,05

превалировании сосудосуживающих эффектов по мере развития поражений почек.

2. В процессе исследования больных ГБ с сопутствующим СД II типа целесообразно

учитывать уровень ренина плазмы крови, что дает возможность более целенаправленно проводить соответствующую патогенетическую терапию.

Список литературы

1. Зимин Ю.В. Клиническая и гемодинамическая характеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинорезистентностью. Кардиология 1999; 39, 6: 23–26.
2. Cowley A.W., Mattson D.L., Lu S. et al. The renal medulla and hypertension. Hypertension 1995; 25: 663–669.
3. Денисенко Т.В. Гликозилированные липопротеиды как атерогенный фактор при диабете. Вопросы медицинской генетики 1990; 2: 5–10.
4. Митченко Е.И., Чулаевская И.В., Беляева Т.В. Лечение артериальной гипертензии у больных с ожирением. Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. К.: Моріон, 2001: 110–111.
5. Мравян С.Р., Калинин А.П. Патогенез артериальной гипертензии при сахарном диабете и побочные действия применяемых побочных средств. Российский кардиологический журнал 2002; 27, 1: 66–72.
6. Crosier I.G., Ikram H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of heart failure. The Renin-Angiotensin System. London-New York: Gower Medical Publishing, 1993; 1: 93.1–92.21.
7. Зимин Ю.В. Современное представление о комбинированном применении антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии. Кардиология 36, 9: 83–89.
8. Defronzo R.A., Bonadonna R.C., Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. Diabetes Care. 1992; 15: 318–368.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА СТАН СИСТЕМИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОН У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ

Ю.А. Байбакова

Вивчено вплив тромбоксану, ендотеліну-1, простацикліну на перебіг гіпертонічної хвороби із супутнім цукровим діабетом ІІ типу під час виникнення ураження нирок. У хворих з протеїнурією підвищувався рівень тромбоксану та ендотеліну-1. Також вивчено рівень ангіотензину, реніну та альдостерону у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом ІІ типу з різними ступенями недостатності кровообігу. Рівень реніну підвищувався під впливом розвитку недостатності кровообігу. Отримані дані дозволили оцінити вплив протеїнурії на вазоконстрикторні фактори, а також довести, що підвищення реніну у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом ІІ типу, яка ускладнюється недостатністю кровообігу дає підставу до застосування доцільної патогенетичної терапії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет ІІ типу, ендотелін-1, простациклін, тромбоксан, ренін, ангіотензін, альдостерон.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CONDITION OF RAAS SYSTEM IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE II

Yu. A. Baybakova.

115 patients were examined. Have been investigated the effect of thromboxane (TxB₂), endotheline (ET-1), prostacycline on arterial hypertension and diabetes mellitus on the patients with protheinuria. Also have been studied the level of Ang-II, Ald, PRA on the patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type II in different stages of cardiac insufficiency. The PRA level has been increased under the influence of cardiac insufficiency.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus type II, endotheline, prostacycline, thromboxane, renin, Ang-II, Ald.

Поступила 21.10.04

КОМПЕНСАТОРНІ РЕАКЦІЇ КОНТАКТНО-ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ПРИ ЕКЗЕМІ: КЛАСИФІКАЦІЯ ТА КЛІНІЧНА ФЕНОМЕНОЛОГІЯ

А.М. Біловол

Харківський державний медичний університет

По результатах комплексного вивчення стану контакт-но-захисних систем у 92 хворих на екзему та осіб контрольної групи досліджено частоту та характер компенсаторних реакцій антиоксидантно-оксидантної системи та системи неспецифічного імунного захисту. Обґрунтовано класифікацію захисно-приспосувальних та компенсаторних реакцій, наведено формули імунної системи та гістерезисограми стану вільнорадикального окислення. Запропоновано критерії оцінки патогенетичної адекватності способів корекції порушених функцій.

Ключові слова: екзема, клінічна патофізіологія, механізми, моделювання, контакт-но-захисні системи, класифікація.

Значна поширеність, низькі рівні ранньої діагностики та недостатня ефективність лікування захворювань шкіри [1, 2], в тому числі і екзема серед дорослого населення в першу чергу пов'язуються зі складністю та багатокомпонентністю патогенетичних механізмів і з функціональним станом контакт-но-захисних систем (КЗМ). Відомо, що екзематозний процес формується у результаті комплексного впливу нейроалергічних, ендокринних, обмінних та екзогенних факторів [3]. При цьому залишаються недостатньо повно вивченими патогенетичні механізми компенсації, які складають основу хронізації екзема.

Найбільш вразливими контакт-но-захисними системами у хворих на екзему є антиоксидантно/оксидантна та система неспецифічного імунного захисту. Водночас, механізми компенсації та їх клінічна феноменологія компенсаторних реакцій з позицій патофізіології раніше не досліджувалась.

Поодинокі експериментальні дані щодо підвищення вільнорадикального окислення ліпідів та зниження антиоксидантної активності не дозволяють визначитись стосовно тактики клінічного застосування антиоксидантів (АО) у системі комплексного лікування та диспансеризації хворих на екзему [4]. Зокрема, не з'ясована потреба хворих у видах, термінах призначення антиоксидантів та їх безпосередня дія на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і збалансованість АОС.

Роль імунних механізмів у патогенезі екзема також не можна вважати досконало вивченою, хоча з'ясовано, що стан клітинного та гуморального ланцюгів неспецифічного імунного захисту характеризується

різноспрямованими порушеннями [5, 6]. Зважаючи на те, що загальний стан імунологічного захисту визначається внутрішньосистемними взаємозв'язками між окремими показниками та ланками імунологічного захисту, досить актуальним є визначення частоти, характеру та спрямованості компенсаторних реакцій при екземі.

Метою дослідження було визначення типів компенсаторних реакцій системи антиоксидантно/оксидантного захисту та системи неспецифічного імунного захисту і частоти клінічних феноменів їх поєднання при екземі.

Матеріал і методи. Дослідження ПОЛ виконано серед 92 хворих на екзему та 30 осіб контрольної групи із застосуванням методу БХЛ (H₂O₂-залежна БХЛ) на апараті БЛМ1Ц-01; в основі методу — реєстрація над слабкого метаболічного світіння біосубстратів, інтенсивність яких пропорційна швидкості реакції, в якій беруть участь радикали, що і відображає зміну їх концентрації; спектрофотометрично визначався вміст дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) [7, 8]. Із ферментативних антиоксидантів у даній роботі досліджено вміст відновленого глутатіону (ГЛ), пероксидази (Пер), каталази (Кат) та концентрація SH-груп. Визначення активності Пер базується на принципі оцінки швидкості реакції окислення хромогенного субстрату перекисом водню [9]; референтні значення Пер та Кат по групі контролю становили відповідно (5,91±6,1) мккат/г Нв та (3,05±0,02) мккат/г Нв.

Визначення МДА у сироватці крові проводили по реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [10]; основою методу — реакція

між МДА та ТБК, яка при 100 °С у середовищі рН=2,5–3,5 характеризується утворенням забарвленого триметилового комплексу [11]; референтні значення МДА по групі контролю становили (8,1±1,06) мкмоль/л; референтні значення ДК по групі контролю становили (55,89±0,5) мкмоль/л. Визначення вмісту ГЛ та SH-груп проведено за методами [12]; референтні значення цих показників у групі контролю становлять (0,515±1,06) ммоль/л та (10,55±1,25) ммоль/л, відповідно.

Вивчення стану Т-, В- та фагоцитарного ланцюга імунітету, дослідження фізико-хімічних властивостей мембран імунокомпетентних клітин (ІКК) в групі 89 хворих на екзему та серед 30 осіб контрольної групи. Кров для імунологічних досліджень забирали із кубітальної вени вранці натще. Кількісний вміст Т-лімфоцитів (CD3+), їх субпопуляцій (CD4+, CD8+) та В-лімфоцитів (CD19+) визначали методом непрямой мембранної імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл CD3+, CD4+, CD8+, CD 19+ (НПЦ «МедБиоСпектр», Москва). Чисельність Т-активної субпопуляції лімфоцитів визначали в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана [13]. Про порушення експресії рецепторів на імунокомпетентні клітини (ІКК) робили висновок на підставі наявності підвищення питомої ваги Е-РОК та CD3+ клітин в суспензії лімфоцитів після їх інкубації з РНКазою Ві [14].

Функціональну активність ІКК оцінювали за рівнем спонтанної проліферації лімфоцитів та по показнику інтенсивності проліферації під впливом фітогемаглютиніну (ФГА) [14]. Блокуючу активність ауто-сироватки оцінювали по величині пригнічення бласттрансформації лімфоцитів з ФГА [15]; індекс пригнічення реакції (ІП (РБТЛ) ауто-сироваткою (A_c)) розраховували по формулі ІП (РБТЛ) = $(W_0 - G_0) / (W_1 - G_1)$, де W_0 — індукована БТЛ без A_c (імп/хв), G_0 — спонтанна БТЛ без A_c (імп/хв), W_1 — індукована БТЛ з A_c (імп/хв), G_1 — спонтанна БТЛ без A_c (імп/хв). Вміст сироваткових (IgG, IgA, IgM) та секреторного імуноглобуліну (sIgA) у слині визначали спектрофотометричним методом з 7,0 % поліетилглюколем, застосовуючи моноспецифічні сироватки проти імуноглобулінів людини [16].

Фагоцитарний ланцюг імунітету оцінювали по фагоцитарній та метаболічній активності нейтрофілів крові. У якості об'єкта фагоцитозу використовували інактивовану добову культуру стафілококу (штам 209); визначали фагоцитарне число (ФЧ) та фа-

гоцитарний індекс (ФІ) нейтрофілів [15, 16]. Метаболічну активність, клітин які фагоцитували оцінювали по спонтанному та індукованому тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) [17, 18]; у якості стимулятора цього тесту використовували інактивовану добову культуру стафілококу (штам 209). Індекс стимуляції (ІС НСТ) розраховували як співвідношення показників індукованого та спонтанного НСТ-тесту.

Ступінь імунних розладів (СІР) розраховували по формулі [19] $SIP = 100 (Z_n / Z_{const} - 1)$, де Z_n — показник імунограмми конкретного пацієнта, Z_{const} — референтне значення показника імунограмми по групі контролю. У разі, коли розраховане значення показника мало знак «мінус», констатували наявність імунної недостатності (ІН), у разі «плюс» — гіперфункцію імунної системи (ГІС). Значення показника у межах (1,0÷33,0) % відповідали І ступеню імунних розладів; при (33,1÷66,0) % — II, а понад 66,0 % — III ступеня.

Для розробки гістерезисограми стандартизованого відображення формули розладів імунної системи (ФРІС) хворих на екзему користувалися коефіцієнтом діагностичної цінності, який обраховували за формулою: $K_j = 2(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / (M_1 - M_2)^2$, де σ_1 , σ_2 — середнє квадратичне відхилення, M_1 та M_2 — середні арифметичні значення показника. При складанні рейтингового алгоритму параметри імунного статусу розміщали у формулі в порядку зменшуваної інформативності, враховуючи показник K_j [20]. Для визначення типу компенсаторних змін, за допомогою коефіцієнта діагностичної значимості відбирали три провідні (які найбільше відрізнялися від рівня контрольної групи) параметри; при цьому знак «мінус» верхнього індексу показує відносне зменшення імунологічного показника, а «плюс» — на його збільшення; нижній індекс відображає ступінь розладів імунної системи.

Для складання гістерезисограми стану ПОЛ у хворих на екзему застосовано стандартну методику [21], що дозволило врахувати зміни кожного із показників. Результати оброблені статистично, в процесі кількісного аналізу застосовано принципи та методи варіаційної статистики [22] та патоінформатики [23, 24].

Обговорення результатів. Системний аналіз змінених функцій контактних захисних систем у хворих на екзему, який виконано у попередніх розділах дозволив у стислому вигляді (формули-гістерезисограми) відобразити закономірності імунорегуляторних реакцій компенсації та АО-компенсаторні реакції при екземі. Зокрема, з'ясо-

вано, що компенсаторні реакції системи неспецифічного імунного захисту в узагальненому вигляді можуть бути представлені (табл. 1) як реакції імунорегуляторної компенсації (H^\uparrow), компенсаторні реакції з імунорегуляторним дисбалансом ($H^{\uparrow\downarrow}$) та компенсаторні реакції з виразною функціональною декомпенсацією ($H^{\downarrow\downarrow}$).

Реакція імунорегуляторної компенсації (H^\uparrow) у хворих на екзему в ранньому періоді її перебігу (до 10 років) характеризуються відносною супресією Т-системи та фагоцитарного ланцюга, що компенсується загальною кількістю лімфоцитів та відображається формулою імунної системи $Ta^-Zl^+CD3^+ФЧ^-ФІ^-HCTc^-IC(HCT)^-$, тоді як у віддаленому періоді (понад 10 років) на тлі подальшого поглиблення супресії Т-, активацією В-ланцюга та формуванням гуморальної недостатності механізмів регуляції: $CD4^+Ta^-CD3^+PBTЛc_2^+IC(PBTЛ)_2^-CD19^{++}Zl^+IgA^-sIgA^-IgM^-ФІ$.

Реакція АО-регуляторної компенсації (A^\uparrow) у хворих на екзему в ранньому періоді її перебігу характеризуються активацією ПОЛ мембран клітин з характерним «АОС-стресом», який характеризується накопиченням продуктів ПОЛ на тлі активації ферментативного ланцюга АОЗ. Реакція регуляторної компенсації АОС характеризується наступною формулою-гістерезограмою АОС: $_{176}ГЛ^\uparrow_{130}МДА^\uparrow_{83}SH^\uparrow_{62}ДК^\uparrow_{52}Пер^\uparrow_{50}Кат^\uparrow$; при цьому має місце зростання індукованої хемілюмінесценції ($_{93}СХЛ^\uparrow_{90}ІХЛ^\uparrow$), що показує наявність резервів адаптації організму хворих на екзему в умовах активації ПОЛ — компенсації.

Реакція імунорегуляторного дисбалансу ($H^{\uparrow\downarrow}$) у хворих на екзему в ранньому періоді її перебігу характеризуються тотальною супресією Т-системи та фагоцитарного ланцюга та відображається формулою імунної системи $Ta^-CD3^+CD4^+Zl_2^-sIgA^-ФЧ^-ФІ^-HCTc^-IC(HCT)^-$, тоді як у віддаленому періоді (понад 10 років) на тлі подальшого поглиблення супресії Т-системи має місце більша виразність зменшення субпопуляції $CD4^+$ та поглиблення вторинного імунодефіциту з частковою компенсацією цих змін відносним збільшенням загальної кількості лімфоцитів, однак виразна активація В-ланцюга з одночасним формуванням недостатності гуморальних механізмів імунорегуляції сприяє формуванню вторинних імунодефіцитних станів (ІС); формула імунорегуляторного дисбалансу у віддаленому періоді перебігу екземи має вигляд: $CD4^+Ta^-CD3^+PBTЛc_2^+IC(PBTЛ)_2^-CD19^{++}Zl^+IgA^-sIgA^-IgM^-ФІ$.

Реакція АО-регуляторного дисбалансу ($A^{\uparrow\downarrow}$) у хворих на екзему характеризуються активацією ПОЛ мембран клітин з виразним «АОС-стресом», який супроводжується накопиченням продуктів ПОЛ на тлі селективної супресії ферментативного ланцюга антиоксидантного захисту. Реакція АО-регуляторного дисбалансу характеризується наступною формулою-гістерезограмою АОС: $_{116}МДА^{\uparrow\downarrow}_{104}ДК^{\uparrow\downarrow}_{95}ГЛ^{\uparrow\downarrow}_{51}Кат^{\uparrow\downarrow}_{50}Пер^{\uparrow\downarrow}_{29}SH^{\uparrow\downarrow}$; при цьому має місце зростання спонтанної та супресія індукованої хемілюмінесценції ($_{102}СХЛ^{\uparrow\downarrow}_0ІХЛ^{\uparrow\downarrow}$), що може свідчити на користь функціональної виснаженості ферментативного ланцюга АОЗ хворих на екзему.

Таблиця 1. Класифікація компенсаторних реакцій контактено-захисних систем

Компенсаторні реакції антиоксидантно/оксидантної системи	Компенсаторні реакції системи неспецифічного імунного захисту		
	імунорегуляторної компенсації (H^\uparrow)	імунорегуляторного дисбалансу ($H^{\uparrow\downarrow}$)	імунорегуляторної декомпенсації ($H^{\downarrow\downarrow}$)
АО-регуляторна компенсація (A^\uparrow)	$A^\uparrow H^\uparrow$	$A^\uparrow H^{\uparrow\downarrow}$	$A^\uparrow H^{\downarrow\downarrow}$
АО-регуляторний дисбаланс ($A^{\uparrow\downarrow}$)	$A^{\uparrow\downarrow} H^\uparrow$	$A^{\uparrow\downarrow} H^{\uparrow\downarrow}$	$A^{\uparrow\downarrow} H^{\downarrow\downarrow}$
АО-функціональна декомпенсація ($A^{\downarrow\downarrow}$)	$A^{\downarrow\downarrow} H^\uparrow$	$A^{\downarrow\downarrow} H^{\uparrow\downarrow}$	$A^{\downarrow\downarrow} H^{\downarrow\downarrow}$

Таблиця 2. Клінічна феноменологія компенсаторних реакцій контактено-захисних систем при екземі

Компенсаторні реакції антиоксидантно/оксидантної системи	Компенсаторні реакції системи неспецифічного імунного захисту		
	імунорегуляторної компенсації (H^\uparrow)	імунорегуляторного дисбалансу ($H^{\uparrow\downarrow}$)	імунорегуляторної декомпенсації ($H^{\downarrow\downarrow}$)
АО-регуляторна компенсація (A^\uparrow)	1 (1,1±1,1) %	6 (6,5±2,6) %	8 (8,7±2,9) %
АО-регуляторний дисбаланс ($A^{\uparrow\downarrow}$)	3 (3,3±1,9) %	14 (15,2±3,7) %	10 (11,2±3,1) %
АО-функціональна декомпенсація ($A^{\downarrow\downarrow}$)	12 (13,0±3,5) %	16 (17,4±4,0) %	22 (23,9±4,4) %

Реакція АО-функціональної декомпенсації ($A^{\downarrow\downarrow}$) у хворих на екзему характеризується виразною пероксидацією мембран клітин, яка супроводжується накопиченням продуктів ПОЛ на тлі суцільної супресії ферментативного ланцюга АОЗ. Реакція АО-функціональної декомпенсації ($A^{\downarrow\downarrow}$) характеризується наступною формулою-гістерезограмою АОС: ${}_{144}GL^{\uparrow\downarrow\uparrow}$ ${}_{119}DK^{\uparrow\uparrow}$ ${}_{87}MDA^{\uparrow\downarrow}$ ${}_{49}SH^{\uparrow\downarrow}$ ${}_{35}Kat^{\uparrow\downarrow}$ ${}_{29}Per^{\uparrow\downarrow}$; при цьому показники спонтанної та індукованої хемілюмінесценції характеризуються різноспрямованою динамікою (${}_{88}IXL^{\uparrow\downarrow}$ ${}_{47}CXL^{\uparrow\downarrow}$).

Реакція імунорегуляторної декомпенсації ($H^{\uparrow\downarrow}$) у хворих на екзему характеризується імунними розладами, виразність та особливість механізмів яких залежить від тривалості перебігу захворювання та наявності / відсутності поєднаної патології. Формула імунних розладів у ранньому періоді має вигляд $ФЧ-НСТс-Ta^-$ (у разі наявності поєднаних ІДС — $Та^-CD3^+sIgA^-$); у віддаленому періоді (до 10 років) реакція імунорегуляторної декомпенсації характеризується формулою імунних розладів: $IC(PBTЛ)_2^-$ $IgA-CD4^+$, а у віддаленому — $IC(PBTЛ)_2^-$ $IgA-CD4^+$. Із наведеного можна зробити висновок про гетерогенність імунорегуляторних реакцій. Для відображення типології компенсаторних реакцій нами запропонована їх класифікація (табл. 1), застосування якої дозволяє у клінічній та експериментальній медицині стандартизовано оцінювати стан КЗС та забезпечує диференційований підхід до його патогенетичної корекції.

Серед комплексно обстежених нами 89 хворих на екзему з'ясована частота та характер компенсаторних реакцій КЗС, зокрема:

- частота компенсаторних реакцій АО-регуляторної компенсації (A^{\uparrow}) становить $(14,7 \pm 3,5) \%$, АО-регуляторного дисбалансу (A^{\downarrow}) — $(26,5 \pm 4,4) \%$, тоді як частота реакцій АО-функціональної декомпенсації ($A^{\downarrow\downarrow}$) — $(58,0 \pm 4,9) \%$ ($p < 0,05$).

- частота компенсаторних реакцій імунорегуляторної компенсації (H^{\uparrow}) становить $(17,4 \pm 4,0) \%$, імунорегуляторного дисбалансу (H^{\downarrow}) — $(36,1 \pm 5,1) \%$, тоді як частота реакцій імунофункціональної декомпенсації ($H^{\downarrow\downarrow}$) — $(43,5 \pm 5,2) \%$ ($p < 0,05$).

Виходячи із наведених показників частоти компенсаторних реакцій АОС та системи неспецифічного імунного захисту можна зробити висновок, щодо більш раннього формування функціональної декомпенсації АОС, оскільки ($A^{\downarrow\downarrow}$) — $(58,0 \pm 4,9) \%$ достовірніше реєструється серед хворих на екзему, ніж ($H^{\downarrow\downarrow}$) — $(43,5 \pm 5,2) \%$ ($p < 0,05$). Тобто, компенсаторні реакції АОС виперед-

жають компенсаторні реакції системи неспецифічного імунного захисту хворих на екзему.

Дослідження стану контактено-захисних систем дозволило вивчити клінічну феноменологію компенсаторних реакцій (табл. 2), зокрема нами з'ясовано що найбільша частка хворих на екзему — $(23,9 \pm 4,4) \%$ характеризується поєднаною імунною та АО-функціональною декомпенсацією ($A^{\downarrow\downarrow}H^{\downarrow\downarrow}$) захисних систем (1 рангове місце). На другому ранговому місці — клінічні феномени поєднання компенсаторних реакцій імунорегуляторного дисбалансу з АО-функціональною декомпенсацією ($A^{\downarrow\downarrow}H^{\uparrow\downarrow}$) — виявлена серед $(17,4 \pm 4,0) \%$ хворих. На третьому ранговому місці — клінічні феномени поєднання компенсаторних реакцій імунно-з АО-регуляторною компенсацією ($A^{\uparrow\downarrow}H^{\uparrow\downarrow}$), яка виявлена серед $(15,2 \pm 3,7) \%$ хворих. Наведена рангова послідовність підтверджує, що гістерезис компенсаторних реакцій у хворих на екзему характеризується випереджуючим розвитком компенсаторних реакцій АОС, тоді як компенсаторні реакції неспецифічного імунного захисту більш інертні.

Висновки

Таким чином, наведені дані дозволяють зробити узагальнення щодо ролі компенсаторних реакцій контактено-захисних систем у хворих на екзему:

1. Змінені функції контактено-захисних систем за умов наявності екземи характеризуються, принаймні 6 типами компенсаторних реакцій (по три в кожній із аналізованих систем), які формують 9 варіантів клінічних феноменів стану контактено-захисних систем, що формують цілісну картину патологічного процесу;

2. Виконане моделювання патологічних станів контактено-захисних систем за умов наявності екземи дозволило визначити найбільш часті клінічні феномени стану контактено-захисних систем, основною закономірністю формування яких є випереджуюче формування компенсаторних реакцій АОС;

3. Оскільки вплив на патологічний процес повинен бути комплексним та враховувати механізми формування компенсаторних реакцій, то і засоби корекції в залежності від клінічної феноменології компенсаторних реакцій повинні бути диференційовані (враховувати стан контактено-захисних систем);

4. Діагностику компенсаторних реакцій у хворих на екзему слід виконувати із застосуванням показників стану контактено-захисних систем (попередньо визначивши їх діагностичну цінність та прогностичне значення).

Отримані закономірності становлення та розвитку компенсаторних реакцій можуть та

повинні використовуватися у системі ранньої діагностики та патогенетичної корекції.

Список літератури

1. Никулин Н.К., Пантелеева Г.А., Дмитренко К.В. Экзема: патогенетическая терапия. Вестник дерматологи и венерологи 2000; 4: 48–49.
2. Рыжко П.П., Ахметов Т.И., Яроцкая З.П. Немедикаментозная реабилитация больных с заболеваниями кожи и волос. Харьков: Основа, 2000. 203 с.
3. Новиков Г.М. Экзема: роль нарушений иммунитета, эндокринной системы и клеточных мембран (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Свердловск, 1987. 392 с.
4. Прохоров Д.В., Николаенко А.Я. Влияние «Эрбисола» на показатели эндогенной интоксикации у больных экземой. Лік. справа 2001; 5–6: 138–140.
5. Траоре С.М., Тищенко А.Л., Сакварелидзе Г.Т. Особенности патогенеза экземы и дерматита у коренных жителей Мали, страдающих алкоголизмом. Иммунодиагностика и иммунореабилитация при лепре, туберкулезе в условиях алкогольной зависимости. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. Сб. научн. трудов. Астрахань, 1998: 133–136.
6. Усенко Р.С. Изменения реактивности организма у больных микробной экземой и возможности их дифференцированной коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1986. 140 с.
7. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб., 2000: 44–49.
8. Казан В.Е., Орлов В.Г., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. Итоги науки и техники. Серия «Биофизика», 1986; 18: 134.
9. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с тиобартуровой кислотой. Вопр. мед. химии 1987; 33, 1: 118–122.
10. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal by thiobarbituric acid reaction. Anal. Biochem, 1979; 95: 351–358.
11. Методы исследования в профпатологии; Под ред. О.Г. Архиповой. М., 1988. 207 с.
12. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Постой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанной на реакции окисления кверцетина. Вопр. мед. химии 1990; 36, 32: 88–91.
13. Чердеев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т- и В-систем иммунитета. Общие вопросы. М.: Медицина, 1976: 26–28.
14. Кэтти Д., Райкундалиа Ч. Иммуноферментный анализ. В кн.: Антитела. Методы. М.: МИР, 1991; 2: 152–238.
15. Клиническая иммунология и аллергология; Под ред. Л. Йегера. М.: Медицина, 1990. 528 с.
16. Черницкий Е.А., Слобожанина Е.И. Спектральный люминесцентный анализ в медицине. Мн.: Наука и техника, 1989. 140 с.
17. Бажора Ю.И., Тимошевский В.Н., Протченко П.З., Головченко А.Н. Тест восстановления нитросинего тетразолия и его применение для оценки метаболической функции гранулоцитов. Лаб. дело 1981; 4: 198–200.
18. Назоев Б.С. Оценка метаболической функции гранулоцитов по образованию в цитоплазме гранул формазана. Лаб. дело 1983; 8: 7–11.
19. Ларін С.Л., Александрук О.Д. Аналіз даних про стан гуморальних факторів імунітету у хворих екземою. Тези доповідей 65-ї конференції студентського наукового товариства. Івано-Франківськ., 1996: 33.
20. Урбах В.Ю. Медицинская статистика для врачей. М.: Изд-во АН СССР, 1964. 178 с.
21. Петрович М.Л., Данилович М.И. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: тематическое обеспечение прикладной статистики. М.: Наука, 1988. 410 с.
22. Лысенков А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. М.: Медицина, 1979. 343 с.
23. Шкляр С.П. Принципы и опыт информационного моделирования этиопатогенетических звеньев хронических заболеваний: Подготовка специалистов к работе в условиях открытых и компьютерных интегрированных технологий. Х.: ХГАКУ, 1996: 169–176.
24. Гублер Е.В. Клиническая патоинформатика в педиатрии. Ленинград: Медицина, 1991: 104–156.

КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ КОНТАКТНО-ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ ПРИ ЭКЗЕМЕ: КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФЕНОМЕНОЛОГИЯ

А.Н. Биловол

По результатам комплексного изучения состояния контактно-защитных систем у 92 больных экземой и лиц контрольной группы исследована частота и характер компенсаторных реакций антиоксидантно/оксидантной системы и системы неспецифической иммунной защиты. Обгрунтована классификация защитно-приспособительных и компенсаторных реакций, приведены формулы состояния системы неспецифической иммунной защиты и гистерезисограммы состояния свободнорадикального окисления. Предложены критерии оценки патогенетической адекватности способов коррекции нарушенных функций.

Ключевые слова: экзема, клиническая патофизиология, механизмы, моделирование, контактно-защитные системы, классификация.

COMPENSATORY RESPONSES OF CONTACT-DEFENSIVE SYSTEMS IN ECZEMA: CLASSIFICATION AND CLINICAL PHENOMENOLOGY

A.M. Bilovol

By the results of a complex study of the state of contact-defensive systems in 92 eczema patients and controls, the rate and character of compensatory responses of the antioxidant/oxidant system and non-specific immune defense system were examined. A classification of defensive-adaptive and compensatory responses was substantiated, formulae for the state of the nonspecific immune defense system and hysteresisograms of the state of free radical oxidation were given. Criteria for assessing the pathogenetic adequacy of the ways of correction of disrupted functions were suggested.

Key words: *eczema, clinical pathophysiology, mechanisms, modelling, contact-defensive systems, classification.*

Поступила 14.09.04

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

*С.И. Латогуз**Харьковский государственный медицинский университет*

Мерцательная аритмия самая распространенная форма нарушения сердечного ритма, требующего врачебного вмешательства. Наружная кардиоверсия — это наиболее часто применяемый метод для восстановления сердечного ритма при мерцании и трепетании предсердий. Антиаритмические препараты эффективны в том случае, если назначаются в первые часы после возникновения фибрилляции предсердий. При лечении мерцания и трепетания предсердий важное значение имеет амиодарон. Назначение препарата внутрь и внутривенно — постепенный, но весьма эффективный способ восстановления сердечного ритма. Часто препарат оказывается эффективным, когда восстановление ритма оказывается особенно трудным. Важное значение для лечения мерцательной аритмии имеет еще один препарат III класса — соталол, а также сердечные гликозиды. И хотя при фибрилляции предсердий прямой эффект дигоксина на аритмию незначителен, его назначение является полезным, так как он замедляет ЧСС посредством увеличения рефрактерного периода AV узла. У больных, у которых антиаритмические препараты эффекта не оказывают, требуется применение более радикальных мер для восстановления и поддержания сердечного ритма. Для этих целей проводится хирургическая операция «лабиринт». Другой способ, который позволяет воздействовать на внутрипредсердное проведение — это радиочастотная катетерная деструкция (абляция).

Ключевые слова: *мерцательная аритмия, медикаментозная и немедикаментозная терапия.*

Мерцательная аритмия или фибрилляция предсердий — наиболее распространенная форма нарушения сердечного ритма, требующего врачебного вмешательства [1, 2]. В Украине ежегодно регистрируют около 300 тыс. человек с мерцательной аритмией [1]. И если в детском возрасте это редкая патология, то после 55 лет частота фибрилляции предсердий удваивается каждые 10 лет [3, 4]. Это нарушения сердечного ритма предрасполагает к возникновению и развитию тромбоэмболических осложнений [1, 5]. По сводным данным у больных мерцательной аритмией частота развития инсульта составляет в среднем 5, 7 % [2, 4].

В настоящее время по клиническому течению мерцательную аритмию подразделяется на три формы, каждая из которых имеет свои особенности лечения [1, 2, 6]:

1. Пароксизмальная форма — нередко самостоятельно исчезает. Длительность пароксизмов от нескольких секунд до нескольких дней. Пациенты 45–55 лет не обязательно имеют органические заболевания сердца. Эта форма мерцательной аритмии длится много лет, не переходя в хроническую [7]. Лучше всего лечится антиаритмическими препаратами Ic класса [7, 8].

2. Перманентная или постоянная устанавливается в том случае, когда синусовый ритм невозможно восстановить [1, 6]. Лечебная тактика при этом сводится к контролю (медикаментозному или хирургическому) частоты сокращений желудочков и профилактики тромбоэмболии [5].

3. Персистирующая или стойкая — синусовый ритм самостоятельно не восстанавливается в течение 48 часов и требует меди-

каментозной или электрической кардиоверсии. Лечение этих больных представляет большую сложность для врачей [2, 8]. При этом необходима коррекция основных нарушений, приводящих к возникновению мерцательной аритмии (тиреоидэктомия, протезирование клапана, регрессия гипертрофии миокарда, нормализации углеводного обмена у больных сахарным диабетом, лечение ишемической болезни сердца) [9–11].

Восстановление синусового ритма. Как известно, наружная кардиоверсия — это наиболее часто применяемый метод для восстановления синусового ритма при мерцании и трепетании предсердий [1, 3, 12]. Эффективность метода при восстановлении синусового ритма составляет 80–94 % [1, 6, 7].

При пароксизмальной форме трепетания и мерцания предсердий нужно помнить о том, что синусовый ритм следует восстанавливать в течение 24 часов после начала пароксизма [2, 7]. В противном случае, существенно возрастает риск образования тромбов в предсердиях, и вероятность тромбоэмболических осложнений оказывается очень высокой [8]. Нужно учитывать также, что нередко синусовый ритм восстанавливается самопроизвольно в течение первых часов развития мерцательной аритмии. По этой причине можно прибегнуть к выжидательной тактике и только контролировать ЧСС. При сохранении аритмии более суток проводится электроимпульсная терапия. Если больной поступил в стационар через 48 часов и более с момента начала аритмии, необходимо сначала провести терапию антикоагулянтами (варфарином — 10 мг/сутки) в течение 4-х недель, затем провести электроимпульсную терапию, и продолжить лечение варфарином еще в течение 4-х недель [5, 8]. Кроме тромбоэмболических осложнений, для борьбы с которыми, как выше указано, применяется варфарин, электроимпульсная терапия может сопровождаться другими нарушениями: гипотензией, отеком легких, ухудшением сократительной функции левого желудочка, дисфункцией синусового узла, появлением на ЭКГ депрессии или подъема сегмента ST, инверсии зубца T. Иногда развиваются осложнения, обусловленные наркозом.

В некоторых случаях синусовый ритм с помощью наружной кардиоверсии восстановить не удается, и тогда используют внутреннюю электроимпульсную терапию с монофазным электрическим импульсом значительной мощности, который подается на катетерный катод [12, 13]. При этом анодный электрод помещают под спину больно-

го, а катодный электрод размещается в нижней части правого предсердия [13, 14]. Метод особенно эффективен у больных при резистентности к фармакологической кардиоверсии и к наружной электроимпульсной терапии [12, 15].

Фармакологическая кардиоверсия. Антиаритмические препараты наиболее эффективны в том случае, если назначаются в первые часы после возникновения фибрилляции предсердий [1, 3, 16]. Следует учитывать, что у большинства больных пароксизмальные формы фибрилляции и трепетания предсердий самостоятельно переходят в синусовый ритм в первые часы после их развития. По этой причине вначале можно ограничиться контролем за частотой сердечных сокращений и просто наблюдать за больным [8].

До применения электроимпульсной терапии хинидин был препаратом выбора для восстановления синусового ритма при мерцательной аритмии [6, 14]. В этом случае в первый день лечения больному назначают пробную дозу хинидина (0,2 г); в случае появления побочных эффектов (лихорадка, крапивница, геморрагическая сыпь) препарат не назначают [2, 6]. При нормальной переносимости пробной дозы лечение продолжают в возрастающих суточных дозах 0,6–0,8–1,0–1,2–1,4 г. Доза дается дробно с интервалом 2,5 часа. При восстановлении синусового ритма по данным ЭКГ, дозу хинидина снижают до 0,8 г в сутки (по 0,2 г каждые 6 часов). Через несколько дней (4–10 дней) препарат отменяют [7, 12]. В связи с частым развитием токсических эффектов, проаритмическими свойствами препарата, его используют редко [17].

Неудивительно, что вместо хинидина используют новые антиаритмические препараты, одним из которых является ибутилид. Ибутилид, это новый антиаритмический препарат III класса для внутривенного введения с целью купирования трепетания и мерцания предсердий [18]. Ибутилид вводят в/в струйно в дозе 1 мг в течение 10 минут. Если спустя 10 минут аритмия сохраняется, струйное введение препарата нужно повторить [8]. Инфузию немедленно прекращают после купирования аритмии [3]. После лечения осуществляют контроль ЭКГ в течение 4 часов до того момента, пока величина QT не восстанавливается до нормы [8]. Ибутилид — это альтернатива электроимпульсной терапии постоянным током. Риск проаритмического эффекта при введении ибутилида наиболее высокий при явлениях застойной сердечной недостаточности [7, 13]. Препарат не следует соче-

тать с другими антиаритмическими препаратами и принимать эти средства в течение 6 часов после инфузии ибугида [8, 18].

Пропафенон антиаритмический препарат IC класса оказывает положительный эффект у больных с мерцательной аритмией [1, 18]. Обычно препарат назначают по 150–200 мг 3 раза в день. Начальная доза составляет 150 или 225 мг 3 раза в день [8, 20]. Дозу увеличивают каждые 3 дня. Прием пропафенона может восстанавливать синусовый ритм у больных с хронической МА, которые безуспешно лечились другими антиаритмическими препаратами IA и IC класса [13, 20]. Назначение пропафенона у больных с мерцательной аритмией превосходит по эффективности комбинацию дигоксина с хинидином при давности аритмий до 8 суток. Эффективность однократного приема внутрь 600 мг пропафенона и 300 мг флекаида одинакова.

Пропафенон оказывает более слабое отрицательное инотропное действие, чем флекаинид [7, 12]. Проаритмическое действие оказывает только у больных с заболеванием сердца [6, 8].

При лечении мерцания и трепетания предсердий важное значение имеет амиодарон [1, 21]. Назначение препарата внутрь и внутривенно — постепенный, но весьма эффективный способ восстановления синусового ритма [3, 12]. Часто препарат оказывается эффективным, когда восстановление ритма оказывается особенно трудным. Амиодарон назначают в дозе 1200–1600 мг в сутки, разделенной на 3–4 приема равными дозами в течение нескольких дней (5–14 дней), затем дозу снижают до 400–600 мг в день, которую принимают в течение нескольких недель, а затем переходят на поддерживающую дозу 200–400 мг в день [2, 8]. В связи с особенностями кинетики амиодарона, в/в введение препарата не обеспечивает более раннее начало действия по сравнению с пероральным приемом [8, 22]. Непосредственное действие в/в лекарственной формы кордарона ограничено его β -блокирующим действием. Гемодинамически это проявляется развитием гипотонии, а электрокардиографически — удлинением рефрактерных периодов AV узла. Внутривенная нагрузка амиодароном, рекомендуемая R. Fogoros (1997) проводится следующим образом. В I первые 24 часа вводится приблизительно 1 г препарата: вначале 150 мг в виде инфузии в течение 10 минут (15 мг/мин) затем 360 мг в течение 6 часов (1 мг/мин), после чего 540 мг за оставшееся время (18 часов) (0,5 мг/мин). Если через сутки необходи-

мость в в/в введении остается, инфузию продолжают со скоростью 0,5 мг/мин (720 мг/24 часа). Побочные эффекты амиодарона обусловлены его кумуляцией [17]. Осложнения со стороны легких — наиболее тяжелое осложнение препарата. Острый пневмонит развивается у 1,4 % пациентов [7, 8]. Может наблюдаться также развитие хронического интерстициального фиброза легких.

Побочные эффекты со стороны щитовидной железы достаточно типичны [7]. У 3,9 % больных на фоне терапии развивается гипотиреоз, или гипертиреоз. Отмечается фоточувствительность кожи у 18 % больных [21, 22]. Появление глазных симптомов у 0,8 % больных обусловлено отложением микроскопических частиц препарата в роговице [22]. Однако, несмотря на наличие побочных эффектов, кордарон обеспечивает восстановление синусового ритма у 86 % больных с мерцанием предсердий давностью до 2-х лет [3, 14]. В течение 1–2 месяцев синусовый ритм на фоне лечения кордароном может восстановиться более чем у половины больных ранее безуспешно леченных другими препаратами [22]. Важная особенность кордарона — его эффективность не зависит от исходной патологии сердца [1, 2, 17].

Наряду с кордароном важное значение для лечения мерцательной аритмии имеет еще один препарат III класса — соталол [3, 12]. Обычная начальная доза препарата — по 80 мг 2 раза в день, ее можно постепенно повышать до 240–320 мг в сутки [8, 13]. Дозу следует увеличивать постепенно с интервалом в 2–3 дня. Противоаритмический эффект у препарата невелик, но двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия может осложнить лечение, если наряду с удлинением Q-T имеется брадикардия и гипокалиемия [3, 7]. Отрицательное инотропное действие чаще проявляется при низкой фракции выброса (менее 35 %), особенно при наличии в анамнезе декомпенсации [1, 3, 21].

Сердечные гликозиды занимают важное место в лечении фибрилляции и трепетания предсердий [1, 6, 7]. И хотя при фибрилляции предсердий прямой эффект дигоксина на аритмию незначителен, его назначение является полезным, так как он замедляет ЧСС посредством увеличения рефрактерного периода AV узла. Используют, как правило, два темпа насыщения (дигитализации): быстрый и средний [8, 23].

При быстром темпе раствор дигоксина вводят внутривенно струйно в течение 4–5 мин в дозе — 0,5 мг, через 4 часа — еще 0,5 мг, через 4 часа — 0,25 мг и вновь через

4 часа — 0,25 мг (всего 1,5 мг за 12 часов). В течение 4 часов с момента начала терапии синусовый ритм удается восстановить более чем у 80 % больных [2, 6, 23]. При среднем темпе дигитализации внутривенно капельно вводят 1 мл 0,025 % раствора дигоксина (0,25 мг) вместе с 20 мл 4 % раствора калия хлорида (0,8 г) в 150 мл 5 % раствора глюкозы: скорость инфузии 30 капель в 1 мин. Для восстановления синусового ритма требуется от 1 до 5–7 инфузий (1 раз в сутки). Эффект обычно достигается у 75 % больных при отсутствии значительного расширения предсердий [23]. Вместо дигоксина можно использовать строфантин — 0,5 мг 0,05 % раствора (0,25 мг), однако антиаритмический эффект его слабее [16, 24].

Пароксизм трепетания предсердий дигоксином снимается хуже [25]. Чаще используют быстрый темп дигитализации [20, 23]. У большинства больных трепетание предсердий переходит в фибрилляцию предсердий, которая после отмены препаратов дигоксина переходит в синусовый ритм [2, 23].

У больных, у которых антиаритмические препараты эффекта не оказывают, требуется применение более радикальных мер для восстановления и поддержания синусового ритма [2, 14]. Для этих целей проводится хирургическая операция «лабиринт», сущность которой сводится к тому, что в процессе операции на открытом сердце в правом и левом предсердии выполняются множественные разрезы, которые затем сшивают для устранения критического объема миокарда [12, 14]. В результате такого вмешательства устраняется возможность циркуляции импульса по предсердиям, чем предупреждается развитие мерцания предсердий.

Список литературы

1. Актуальні питання діагностики та лікування аритмій серця; За ред. В.З. Нетяженка. Клінічна фармакологія, біохімія 1998; 1: 31–208.
2. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. 1766.
3. Cobbe S. Using the right drug. A treatment algorithm for atrial fibrillation. *Europ. Heart J.* 1997; 18, suppl. C: 33–39.
4. *Essential of cardiovascular medicine* (ed. M. Greed, C. Jrines). Physician Press, 1994. 736 p.
5. Flaker G.C., Blachsbearfs. L., McBude R. et al. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 2–6.
6. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: руководство для врачей. СПб.: Гиппократ, 1992. 544 с.
7. European atrial Fibrillation Final (EAFF) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1225–1261.
8. Фогорос Р.Н. Антиаритмические средства. М. СПб.: Невский диалект, 1999. 190 с.
9. Руксин В.В. Основы неотложной кардиологии. СПб.: «Эввеланш», 1994. 283 с.
10. *Clinical Diabetes Mellitus: A Problem Oriented Approach*. 3-th ed. New York, V.B. Saunders Company, 2000. 1000 p.
11. Jersh B.J., Bramnwal L.E., Rutherford J.D. Chronic coronary artery disease In Braunwald E. (ed.): *Heart disease. A. Textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1997: 1289–1365.

Другой способ, который позволяет воздействовать на внутрипредсердное проведение — это радиочастотная катетерная деструкция (абляция). По эффективности этот метод не уступает хирургическому вмешательству типа «лабиринт» [9, 13, 14].

Решение о необходимости восстановления синусового ритма при хронической форме фибрилляции предсердий решается в каждом конкретном случае индивидуально [8, 18]. Основным фактором, снижающим эффективность лечения, продолжительность фибрилляции предсердий [13, 25]. Вероятность длительного сохранения синусового ритма крайне низка, если продолжительность фибрилляции сохраняется три месяца и более. При значительном увеличении предсердий вероятность рецидива мерцательной аритмии очень высока [1, 15]. В некоторых случаях удается наблюдать самопроизвольное восстановление синусового ритма больных с достаточно продолжительным мерцанием предсердий, что обусловлено развитием фиброза предсердий [2, 7].

Если у больных возникают относительно редкие, но продолжительные и тяжелые пароксизмы фибрилляции предсердий, можно использовать для лечения автоматическую кардиоверсию с помощью имплантируемого устройства [7, 8]. При этом предсердная дефибрилляция проводится низкоэнергетическими разрядами и, если возникает необходимость, дефибрилляцию повторяют. Клиническая эффективность процедуры составляет около 90 % [12, 14].

Предполагается, что комбинация кардиоверсии и антиаритмической терапии в частности назначение кордарона еще более повысит эффективность лечения.

12. Егоров Д.Ф., Лецинский Л.А., Недоступ А.В., Тюлькина Е.Е. Мерцательная аритмия: стратегия и тактика на пороге XXI. СПб.: Алфавит, 1998. 413 с.
13. Мерцательная аритмия; Под ред. С.А. Бойцова. СПб.: «Элби-СПб», 2001. 335 с.
14. Olsson S.B., Alessie M.A., Campbell R.W. (eds.) Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies Futura Publishing Company, NY, 1994: 237–250.
15. Goette A., Honegcutt C., Langberg G.G. Electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 92: 2968–2974.
16. Маколкин В.И. Антагонисты кальция — высокоэффективные препараты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. В мире лекарств 1999; 3–4: 61–66.
17. Jazzara R. Antiarrhythmic drugs and torsade de pointes. *Europ. Heart J.* 1993; 14, Suppl. H: 88–92.
18. Ellenbogen K.A., Stambler B.S., Wood M.A. et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter. A doseresponse study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 130–136.
19. Members of the Sicilian Jambit. The search for novel antiarrhythmic strategies. *Europ. Heart J.* 1998; 19: 1178–1196.
20. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: «Медпрактика», 1996. 784 с.
21. Amiodarone Trials Meta-Analysis investigators (АТМА). *Lancet* 1997; 350: 1417–1424.
22. Roy D., Talajic V., Dorian P. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 913–920.
23. Hauptman P., Kely R. Digitalis. *Circulation* 1999; 99, 9: 1265–1270.
24. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Современная классификация антагонистов кальция. *Кардиология* 1997; 37, 3: 96–99.
25. Мазур Н.А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии. М.: Медицина, 1988. 300 с.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ФІБРІЛЯЦІЇ ТА ТРЕПОТІННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ

С.І. Латогуз

Миготлива аритмія найпоширеніша форма порушення серцевого ритму, що вимагає лікарського втручання. Зовнішня кардіоверсія — це найбільше часто застосовуваний метод для відновлення серцевого ритму при миготінні і тріпотінні передсердь. Антиаритмічні препарати ефективні в тому випадку, якщо призначаються в перші години після виникнення фібриляції передсердь. При лікуванні мерехтіння і тріпотіння передсердь важливе значення має аміодарон. Призначення препарату *per os* і внутрішньо — поступовий, але дуже ефективний спосіб відновлення серцевого ритму. Часто препарат виявляється ефективний, коли відновлення ритму виявляється особливо важким. Важливе значення для лікування миготливої аритмії має ще один препарат III класу — соталол, а також серцеві глікозиди. І хоча при фібриляції передсердь прямий ефект дігоксина на аритмію незначний, його призначення є корисним, тому що він сповільнює ЧСС за допомогою збільшення рефрактерного періоду АВ вузла. У хворих, у яких антиаритмічні препарати не ефективні, потрібно застосування більш радикальних мійр для відновлення і підтримки серцевого ритму. Для цих цілей проводиться хірургічна операція «лабіринт». Інший спосіб, що дозволяє впливати на внутрішньопередсердне проведення — це радіочастотна катетерна деструкція (абляція).

Ключові слова: миготлива аритмія, медикаментозна та немедикаментозна терапія.

MODERN ASPECTS OF TREATMENT FIBRILLATION AND ATRIAL FLUTTERS

S.I. Latoguz

Ciliary arrhythmia the most wide-spread form of infringement of the cardiac rhythm demanding medical intervention. Outside cardioversion is most frequently a used method for regeneration of a cardiac rhythm at a fibrillation and an atrial flutter. Antiarrhythmic drugs are effective in the event that are appointed at the first o'clock after originating auricles fibrillation. At treatment of a fibrillation and an atrial flutter the important value has amiodaronum. Purpose of a drug inside and intravenously — gradual, but rather efficient method of regeneration sinus of rhythm. Frequently the drug appears is effective, when regeneration of a rhythm appears especially difficult. The important value for treatment ciliary arrhythmia has one more drug of III class — sotalol, and also cardiac glycosides. And though at auricles fibrillation the direct effect of digoxin on arrhythmia is insignificant, its purpose is beneficial as it retards frequency of cardiac reductions by means of augmentation of refractory season AV of unit. At patients at whom antiarrhythmic drugs of effect do not render, application of more radical measures for regeneration and maintenances sinus of rhythm is required. For these purposes surgical operation «labyrinth» is carried out. Other method which allows to attack intraatrial carrying out is radio-frequency catheters destruction (ablation)

Key words: ciliary arrhythmia, medicamental and nonmedicamental therapy.

Поступила 20.08.04

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

*Н.А. Кравчун, Т.М. Тихонова, П.Г. Кравчун**

*Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
АМН Украины, г. Харьков*

**Харьковский государственный медицинский университет*

На основании данных клинических и экспериментальных исследований рассмотрены основные механизмы развития сосудистых поражений при сахарном диабете. Проведенный анализ литературы свидетельствует о многочисленности патогенетических механизмов, в том числе оксидативного стресса, неферментативного гликозилирования белков, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, гипергомоцистеинемии и др. Обсуждается необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: сахарный диабет, ангиопатии, механизмы развития.

Клинический вариант течения сахарного диабета (СД) как обменно-эндокринного заболевания определяют его хронические специфические осложнения, среди которых ведущее место занимают поражения сосудов. Именно диабетические ангиопатии (ДА), развивающиеся на разных этапах манифестации СД, приводят к морфо-функциональному поражению многих органов и систем, что в конечном итоге определяет тяжесть развития и исход основной патологии [1]. Оба типа СД ассоциируются с заметно повышенным риском коронарной болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и поражения крупных сосудов. Результаты клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют, что уже при установлении диагноза СД типа 2 у 80–100 % больных выявляются поражения сосудов с развитием нефропатии, офтальмопатии, ангиопатии нижних конечностей, а ведущей причиной смертности больных СД (в 70 % случаев) являются заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркты миокарда, церебральные инсульты, гангрены нижних конечностей [2, 3]. В Фремингемском исследовании при 20-летнем наблюдении абсолютный риск коронарной смерти при СД был в 2 раза выше у мужчин и в 4,7 раза у женщин, чем у лиц соответствующего пола без диабета [4]. Данные ставших уже хрестоматийными исследований по изучению осложнений у больных СД типа 1 DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) и больных СД типа 2 UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) указывают на то, что интенсивный контроль за уровнем гликемии достоверно снижает риск макрососудистых осложнений, но не оказы-

вает значимого влияния на макрососудистые осложнения и общую смертность [5, 6].

Jude Edward B. и соавторы на основании изучения количественной оценки распространенности и тяжести поражения периферических сосудов у больных СД и пациентов без СД выявили более тяжелые поражения глубоких сегментов бедренных сосудов и всех артерий ниже колена, увеличение смертности и числа ампутаций в 5 раз у лиц, страдающих СД. Авторы подчеркивают репрезентативность исследуемых групп по возрасту, уровню заболеваемости ишемической болезнью сердца, числу курильщиков и наличию гиперхолестеринемии [3].

Согласно принятой классификации в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса ДА подразделяются на макроангиопатии (поражение сосудов сердца, мозга, периферических артерий, в том числе и нижних конечностей) и микроангиопатии (поражение сосудов сетчатки, клубочков почек) [1, 7].

Несмотря на очевидную гетерогенность СД, именно повышение уровня глюкозы в крови является основным механизмом, запускающим весь каскад метаболических, гормональных, иммунных нарушений с последующим развитием деструкции сосудистой стенки.

Выявлена тесная взаимосвязь между уровнем гипергликемии и выраженностью осложнений СД, однако до настоящего времени четко не определены механизмы повреждающего действия избытка глюкозы на ткани при СД, в частности на сосудистую стенку. Рассматриваются и изучаются влияния интенсифицированного процесса неферментативного гликозилирования, ак-

тивации полиолового шунта и протеинкиназы С, окислительного стресса, дислипидемии, дисбаланса факторов транскрипции и цитокинов, эндотелиальной дисфункции в процессе формирования и прогрессирования диабетических ангиопатий.

Одним из важных факторов в развитии сосудистых осложнений при СД признано внутри — и внеклеточное неферментативное гликозилирование белковых молекул с образованием конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Интенсивность процесса гликозилирования определяется степенью выраженности и длительностью гипергликемии. Многочисленные исследования подтверждают значение КПГ в развитии ДА [8, 9]. КПГ сравнительно быстро накапливаются в эндотелиальных клетках, где образуют комплексы с фактором роста фибробластов, а также, как было показано в опытах *in vitro* в клетках млекопитающих, вызывают мутацию ДНК. Внеклеточные эффекты КПГ проявляются в изменении структуры и функциональных свойств как матрикса, так и матрикс — клеточных взаимодействий. Первичной гликолизацией подвергаются, в частности, аполипотеины, входящие в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Это приводит к увеличению электрофоретической подвижности и замедлению деградации последних с помощью фибробластов. Гликозилированные ЛПНП активно подвергаются вторичной оксидизации с приобретением ими атерогенных свойств. Наличие активных соединений в составе КПГ обуславливает захват ими растворимых белков, в том числе ЛПНП, что является одним из важных факторов развития атеросклероза. Имобилизация ЛПНП на длительно живущих белках сосудистой стенки способствует формированию фиброзных бляшек. Обнаружены изменения и в метаболизме гликозилированных липопротеидов очень низкой плотности. Интенсивность расщепления содержащихся в них триглицеридов под влиянием липопротеиновой липазы значительно снижается, что способствует поддержанию хронической гипертриглицеридемии при СД. Гликозилирование гепаринового кофактора обуславливает снижение его активности с усилением тромбообразования. Под влиянием КПГ происходит образование ковалентных связей между белковыми молекулами и их дериватами. Так, увеличение ковалентных связей с коллагеном IV типа, ламинином, гепарансульфатом, протеогликаном приводит к нарушению структуры, утолщению базальной мембраны и измене-

нию ее свойств. Развившиеся изменения внеклеточного матрикса приводят к сужению просвета сосудов, снижению эластичности сосудистой стенки и развитию эндотелиальной дисфункции. Последнее подтверждают данные исследования по оценке эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой релаксации сосудов у больных СД и здоровых лиц [10]. На основании множественного регрессионного анализа связи различных факторов, в том числе возраста, пола, курения, дислипидемии, сделан вывод, что только концентрация КПГ является значимым независимым фактором нарушения эндотелийзависимой вазодилатации.

Установлено также, что ускоренное образование КПГ вызывает синтез оксида азота (NO) в концентрациях, способных вызывать клеточную деструкцию.

Взаимодействие комплексов протеин-КПГ с рецепторами макрофагов приводит к синтезу и секреции монокинов — фактора некроза опухолей, интерлейкина-1. Под влиянием последних происходит образование коллагеназы и экстрацеллюлярных протеаз мезенхиальными клетками сосудистой стенки, развивается цепь событий, приводящих, в конечном итоге, к дегенеративным изменениям в сосудах. Установлено, что интерлейкин-1 усиливает синтез коллагена IV типа в клубочках, пролиферацию фибробластов, гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток и мезангиума. Фактор некроза опухолей потенцирует высвобождение тромбоцитарного фактора роста из агрегированных тромбоцитов и эндотелиальных клеток с последующей пролиферацией экстраваскулярного матрикса. Накопление КПГ в матриксе стимулирует тромбоциты к агрегации и освобождению тромбоцитарного фактора роста, под влиянием которого усиливаются пролиферативные процессы, приводящие к сужению и закупорке просвета сосудов.

Таким образом, приведенные данные позволяют считать, КПГ являются одним из патогенетических механизмов в развитии ДА. Между тем, имеются клинические наблюдения, свидетельствующие об отсутствии и/или слабой выраженности ДА у больных с плохим метаболическим контролем, в то время, как у пациентов, имеющих удовлетворительные показатели, диагностируются выраженные ангиопатии. Подобный феномен объясняется в различии наследственно обусловленной активности ферментативных систем, принимающих участие в образовании промежуточных продуктов гликозилирования (неактивных метаболитов) [9].

Нарушение углеводного обмена определяет также изменение соотношения активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты с развитием оксидативного стресса, в результате которого происходит избыточная продукция и накопление в тканях высокореактивных нестабильных химических соединений — свободных радикалов [11]. Известно, что свободнорадикальное окисление липидов является неотъемлемой частью многих процессов в организме. Продуктами ПОЛ являются предшественники простагландинов и их производных — тромбоксанов и простаглицлина. Реакции перекисидации, постоянно протекающие в клеточных мембранах, обеспечивают обновление липидного состава последних и поддержание соответствующей активности всех липидзависимых мембраносвязанных ферментов. Избыточное образование продуктов ПОЛ оказывает повреждающее действие на уровне клеток, в том числе эндотелиальных, с развитием деструктивных процессов. В физиологических условиях беспредельное увеличение количества свободных радикалов ингибируется многокомпонентной системой антиоксидантной защиты (СОЗ), включающей биоантиоксиданты и естественные антиоксиданты (витамины Е, С, В, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др.).

Развитию неконтролируемого окислительного стресса при СД способствуют упомянутое уже увеличение продуктов КППГ, повышение уровня свободных радикалов при недостаточности и истощении системы антиоксидантной защиты (СОЗ), повышение активности полиолового пути метаболизма глюкозы и изменения синтеза простаглицлинов. Установлено, что в механизмах интенсификации окислительного стресса при СД определяющую роль играет не только гипергликемия, но и гиперинсулинемия. Доказано, что хроническая гипергликемия за счет повышения скорости аутоокисления глюкозы увеличивает образование свободных радикалов, потенцируя процессы гликозилирования приводит к избыточному образованию окисленных белков, а повышенная активность полиолового пути обмена глюкозы способствует истощению запасов NADPH. Гиперинсулинемия активирует симпатическую нервную систему и стимулируемое катехоламинами образование свободных радикалов. Повышение под влиянием катехоламинов содержания в крови НЭЖК также способствует синтезу свободных радикалов и снижению уровня одного

из важных водорастворимых антиоксидантов — глутатиона [12]. Свободные радикалы вне зависимости от механизма и источника их образования активируют транскрипционный фактор Nf-kB, ускоряют апоптоз и повышают образование окислительных липопротеинов низкой плотности. Транскрипционный фактор Nf-kB опосредует высвобождение фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β , определяет многие реакции, суммарным действием которых является трансформация эндотелия сосудистой стенки.

При активации перекисного окисления липидов нарушаются белково-липидные взаимодействия в липопротеидах, изменяются их поверхностный заряд, электрофоретическая подвижность, модифицируется структура липидов и аполипопротеинов на поверхности частиц липопротеидов. Усиление процессов перекисидации липидов и указанные изменения качественных характеристик липопротеидов с их накоплением в пенистых клетках — основа возникновения и прогрессирования атеросклероза. Помимо этого, измененные липопротеины оказывают повреждающее действие на эндотелиальные клетки, способствуя, тем самым, развитию микроангиопатий. Активные формы кислорода (анионы супероксида), накапливаясь в избыточном количестве в стенке сосудов потенциально способны вызывать истощение эндогенного вазодилатирующего фактора — NO, способствуя тем самым нарушению эндотелийзависимых реакций с преобладанием вазоконстрикции, уменьшением локального кровотока и нарушением тканевой перфузии, преактивацией циркулирующих тромбоцитов, усилением пролиферации гладкомышечных клеток [13]. Bakker Stephan J.L. и соавторы полагают, что усиленное образование свободных радикалов в эндотелиальных клетках или гладкомышечных клетках сосудов приводит к увеличению субэндотелиального окисления ЛПВП и развитию атеросклероза, а также эндотелиальной дисфункции и микроальбуминурии [14, 15]. Оксидативный стресс помимо цитотоксического действия оказывает также влияние непосредственно на систему гемостаза. Известно, что конечным продуктом ПОЛ является малоновый диальдегид, который ингибируя простаглицлин, способствует агрегации тромбов и тромбообразованию [16]. В настоящее время имеются достаточные основания считать оксидативный стресс одним из ключевых моментов в генезе ангиопатий [17]. Установлено, что активация ПОЛ со снижением ак-

тивности СОЗ выявляются на ранних этапах развития СД еще до появления сосудистых осложнений. Kerkeni Abdelhamid и соавторы выявили у больных СД типа 2, не имевших осложнений, снижение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза) в эритроцитах и повышение тиобарбитурового индекса перекисного окисления липидов. Степень повышения маркеров оксидативного стресса коррелировала у этих больных с уровнем гликемии и гликозилированного гемоглобина [18]. Tesfamariam и соавторы, изучая влияние гипергликемии *in vitro*, получили убедительные доказательства интенсификации ПОЛ в условиях гипергликемии и роли свободных радикалов в нарушениях эндотелийзависимой вазорелаксации [19]. Valabhji Jonathan и соавторы определяя показатели антиоксидантной защиты у больных СД типа 1, сделали вывод о достоверной связи между снижением общего антиоксидантного статуса и риском поражения коронарных артерий [20]. Результаты исследования активности сывороточной параоксаназы у больных СД типа 1 в сравнении с таковой у здоровых лиц свидетельствуют о снижении активности параоксаназы при СД, что приводит к уменьшению способности ЛПВП задерживать окисление ЛПНП и, по мнению авторов, может быть одним из факторов риска развития атеросклероза у больных СД типа 1. Mezzeti A. и соавторы полагают, что изопростаны, как биологически активные продукты метаболизма арахидоновой кислоты, непосредственно связаны с развитием сосудистых нарушений. Повышенную экскрецию изопростанов с мочой исследователи выявили у больных СД как типа 1, так и типа 2, и изучаемый показатель коррелировал с нарушением гликемического контроля [21]. В работах по изучению состояния ПОЛ и антиоксидантной защиты при ИБС с постинфарктным кардиосклерозом наиболее выраженные нарушения процессов перекисидации липидов (повышение уровня малонового диальдегида) и функционирования активности СОЗ (снижение активности сывороточной каталазы и церулоплазмينا) выявлены у больных с сопутствующим СД [22]. На основании полученных данных автор считает, что обнаруженные при СД существенные нарушения равновесия в системе ПОЛ–АОЗ являются теми механизмами, которые определяют быстрое прогрессирования и более тяжелое течение ишемической болезни сердца у больных СД. О роли ПОЛ в развитии диабетических микроангиопатий сви-

детельствует также исследования по определению активности внеклеточной супероксиддисмутаза в зависимости от выраженности альбуминурии [23]. На основании результатов, позволивших выявить возрастание концентрации внеклеточной супероксиддисмутаза по мере прогрессирования нефропатии, авторами сделан вывод о роли активных форм кислорода в развитии данного осложнения СД. Таким образом, многочисленные экспериментальные работы и достаточный клинический опыт подтверждают роль оксидативного стресса с активацией ПОЛ и снижением функции СОЗ в генезе сосудистых осложнений. Однако, как следует из приведенных работ, нарушения в системе ПОЛ оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку и гемореологические показатели не только непосредственно, но и активизируют другие патогенетические механизмы, в частности вызывают структурные изменения эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции.

В настоящее время эндотелий — слой уплощенных клеток, выстилающий внутреннюю поверхность стенок сердца и сосудов, рассматривается как активный эндокринный орган, обладающий сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью. Кроме того, эндотелию отводится важная роль в ангиогенезе и ремоделировании сосудов. Сосудодвигательная функция эндотелия опосредуется синтезом вазодилаторных (простациклин, оксид азота (NO), аденомедуллин и др.) и вазоконстрикторных (эндотелин, тромбодитактивирующий фактор, ангиотензин II, простагландин H) веществ. Доказанным в настоящее время является тот факт, что морфо-функциональное состояние эндотелия определяется общим состоянием организма, а эндотелиальная клетки чувствительны к различным повреждающим факторам, таким, как свободные радикалы, цитокины (интерлейкины 3,6; фактор некроза опухолей, фактор роста b-фибробластов), циркулирующие иммунные комплексы. Кроме того, поражение эндотелия провоцируют гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия, катехоламины, воздействие турбулентных потоков самой крови [24]. При длительном воздействии раздражителей либо при нарушении целостности эндотелия происходит постепенное истощение и извращение синтезирующей функции эндотелия с преобладанием реакций вазоконстрикции и пролиферации в

качестве ответа эндотелиальных клеток на воздействие стандартных раздражителей. Указанное свидетельствует о патогенетическом значении дисфункции эндотелия в развитии атеросклероза, атеротромбоза.

Одним из наиболее существенных звеньев, определяющих поражение функции эндотелия, является нарушение в системе синтеза — эндотелиально-зависимого фактора релаксации — оксида азота (NO). Помимо вазодилатирующей, NO модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов. При повреждении эндотелия, когда наиболее страдает NO-продуцирующая функция, преобладающими становятся вазоконстрикторные реакции с активизацией таких вазоконстрикторных стимуляторов, как эндотелин-1, ангиотензин-II, тромбосан A₂, тромбоцитарный фактор роста.

Многогранность функции эндотелиальной системы, ее взаимосвязь с метаболическими, гормональными и иммунологическими показателями определили проведение значительного количества экспериментальных и клинических работ по изучению эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом. К пониманию о значении эндотелиальной дисфункции и ее роли в формировании сосудистых осложнений при СД и сердечно-сосудистых заболеваниях относят «существование триггерной функции эндотелия», то есть способность переключения вазоконстрикторных и вазодилаторных сигналов. Являясь структурной преградой между кровью и сосудистой стенкой, эндотелий обеспечивает не только динамичное равновесие между вазоконстрикторными и вазодилаторными факторами, а и регулирует синтез и пролиферацию субэндотелиальных клеточных и неклеточных структур.

Нарушение функции эндотелия определяется уже на ранних стадиях развития СД. Так Romano Mario и соавторы изучали содержание фрагментов 1 и 2 протромбина, фактора-α некроза опухолей, фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена у детей и подростков, страдающих СД с разной продолжительностью заболевания. Авторами установлена четкая связь воспалительных реакций с эндотелиальной дисфункцией уже на ранних стадиях развития СД [25]. Проведенные исследования подтверждают также взаимосвязь между состоянием углеводного обмена и функцией эндотелия. Более того, у больных с неста-

бильным уровнем глюкозы натощак отмечено повышение содержания E-селектина, что, по-видимому, определяется связью дисфункции эндотелия с нестабильностью показателей тощаковой гликемии [26]. Полученные результаты согласуются с данными Lee I.K. и соавторов, определившими роль постпрандиальной гипергликемии и гиперлипидемии в нарушении функции эндотелия [27]. К маркерам эндотелиального стресса у больных СД типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией Аминев Н.В. и соавторы относят повышение уровня фактора Виллебранда, особенно у лиц с микроальбуминурией, снижение фибринолитической активности плазмы и повышение активности ингибитора активатора тканевого плазминогена, повышение содержания фибриномономерных комплексов и продуктов деградации фибрина\фибриногена, увеличение тромбогенного потенциала крови. Полученные результаты, по мнению исследователей, свидетельствуют об атеротромбогенном характере выявленных изменений [28].

В генезе сосудистых нарушений при СД в последнее время определенная роль отводится нарушению процессов биосинтеза и распада углеводных биополимеров — гликозаминогликанов (ГАГ). Существует несколько типов ГАГ: гиалуриновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарин, гепарансульфат и кератансульфат. Различия между ними касаются структуры, клеточной и органной локализации и выполняемой функций. В результате соединения ГАГ с белками образуются протеогликаны. Протеогликаны наряду с коллагеном IV типа и ламинином относят к главным компонентам базальной мембраны, определяющим морфо-функциональное состояние сосудистой стенки. Так, например, гепарансульфатсодержащие протеогликаны участвуют в создании отрицательного заряда эндотелия, обеспечивают антикоагулянтные свойства сосудистой стенки, регулируют пролиферацию гладко-мышечных клеток. Снижением содержания гепарансульфата в различных участках микроциркуляторного русла объясняют генерализованный характер микроангиопатий при СД [29].

Изучение патогенетических механизмов развития сосудистой патологии привело к идентификации нового фактора, а именно, гомоцистеина (ГЦ) — небелковой сульфгидрильной аминокислоты. Проведенные в последние годы клинические и эпидемиологические исследования выявили связь гипер-ГЦ с риском развития атеросклероза и сосудистых катастроф (ин-

фаркта миокарда, инсульта). Установлено также, что сочетание повышения уровня ГЦ в крови и СД потенцирует развитие сосудистой патологии. Полученные данные достаточно убедительно свидетельствуют о повышении содержания ГЦ в крови больных СД как 1, так и 2 типа, и о значении гипер-ГЦ в патогенезе макро- и микроангиопатий. Причины повышения концентрации ГЦ в крови у больных СД не совсем ясны. Высказываются мнения о роли гипергликемии, гиперинсулинемии, витаминной недостаточности, генетических ферментопатий, характера питания и образа жизни в развитии этого метаболического феномена. Однако, следует отметить, что ни один из перечисленных факторов не признан бесспорным в генезе гипер-ГЦ при СД. Между тем, результаты эпидемиологических работ позволяют ассоциировать гипер-ГЦ у больных СД с артериальной гипертензией, атеросклерозом, диабетической ретинопатией, нефропатией, что обуславливает проведение дальнейших исследований по изучению взаимосвязи уровня ГЦ и диабетических ангиопатий. Постулируются несколько патофизиологических механизмов влияния гипер-ГЦ на кровеносные сосуды. Среди них усугубляющее влияние длительно существующей гипер-ГЦ на свойственную СД эндотелиальную дисфункцию с нарушением эндотелийзависимой релаксации сосудов, потенцирование окислительного стресса, повышение в эндотелиальных клетках экспрессии молекул адгезии, что ведет к активации взаимодействия между эндотелием и лейкоцитами и, в конечном итоге, поддерживает хроническое воспаление в сосудистой стенке. Установлено, что повышение уровня ГЦ способствует синтезу коллагена и цитокинов гладкомышечными клетками артерий, усиливает их пролиферацию, апоптоз и некроз с последующим нарушением эластических свойств сосудов и формированием атеросклеротической бляшки. Определено влияние избытка ГЦ на систему гемостаза. Гипер-ГЦ снижает тромборезистентность сосудов, вызывает активацию и гиперагрегацию тромбоцитов, способствует повышению V и XII факторов свертывания крови и снижению активности антикоагулянтов, угнетает фибринолитические свойства эндотелия. Выявленные многогранные повреждающие эффекты гипер-ГЦ на сосудистую стенку у больных СД не являются окончательными и требуют дальнейшего изучения и анализа, однако уже имеющиеся результаты позволяют считать ГЦ предиктором атеротромботических поражений и смертности у больных СД [30].

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований подтверждают известный факт наличия дислипидемий с повышением уровня атерогенных фракций у больных СД. Подобные изменения в липидном спектре крови также служат фактором риска сердечно-сосудистой патологии [31]. Так, для больных СД типа 2 характерна, так называемая, «липидная кривая»: увеличение концентрации триглицеридов, снижение уровня холестерина ЛПВП и преобладание в крови мелких плотных частиц ЛПНП фенотипа В при относительно невысоком значении холестерина ЛПНП. Обнаружено, что у больных СД типа 2 гипертриглицеридемия ассоциируется с двукратным, а низкий уровень холестерина ЛПВП — с 4-кратным увеличением частоты коронарных событий [32].

Рассматриваются вопросы генетической детерминированности развития диабетических ангиопатий. Gao Lei-Li и соавторы установили связь между полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента и атеросклерозом сонных артерий у больных СД типа 2. Предполагается влияние инсерционно-делеционного полиморфизма в гене ACE-1 на прогрессирование диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом типа 1 [33]. Однако эти данные и результаты других клинико-генетических исследований нуждаются в уточнении.

Способствует развитию атеросклеротического поражения сосудов и состояние хронической гиперинсулинемии [34].

Имеются сообщения о влиянии медикаментозных препаратов, применяемых в лечении больных СД, на отдельные звенья патогенеза диабетических ангиопатий. Установлено, например, влияние метформина на уровень ГЦ. У больных, получавших метформин, содержание ГЦ было несколько выше, чем у других пациентов. F.J. Abbink и соавторы на основании снижения скорости капиллярного кровотока при внутриартериальном введении глибенкламида, делают вывод о возможном потенцирующем действии препарата на развитие микроангиопатий у больных СД типа 2 в результате блокады АТФ-чувствительных калиевых каналов [35].

Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о многогранности механизмов развития сосудистых осложнений при СД. Приведенный анализ литературы подтверждает лавинообразный характер различных патологических реакций в генезе диабетических ангиопатий. Однако до настоящего времени нет четкого понимания

взаимосвязи и взаимовлияния указанных факторов, отсутствуют целенаправленные методы комплексной терапии по первичной

профилактике и лечению ДА. Указанное определяет необходимость проведения дальнейших работ по изучаемому вопросу.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
2. Erdmann E. Cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease*. 2001; 2, Suppl. 1: S4–S8.
3. Jude Edward B., Oyibo Samson O., Chalmers Nicholas, Boulton Andrew J.M. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001; 24, 8: 1433–1437.
4. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1999; 22, 1: S56–S59.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
6. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group. UK Prospective Study 16: Overview of 6 year's therapy type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–1258.
7. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицина, 1989. 288 с.
8. Вербова Н.И., Лебедева Е.А. Роль гликозилированных продуктов метаболизма в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии* 1997; 1, 43: 43–46.
9. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43, 9: 836–841.
10. Tan Kathryn C.B., Chow Wing-Sun, Ai Victor H.G., Metz Christine, Bucala Richard, Lam Karen S.L. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25, 6: 1055–1059.
11. P. Sytze Van Dam, B. Sweder Van Asbeck, D. Willen Erkelens, Joannes J. M. Marx, Willem-Hendric Gispen, Bert Bravenboer. The Role of Oxidative Stress in Neuropathy and other Diabetic Complications. *Diabetes* 1995; 11, 3: 181–192.
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета. *Проблемы эндокринологии* 2000; 6, 46: 29–34.
13. Гунько И.Н. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом. *Укр. мед. часопис* 2000; 5: 138–141.
14. Bakker Stephan J.L., Izerman Richard G., Teerlink Tom, Weterhoff Hans V., Gans Reinold O.B., Heine Robert J. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity. The missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and -cell failure. *Atherosclerosis* 2000; 148, 1: 17–21.
15. Jukka T. Salonen, Kristina Nyysyinen, Riitta Salonen, Elina Porkkala-Sarataho, Tomi-Pecca Tuomainen, Ingemar Björkhen. Lipoprotein Oxidation and Progression of Carotid Atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95, 4: 840–845.
16. De La Cruz J.P., Moreno A., Guerrero A., Sanchez de la Cuesta F. Antiplatelet effects of prostacyclin and nitric oxide in patients with type 1 diabetes and ischemic or edematous retinopathy. *Platelets* 2001; 12, 4: 210–217.
17. John W. Bayness, Suzzane R. Thorpe. Role of Oxidative Stress in Diabetic Complications. *Diabetes* 1999; 48, 3: 1–8.
18. Kerkeni Abdelhamid, Othemane Ali, Zouari Nouri, Mahjoub Sylva. Minerals, lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and antioxidant enzymes status in people with type 2 diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 2001; 14, 3: 283–284.
19. Tesfamariam B., Cochen R.A. Oxidative Stress and Vascular Complications in Patients with Diabetes Mellitus. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: 321–326.
20. Vatabhji Jonathan, McColi Avril J., Richmond William, Schachter Michael, Rubens Michael B., Ejkelles Robert S. Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001. 2001; 24, 9: 1608–1613.
21. Metezzi A., Cipollone F., Cuccurullo F. Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes: isoprostanates as a new markers on an old paradigm. *Cardiovascular Res.* 2000; 47, 3: 475–488.
22. Росул М.М. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. *Проблеми медичної науки та освіти* 2003; 3: 77–79.
23. Hinokio Y., Suzuki S., Hirai M., Chiba M., Toyota T. Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Diabetologia* 1999; 42, 8: 995–998.
24. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы. *Кровообіг та гемостаз* 2003; 2: 4–15.
25. Romano Mario, Pomilio Mariapina, Vigneri Sergio, Falco Angela, Chiesa Pierluigi Lelli, Chiarelli Francesco, Davi Giovanni. Endothelial perturbation in children and adolescents with type 1 diabetes. Association with markers of the inflammatory reaction. *Diabetes Care* 2001; 24, 9: 1674–1678.
26. Brun Elisabetta, Zoppini Giacomo, Zamboni Cristina, Bonora Enzo, Muggeo Michele. Glucose instability is associated with high level of circulating E-selectin. *Diabetes Care* 2001; 24, 9: 1685.

27. Lee I.K., Kim H.S., Bae J.H. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *Int. Clin. Pract.* 2002; 129, 6: 59–64.

28. Аминова Н.В., Сальцева М.Т., Занозина О.В., Батюкова О.Г., Боровков Н.Н. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией. *Проблемы эндокринологии* 2002; 48, 4: 27–30.

29. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия. *Проблемы эндокринологии* 2004; 50, 2: 29–34.

30. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Гипергомоцистеинемия: фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии* 2004; 50, 2: 24–28.

31. Потеряева О.Н., Панин Л.Е., Шевкопляс О.П., Воронова О.С., Костина Н.Е., Поляков Л.М. Липопротеины сыворотки крови при сахарном диабете типа 2. *Проблемы эндокринологии* 2003; 49, 4: 4–8.

32. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Особенности диабетической дислипидемии и пути ее коррекции. *Проблемы эндокринологии* 2001; 47, 5: 35–40.

33. Gao Lei-Li, Han Xue-Yao, Ji Li-Nong, Mao Teng-Shu. Beijing yike daxue xuebao. *J. Beijing. Med. Univ.* 2000; 32, 5: 461–464.

34. Takayama Sadamastu. Hiroshima daigaku igaku zasshi. *Med. J. Hiroshima Univ.* 2000; 48, 3: 193–203.

35. Abbinc F.J., Wollersheim H., Netten P.M., Russel F.G.M., Lutterman J.A., Smits P. Microcirculatory effects of KATP-channel blockade by sulphonylurea derivatives in humans. *Eur. Clin. Invest.* 2002; 32, 3: 163–171.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РОЗВИТОК СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Н.А. Кравчун, Т.М. Тихонова, П.Г. Кравчун

На підставі даних клінічних і експериментальних досліджень розглядаються основні механізми розвитку судинних уражень при цукровому діабеті. Проведений аналіз літератури свідчить про багаточисленність патогенетичних механізмів втім числі оксидативного стресу неферментативного глікозилювання білків, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції, гіпергомоцистеїнемії та інш. Обґрунтовується необхідність подальшого вивчення даної проблеми.

Ключові слова: цукровий діабет, ангиопатії, механізми розвитку.

MODERN VIEW ON THE DEVELOPMENT OF VASCULAR COMPLICATIONS AT DIABETES MELLITUS

N.A. Kravchyn, T.M. Tikhonova, P.G. Kravchyn

On the basis of the clinical and experimental investigations the main mechanisms of the vascular pathology are discussed. Data of the literature suggest numerous pathogenic mechanisms (in particularly oxidative stress non-enzyme protein glycosylation, dyslipidaemia, endothelial dysfunction, hyperhomocysteinaemia etc.). Above mentioned problem should be studied in future.

Key words: diabetes mellitus, angiopathy, mechanisms of the development.

Поступила 01.10.04

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФИБРОНЕКТИНЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ГОРМОНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУННОГО ДИСБАЛАНСА У МУЖЧИН С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГЛАЗА И С ТЕСТОСТЕРОНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.В. Иванова

*Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

Течение посттравматического репаративного процесса у больных с повреждением глаза и дисбалансом основных гормонов репродуктивной сферы характеризуется снижением функциональной активности фагоцитов. Половой стероид (тестостерон) и фибронектин повышают функциональную активность фагоцитов и чувствительность моноцитов к действию лимфоцитарных (секретируемых под влиянием тималина) факторов. Таким образом, применение комбинированной фибронектинзаместительной терапии и гормонов репродуктивной сферы (тестостерона) оказывают иммуномодулирующее действие, способствуя более благоприятному течению посттравматического репаративного процесса. **Ключевые слова:** травма глаза, мужчины, тестостерон, недостаточность, иммунная система.

Травмы глаз являются актуальной проблемой современной офтальмологии, в связи с чем разработка новых научных концепций по изучению патогенеза посттравматического репаративного процесса, эффективных методов профилактики и лечения глазной травмы и внедрение их в практику здравоохранения являются одной из важнейших задач в наше время [1–3].

Зрительные функции больных с повреждениями глаз во многом зависят от течения посттравматических репаративных процессов, но патогенез этого процесса до конца еще не изучен. Многие факторы имеют значение в его развитии, но в последнее время особое внимание в литературе уделяют иммунопатологическим реакциям [1, 4]. Посттравматический репаративный процесс сопровождается снижением показателей системного и местного иммунитета в виде формирования вторичной иммунологической недостаточности, активацией аутоиммунных и иммунокомплексных реакций, снижением факторов местной защиты глаза, что способствует неблагоприятному течению репаративных процессов в органе зрения с тенденцией к развитию гнойных и аутоиммунных осложнений [4]. Значение имеет и исходное состояние организма в целом в момент получения травмы, в частности иммуно-эндокринной системы [5, 6]. Из-

вестно, что изменение системного гормонального (тестостерон у мужчин) потенциала у больных с травмами глаз сопровождается формированием выраженной относительной гормональной недостаточности и снижением функциональной активности эпителия конъюнктивы, а также ослаблением реакции иммунокомпетентных клеток на гормональные стимулы тимических факторов и фибронектин (ФН) [6, 7]. В последнее время в офтальмотравматологии исследование фибронектина (ФН) как стимулятора посттравматической репаративной регенерации имеет определенный интерес [5, 7]. В литературе есть публикации, в которых доказано, что ФН служит провизорным матриксом для продвижения и временной адгезии эпителия роговицы к строме до восстановления постоянных компонентов базальной мембраны [1, 6].

Особый интерес представляет изучение этих процессов в зависимости от исходного уровня изменений иммуно-эндокринной системы в момент получения травмы [5]. Установлено, что изменение системного гормонального (тестостерон у мужчин и эстрадиол у женщин) потенциала у больных с повреждением глаз сопровождается формированием выраженной относительной гормональной недостаточности, характеризующейся снижением потребления лимфоцита-

ми тестостерона и эстрадиола, снижением функциональной активности эпителия конъюнктивы, а также ослаблением реакции иммунокомпетентных клеток на гормональные стимулы тимических факторов и фибронектин [6, 7].

Целью исследования было обосновать эффективность применения комбинированной фибронектинзаместительной терапии и гормонов репродуктивной сферы для коррекции иммунного дисбаланса у мужчин с повреждением глаза и с тестостероновой недостаточностью.

Материал и методы. При исследовании больных с проникающими ранениями глаза у 69,7 % мужчин нами был выявлен сниженный уровень тестостерона, что стало объектом наших дальнейших исследований [6, 7].

Под наблюдением находились 56 мужчины с проникающими ранениями глаза, из них 1-я группу составили 30 больных с травмой глаза и с физиологическим уровнем содержания тестостерона; 2-я группу — 26 больных с травмой глаза со сниженным уровнем тестостерона («тестостероновой недостаточностью») в плазме крови. Возраст больных был от 23 до 45 лет, Контролем служили 26 здоровых мужчин в возрастном диапазоне, соответствующем исследуемому больным. Все пациенты — без сопутствующей соматической патологии.

Материалом исследования служила периферическая кровь. Использованы тест розеткообразования с эритроцитами барана, нагруженными иммуноглобулинами класса G (частицы эритроцит-антитело ЕА-частицы), и тест комплементарного розеткообразования (эритроцит-антитело-комплемент ЕАС-частицы) для выявления рецепторов моноцитов периферической крови (Fc- и C3-рецепторы) [8, 9]. Проводили реакцию (ЕА-РОМ, ЕАС-РОМ) в вариантах «нагрузочных проб» суспензии мононуклеаров (опыт 1), тималина (опыт 2), тестостерона (опыт 3), фибронектина (ФН) (опыт 4).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования динамики экспрессии моноцитами ЕА-рецепторов под влиянием тималина, тестостерона и ФН у исследуемых мужчин представлены на табл. 1.

Как видно из табл. 1 у больных как 1-й, так и 2-й групп содержание ЕА-РОМ при поступлении в стационар (опыт 1 (ЕА-РОМ)) снижено соответственно до $(33,7 \pm 1,7)$ и $(41,3 \pm 1,5)$ % ($p < 0,001$), а под влиянием преинкубации с тималином (опыт 2 (ЕА-РОМ)) возрастает только у больных 2-й группы — на 26,1 % ($p_1 < 0,05$). Этот факт свидетельствует о том, что тималин-опосредованное изменение экспрессии Fc-рецепторов моноцитами зависит и от исходной функциональной активности фагоцитов (содержание Fc-рецепторсодержащих моноцитов у больных 2-й группы в 1,7 раза ниже, чем у больных 1-й группы, и в 2,1 раза ниже, чем у здоровых лиц). В опытах 3 (ЕА-РОМ) и 4 (ЕА-РОМ) под влиянием тестостерона и ФН тималин-зависимое содержание ЕА-РОМ у больных 1-й группы существенно не меняется, а у больных 2-й группы — достоверно возрастает (в сравнении с опытом 1 (ЕА-РОМ)): соответственно, до $(34,0 \pm 1,7)$ и $(35,2 \pm 1,5)$ % ($p_2 < 0,001$). Таким образом, результаты наших исследований документируют, что у больных с тестостероновой недостаточностью половой стероид и ФН оказывают иммуномодулирующее действие, характеризующееся, по нашему мнению, повышением чувствительности моноцитов к действию лимфоцитарных (секретируемых под влиянием тималина) факторов.

Результаты влияния тималина, тестостерона (эстрадиола) и ФН на содержание ЕАС-РОМ у больных 1-й, 2-й групп представлены на табл. 2.

Как видно из табл. 2 у больных 1-й и 2-й групп содержание моноцитов, экспрессирующих рецепторы к C3-компоненту комплемента (ЕАС-РОМ), при поступлении в стационар (опыт 1 (ЕАС-РОМ)) снижено

Таблица 1. Влияние тималина, тестостерона и ФН на содержание ЕА-РОМ у больных 1-й и 2-й групп, %

Опыт	Контрольная группа (n=26)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=26)
1		$33,7 \pm 1,7$ $p < 0,001$	$19,9 \pm 1,6$ $p < 0,001$
2	$41,3 \pm 1,5$	$34,9 \pm 1,6$ $p < 0,01$; $p_1 > 0,5$	$25,1 \pm 1,7$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$
3		$36,0 \pm 1,5$ $p < 0,02$; $p_1 < 0,5$; $p_2 > 0,5$	$34,0 \pm 1,7$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
4		$35,7 \pm 1,6$ $p < 0,02$; $p_1 < 0,5$; $p_2 > 0,5$	$35,2 \pm 1,5$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$

Примечание. Здесь и в табл. 2 p — достоверность различий в сравнении с группой здоровых лиц (контрольная группа), p_1 — в сравнении с опытом 1 (ЕА-РОМ) в одной и той же группе, p_2 — в сравнении с опытом 2 (ЕА-РОМ) в одной и той же группе.

Таблица 2. Влияние тималина, тестостерона и ФН на содержание ЕАС-РОМ у больных 1-й и 2-й групп, %

Опыт	Контрольная группа (n=26)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=26)
1		23,2±1,3 p<0,001	17,9±1,8 p<0,001
2	31,4±1,5	27,7±1,2 p<0,1; p ₁ >0,02	23,3±1,9 p<0,001; p ₁ <0,05
3		25,0±1,4 p<0,01; p ₁ <0,5; p ₂ >0,2	21,7±1,6 p<0,01; p ₁ <0,2; p ₂ >0,5
4		29,1±1,2 p<0,5; p ₁ <0,001; p ₂ >0,5	26,3±1,5 p<0,02; p ₁ <0,001; p ₂ <0,5

соответственно до (23,2±1,3) и (17,9±1,8) % (p<0,001) при норме (31,4±1,5) %, а под влиянием преинкубации с тималином (опыт 2 (ЕАС-РОМ)) достоверно возрастает — соответственно, до (27,7±1,2) % (p₁<0,02) и (23,3±1,9) % (p₁<0,05). У больных обеих групп в эксперименте с тестостероном (опыт 3 (ЕАС-РОМ)) статистически значимого изменения исследованного показателя, в сравнении с опытом 2 (ЕАС-РОМ), не выявлено, но обнаружена способность полового стероида отменять иммуностимулирующее действие тималина: показатель недостоверно отличается от опыта 1 (ЕАС-РОМ). Результаты экспериментов в опыте 4 (ЕАС-РОМ) свидетельствуют, что преинкубация моноцитов с ФН не тормозит тималин-зависимую (по-видимому, реализуемую через лимфоциты) отмену модификации рецепторного (ЕАС-рецепторы) поля мононуклеарных фагоцитов.

Выводы

1. Таким образом, у больных с травмой глаза тималин-опосредованное изменение экспрессии Fc- и C3-рецепторов моноцитами зависит от исходной функциональной активности фагоцитов и уровня секреции эндогенных половых стероидов.

2. Течение посттравматического репаративного процесса у мужчин с повреждени-

ем глаза и тестостероновой недостаточностью характеризуется снижением функциональной активности фагоцитов: содержание Fc-рецепторсодержащих моноцитов у больных в 1,7 раз ниже, чем у больных с физиологическим уровнем тестостерона в плазме крови, что, по видимому, способствует затяжному течению посттравматических репаративных процессов.

3. У больных с проникающими ранениями глаз и с тестостероновой недостаточностью половой стероид (тестостерон) и фибронектин оказывают иммуномоделирующее действие, что характеризуется повышением чувствительности моноцитов к действию лимфоцитарных (секретируемых под влиянием тималина) факторов.

4. Таким образом, применение комбинированной фибронектинзаместительной терапии и тестостерона при лечении посттравматических репаративных процессов способствует увеличению функциональной активности фагоцитов, повышает чувствительность моноцитов к действию лимфоцитарных факторов, то есть оказывает иммуномоделирующее действие. Биологическая активность тестостерона и ФН в отношении функциональной активности моноцитарного звена клеточного иммунитета проявляется только при снижении эндогенного синтеза тестостерона у мужчин.

Список литературы

1. Кузнецова И.А. Современные проблемы глазного травматизма и некоторые аспекты медицинской реабилитации больных с тяжелой проникающей травмой глазного яблока в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 32 с.
2. Крыжановская Т.В. Інвалідність внаслідок патології органа зору у населення України 90–2002 роках. Офтальмол. журн. 2003; 3: 23–27.
3. Логай И.М., Красновид Т.А. Про стан надання в Україні невідкладної спеціалізованої допомоги при пошкодженнях ока. Офтальмол. журн. 2003; 2: 4–6.
4. Логай И.М., Петруня А.М., Воронников С.В. Иммунопатологические нарушения у больных с проникающими ранениями глаз. Офтальмол. журн. 1999; 4: 240–243.
5. Громыкина Н.Ю., Крымская Л.Г., Козлов В.А. Роль макрофагов в процессе формирования регуляторных связей между иммунной, нервной и эндокринной системами в ходе иммунного ответа. Успехи физиолог. наук. 1993; 113, 1: 59–79.
6. Иванова Н.В. Некоторые особенности патогенеза проникающих ранений глаз у мужчин с тестостероновой недостаточностью. Офтальмол. журн. 2003; 3: 48–52.
7. Иванова Н.В. Влияние тималина, тестостерона и фибронектина на пролиферативную активность эпителия конъюнктивы у больных мужского пола с травмой глаза. Укр. мед. альманах 2003. 4: 186–189.

8. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука, 1990. 224 с.
 9. Mochizuki M., Zigler S., Russell P., Gery I. Cytostatic and cytolytic activities of macrophages regulation by prostaglandins. Cell. Immunol. 1994; 83: 34–42.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ФІБРОНЕКТИНЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ГОРМОНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СФЕРИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ІМУННОГО ДИСБАЛАНСУ У ЧОЛОВІКІВ З ПОШКОДЖЕННЯМ ОКА ТА ТЕСТОСТЕРОНОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Н.В. Іванова

Перебіг пост травматичного репаративного процесу у хворих з пошкодженням ока та дисбалансом основних гормонів репродуктивної сфери, характеризується зниженням функціональної активності фагоцитів. Статевий стероїд (тестостерон) і фібронектин підвищують функціональну активність фагоцитів та чутливість моноцитів до дії лімфоцитарних (секретуємих під впливом тималіну) факторів. Таким чином, застосування комбінованої фібронектинзамісної терапії та гормонів репродуктивної сфери (тестостерону) виявляють імуномодельючу дію, допомагаючи більш сприятливому перебігу пост травматичного репаративного процесу.

Ключові слова: травма ока, чоловіки, тестостерон, фібронектин, імунна система, лікування.

EFFICACY OF USE OF COMPLEX FIBRONECTIN-DEPENDENT THERAPY AND HORMONES OF REPRODUCTIVE SYSTEM FOR CORRECTION OF IMMUNE DYSBALANCES IN MEN WITH EYE INJURY AND WITH TESTOSTERONE INSUFFICIENCY

N.V. Ivanova

The flow of posttraumatic reparative process in patients with eye injury and dysbalansis of main hormones of reproductive system is characterized by reduction of functional activity of phagocytes. Sexual steroid (testosterone) and febronectin increase functional activity of phagocytes and sensitivity of monocytes to action of lumphocytic (secretising under influence of thymalin) factors. Thus, use of complex fibronectin-dependent therapy and hormones of reproductive system (testosterone) render immunomodulating action, promoting more favorable flow of posttraumatic reparative process.

Key words: eye trauma, cornea, men, testosterone, fibronectin, immune system, treatment.

Поступила 02.03.04

ВИКОРИСТАННЯ АЛЬТАНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МІКРОЕКОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А

А.В. Бондаренко, Г.Л. Великоданов

*Харківський державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет*

У статті розглядаються питання корекції мікроекологічних порушень кишечника у хворих на вірусний гепатит А. Обговорюються недоліки препаратів пробіотиків. В якості препарату вибору пропонується фітопрепарат альтан, який містить комплекс речовин, отриманих із шишок вільхи клейкої та вільхи сірої, та має антиоксидантні, мембраностабілізуючі та антимікробні властивості.

Ключові слова: гепатит А, мікрофлора, альтан.

Програма лікування хворих на гепатит А (ГА) обмежується методами патогенетичної терапії. Відомо, що у хворих на ГА в порожнині кишечника створюються сприятливі умови для розвитку мікроекологічних порушень, активації умовно-патогенних мікроорганізмів у товстій кишці внаслідок порушень функціонального стану печінки, жовчовиділення, морфофункціональних розладів шлунку, підшлункової залози і кишківника, порушень секреторно-ферментативної діяльності шлунково-кишкового тракту.

Порушення мікрофлори кишечника у хворих на ГА, з одного боку, обмеженість медикаментозного лікування, з іншого, обґрунтовують доцільність корекції мікроекологічних порушень [1].

«Золотим стандартом» у терапії і профілактиці порушень мікробіоценозу є застосування препаратів, що регулюють нормальну мікрофлору кишечника — пробіотиків. Однак, незважаючи на досить широке використання пробіотиків, зокрема бактерійних препаратів, вони у загальному не

виправдали покладених на них надій через ряд суттєвих недоліків, що обмежують їх ефективність: специфічно обмежена антагоністична активність штамів, які використовуються у виробництві; вузький спектр дисбіотичної корекції препаратів; залежність від кількості життєздатних мікробних клітин, що містяться в препараті; нестандартність відносної частки мікроорганізмів препарату в міжмікробних взаємодіях; поліфакторність впливу екзо- і ендогенних чинників на долю різних співчленів пробіотика; залежність ефекту від адгезивної спроможності мікроорганізмів.

Але, в першу чергу, недоліки обумовлені принциповими обмеженнями, зв'язаними зі швидкою елімінацією штамів, що вводяться в агресивне середовище. Бактеріологічний ефект, що іноді спостерігається, по суті науково не обґрунтований і статистично недостовірний. Штами бакпрепаратів здатні фіксуватися лише на суворо визначених рецепторах слизових, конкуруючи у боротьбі за сайти адгезії [2]. В даний час не відомий жоден мікроорганізм або комбінація мікроорганізмів включених до складу пробіотичного препарату, що мали б таку ж широку специфічність та багатofункціональність, що і звичайна нормальна мікрофлора, і могли б перешкоджати колонізації патогенів [3].

У деяких препаратах, виготовлених на основі лактобацил, міститься лактоза, і тому їхнє введення може призвести до ще більшого порушення абсорбції. Крім того, препарати на основі лактобацил і біфідобактерій протипоказані при інтолерантності лактози, тому що можуть викликати надмірний ріст грам-позитивних бактерій, що призведе до збільшення метаболічного D-лактат-ацидозу в результаті вуглеводного обміну бактерій [4].

Можливий перенос плазмід резистентності від бактерій пробіотиків до патогенної й умовно-патогенної флори. Був продемонстрований перенос плазмід з *Lactobacillus reuteri* на *Streptococcus faecium*, а також з *S. faecium* на *S. faecalis* [3]. Збільшення кількості резистентних до ванкоміцину ентерококів може бути викликано пероральним використанням бактеріальних препаратів. Були опубліковані випадки виникнення епідемій, викликаних мультирезистентними *S. faecium*, що має здатність передавати стійкість до ванкоміцину іншим грам-позитивним мультирезистентним бактеріям [5]. Доведено передачу плазмід резистентності до тетрацикліну від *Bacillus cereus* до *Bacillus subtilis*, а також перенос резистентності між *Clostridium difficile* і

B. subtilis в обох напрямках, при цьому плазмідна ДНК виявлена не була [6].

Відзначалися поодинокі випадки виникнення ендокардиту, менінгіту, пневмонії і сепсису при введенні лактобацил [7, 8]. Описані випадки виникнення бактеріємії в результаті введення *B. subtilis* у звичайних дозуваннях [9].

Вважається, що загальний вплив на мікрофлору з метою створення несприятливих умов для умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів і сприятливих для домінування нормофлори є більш науково виправданим у зв'язку з неточністю отриманих даних про стан кишкового біоценозу. Тому метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на ГА та профілактика формування хронічної патології з боку кишково-шлункового тракту, за рахунок призначення вітчизняного фітопрепарату — альтан.

Матеріал і методи. Обстежено 30 хворих на жовтяничну форму ГА віком від 17 до 45 років. Діагноз ГА був поставлений на підставі клініко-епідеміологічних даних, результатів біохімічного та серологічного (ІФА) обстеження у випадку виявлення IgM до вірусу ГА. Для виключення мікст-гепатитів, паралельно проводили тестування сироватки крові на наявність маркерів гепатитів В та С. По випадковій ознаці хворі були поділені на дві групи. Перша група (контрольна) приймала базисну терапію, яка включала дієту (стіл № 5), режим (напівліжковий), проведення детоксикації при наявності вираженого інтоксикаційного синдрому та проведення замісної терапії (полівітамінні комплекси, рибоксин), а друга група приймала додатково альтан внутрішньо за 15–20 хв до їжі по 1 таблетці (0,01 г) 3 рази на добу, курсом 1–2 місяці в залежності від тяжкості захворювання. Альтан — новий вітчизняний рослинний препарат, який містить комплекс речовин, отриманих із шишок вільхи клейкої та вільхи сірої, має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протизапальні та антимікробні властивості, не впливає на секреторну функцію шлунку. По часу госпіталізації, тяжкості хвороби, віковому, статевому складу обидві групи були рівноцінні.

Популяційний рівень мікрофлори в порожнині товстої кишки вивчався бактеріологічним методом [10]. Обстеження проводилось двічі при надходженні до стаціонару та через 10 днів після початку проведення терапії. Популяційний рівень мікрофлори виражали в десяткових логарифмах колонієутворюючих одиниць в 1 г випорожнень

(lg КУО/г). Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів мікробіологічного дослідження фекалій, проведеного у хворих на ГА в період зростання жовтяниці, виявив кількісні та якісні порушення стану мікрофлори товстої кишки до початку терапії у всіх хворих.

При вивченні токсичності препарату альтан будь-які побічні явища в хворих виявлені не були. Протипоказання до призначення альтана також не були визначені.

При вивченні стану мікробіоценозу товстої кишки в хворих, яким призначали альтан, встановлена відсутність негативного впливу препарату на симбіотическую флору. Відзначалася тенденція до відновлення нормальної мікрофлори товстої кишки. Порушення кишкового мікробіоценозу після проведеного курсу терапії альтаном відзначено тільки в 13,3 % випадків. У той час як у групі хворих, яка отримувала базисну терапію мікроекологічні порушення зберігалися в 40 % хворих.

В таблиці представлені дані, які свідчать про те, що при застосуванні альтану спостерігалась виразна тенденція до відновлення мікрофлори кишечника, у порівнянні з контрольною групою хворих, яка

стовірно більш високі показники біфідо- та лактофлори, які суттєво відрізняються від контрольної групи. Нормалізація лакто- та біфідофлори досягається за рахунок того, що альтан має антагоністичну дію по відношенню до патогенних та умовно-патогенних бактерій, що приводить до підвищення колонізаційної переваги лакто- та біфідофлори в біоценозі кишечника, а також за рахунок антиоксидантних, мембраностабілізуючих та протизапальних властивостей препарату. Ця тенденція спостерігається при вивченні складу кокової та іншої флори. Кількісна та складова структура ешерихій значно відрізняється при застосуванні альтану від базисної терапії. Однак у частини пацієнтів, яким був призначений альтан, продовжували виділятися, хоча в значно менших кількостях, гриби роду *Candida*.

Отримані результати свідчать про можливість використання альтану в комплексному лікуванні хворих на ГА, з метою корекції порушень мікрофлори кишечника та профілактиці виникнення бактеріальних ускладнень та формування хронічних інфекційних процесів в шлунково-кишковому тракті та гепатобіліарній системі.

Висновки

1. В усіх хворих на ГА формуються порушення як кількісного, так і якісного

Клінічні дані та показники бактеріологічного стану біоценозу кишечника

Показники бактеріологічного дослідження мікрофлори товстої кишки (в lgКУО/г)	Група: альтан (n=15)	Група: базисна терапія (n=15)	p
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10,4±0,9	8,0±0,5	<0,05
<i>Lactobacterium</i> spp.	8,9±0,5	6,9±0,5	<0,05
<i>Esherichia coli</i> lac+	7,7±0,2	7,5±0,3	>0,05
<i>Esherichia coli</i> lac-	2,1±0,8	4,8±0,3	<0,05
<i>Esherichia coli</i> lac±	5,2±0,3	5,8±0,3	>0,05
<i>Candida albicans</i>	2,3±0,4	4,4±0,2	<0,05
<i>Staphylococcus</i> spp.	2,1±0,5	4,2±0,2	<0,05
<i>Streptococcus</i> spp.	5,8±0,3	6,3±0,3	>0,05
Умовно-патогенні мікроорганізми родини <i>Enterobacteriaceae</i>	1,9±0,8	3,9±0,6	<0,05

виражалась у підвищенні кількісного рівня аутохтонної флори та елімінації умовно-патогенних мікроорганізмів. При оцінці стану мікробіоценозу товстого кишечника у хворих, які отримували альтан, не відзначено негативного впливу препарату на аутохтонну флору. У хворих, які отримували запропоновану терапію спостерігалися до-

складу мікрофлори товстої кишки, що може привести у частини хворих к формуванню хронічної патології з боку шлунково-кишкового тракту.

2. Використання в комплексної терапії хворих на ГА препарату — альтан дозволяє провести корекцію мікробіологічних порушень кишечника.

Список літератури

1. *Наумова О.В., Белова Е.Е., Хабазова Г.И.* Микрофлора кишечника и желчи у больных с воспалительными заболеваниями гепатобилиарной системы. Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция: Респ. сб. науч. тр. Горький, 1988: 36–45.
2. *Смирнов В.В.* Антибиотики и/или пробиотики: размышления и факты. Лікування та діагностика 1998; 2: 8–10.
3. *Вандерплас И.* Использование пробиотиков в клинической практике: миф и реальность. Брюссельский университет, Бельгия. 1997. 21 с.
4. *Mason P.D.* Metabolic acidosis due to D-lactate. *British Med. J.* 1986; 292: 1105–1106.
5. *Edmond M.B., Ober J.F., Weiblum D.L. et al.* Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium bacteraemia: Risk factors for infection. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 20: 1126–1133.
6. *Bernhard K., Scheremph H., Goebel W.* Bacteriosin and Antibiotic Resistance Plasmids in *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis*. *J. Bacteriology* 1978; 133: 897–903.
7. *Sussman J.I., Baron E.J., Goldberg S.M. et al.* Clinical Manifestations and Therapy of *Lactobacillus Endocarditis*: Report of a case and Review of the Literature. *Reviews of Infectious Diseases* 1986; 8: 771–776.
8. *Rahman M.* Chest infection caused by *Lactobacillus casei* ss rhamnosus. *British Med. J.* 1982; 284: 471–472.
9. *Richard V., Van der Auwera P., Snoeck R. et al.* Nosocomial Bacteremia Caused by *Bacillus* Species. *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* 1988; 7: 783–785.
10. *Грачева Н.М., Гончарова Г.И., Аваков А.А.* Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации. М., 1986. 23 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛЬТАНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А

А.В. Бондаренко, Г.Л. Великоданов

В статье рассматриваются вопросы коррекции микроэкологических нарушений кишечника у больных вирусным гепатитом А. Обсуждаются недостатки препаратов пробиотиков. В качестве препарата выбора предлагается препарат альтан, содержащий в своем составе комплекс веществ, полученный из соплодий ольхи клейкой и ольхи серой, обладающий антиоксидантным, мембраностабилизирующим и антимикробным действием.

Ключевые слова: гепатит А, микрофлора, альтан.

ALTANUM USING FOR MICROECOLOGICAL CORRECTIONS OF INTESTINE AT PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS A

A.V. Bondarenko, G.L. Velikodanov

Subject of intestinal microecological disturbances correction in hepatitis A patients were presented. Deficiency of probiotic preparations were discussed. Altanum — new phytopreparation, which contains complex of substances from *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn and *Alnus incana* (L.) Moench cones and have antioxidative, membranestabilising, antiinflammatory and antimicrobial activity.

Key words: hepatitis A, microflora, altanum.

Поступила 02.09.04

НОВЫЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ФЕНОЛЬНОЙ ГИДРОФИЛЬНОЙ СУБСТАНЦИИ ПРОПОЛИСА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.А. Радченко, Л.А. Панченко, Н.В. Павленко,
И.В. Короваева, В.В. Казмирчук*

*Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины, г. Харьков*

**Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены антимикробные свойства новых фармакотерапевтических препаратов, созданных на основе фенольной гидрофильной фракции прополиса и показана перспективность их использования для комплексного лечения инфекционных больных.

Ключевые слова: фенольный гидрофильный препарат прополиса, антимикробная активность, «Прополтин», «Пропомедин».

Наряду с традиционными фармакотерапевтическими препаратами в лечении многих инфекционных заболеваний все большее значение приобретают лечебные и профилактические препараты из продуктов пчеловодства, особенно прополиса [1–5].

Прополис (от греч. «Propolis» — клей, бальзам) является продуктом жизнедеятельности пчел. Представляет собой естественную совокупность биологически активных соединений растительного и животного происхождения [3]. Химический состав прополиса-сырца представлен, главным образом, флавоноидами (флавоны и флавонолы), оксикумаринами, фенолкарбоновыми кислотами, смолобальзамическими веществами, воском и в незначительном количестве другими веществами.

Многочисленными исследованиями установлено, что биологическая активность прополиса связана именно с фенольными соединениями.

Еще в начале 80-х годов прошлого столетия А.И. Тихонов показал, что количество фенольных соединений в прополисе составляет не менее 25–30%. В результате разработанных им оригинальных методов экстрагирования фенольных соединений были получены две биологически активные фракции: фенольный гидрофильный препарат прополиса (ФГПП) и фенольная гидрофильная фракция прополиса. Качественный фенольный состав гидрофильной фракции представлен кислотами (в основном кофейной, п-кумариновой и феруловой), а также кумаринами. Гидрофобная фракция содержит флавоны и флавонолы [1, 3, 6].

Под руководством академика А.И. Тихонова на кафедре аптечной технологии лекарств Национального фармацевтического университета создана научная школа исследователей, которые на протяжении многих лет всесторонне занимаются теоретическими разработками и экспериментальными исследованиями химических, физико-химических, фармакологических и биофармацевтических свойств прополиса. Многие из созданных на основе прополиса и его фракций лекарственных препаратов уже прошли доклинические и клинические испытания и, несомненно, найдут широкое применение в различных областях медицины.

В настоящей статье представлены результаты исследований по изучению антимикробной активности ФГПП и некоторых лекарственных препаратов на его основе, которые были проведены с целью определения перспективности их использования для лечения инфекционных заболеваний.

Материалы и методы. Материалом для исследования служил ФГПП (ФС 42У-34/42-112-96) и препараты, приготовленные на его основе (Прополтин в таблетках, Прополтин-Д в гранулах, Прополтин — ректальные суппозитории, Пропомедин — сироп). ФГПП и препараты были предоставлены для микробиологического исследования сотрудниками кафедры аптечной технологии лекарств Национального фармацевтического университета, которые разработали состав и технику изготовления данных препаратов [7–10].

Антибактериальная активность ФГПП (0,5% раствор) и препаратов на его основе была изучена с помощью метода диффузии

в агаре путем определения диаметра зон ингибирования роста микроорганизмов. В качестве тест-культур использовали эталонные штаммы, полученные из ГИСК им. Л.А. Тарасевича. При этом были использованы следующие тест-микробы: *St. aureus* ATCC 25923, *Str. pneumoniae* 4/49, *Str. pyogenes*, *B.subtillis* ATCC 7241, *E.coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa*.

Антивирусная активность 0,5%-ного раствора ФГПП была изучена в отношении энтеропатогенного штамма коронавируса Харьков/343/86 [11]. Исследования проводили согласно «Методическим указаниям по изучению антивирусных свойств синтетических и природных соединений» [12].

В предварительных исследованиях была показана безвредность 0,5%-ного раствора ФГПП и лекарственных препаратов на его основе, о чем свидетельствовало отсутствие цитотоксического эффекта на перевиваемой культуре клеток трахеи и почки эмбриона теленка.

Результаты и их обсуждение. Изучению антимикробной активности подлежали ФГПП и созданные на его основе лекарственные препараты «Прополтин» (таблетки), «Прополтин-Д» (гранулы), «Прополтин» (ректальные суппозитории), «Пропомедин» (сироп). Различные формы указанных лекарственных препаратов и область их применения показаны на схеме.

Состав лекарственных препаратов с основным действующим компонентом ФГПП и вспомогательными веществами, входя-

щими в состав различных лекарственных препаратов, представлены в табл. 1.

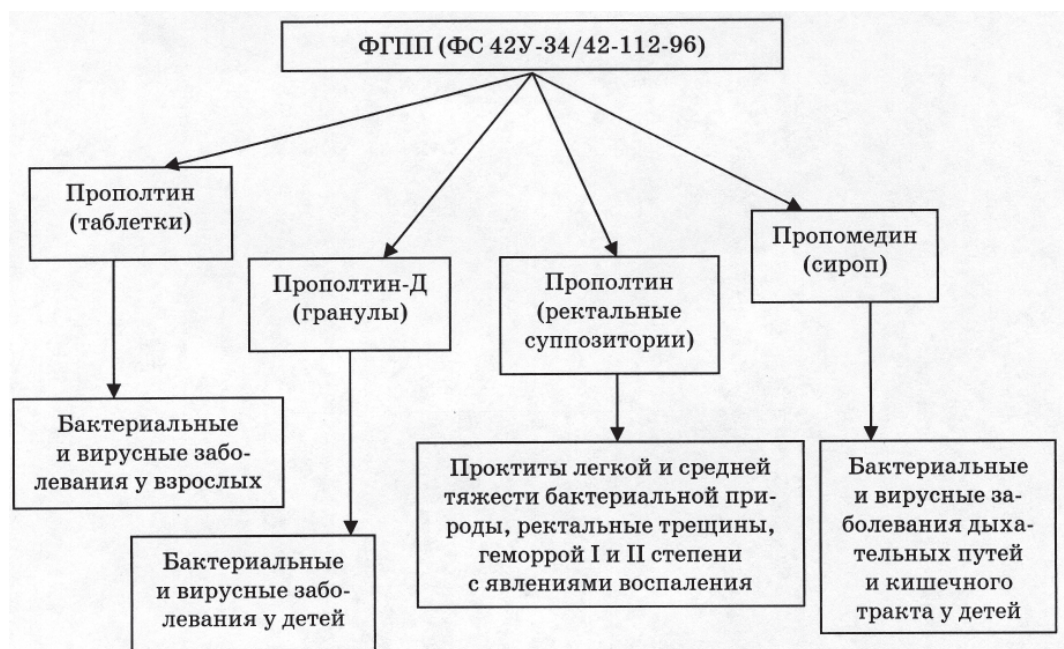
При разработке данных препаратов был определен оптимальный состав ингредиентов, рациональная технология производства, стабильность в процессе хранения, биологическая активность и безвредность для организма. На препарат «Прополтин» получен патент Украины на изобретение [13].

Результаты исследований по изучению антибактериальной активности ФГПП (0,5% раствор) в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микробов показаны в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, наибольшую активность 0,5%-ного раствора ФГПП наблюдали в отношении *Str. pneumoniae* 4/49, *St. aureus* ATCC 25923, *Str. pyogenes* и в несколько меньшей степени *E.coli* ATCC 25922 и *B.subtillis* ATCC 7241.

Антивирусная активность ФГПП, а также препаратов «Прополтин» (таблетки) и «Прополтин-Д» (гранулы), изученная нами путем определения степени торможения гемагглютининов коронавируса Харьков/343/86, представлена в табл. 3.

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, под влиянием исследуемых препаратов наблюдали снижение титров гемагглютининов коронавируса в 4–8 раз. Вспомогательные вещества, входящие в состав таблеток и гранул, не влияли на результаты исследований, что свидетельствовало о возможности использования их в составе разработанных лекарственных средств.



Различные формы лекарственных препаратов на основе ФГПП и область их применения

Таблица 1. Состав лекарственных препаратов «Прополтин» и «Пропомедин» на основе ФГПП (ФС 42У-34/42-112-96)

Название препаратов	Содержание ФГПП в препаратах	Дополнительные ингредиенты	
		название	кол-во
Прополтин (таблетки)	0,05	Сахар-песок	0,050
		Крахмал картофельный	0,024
		Кальция стеарат	0,001
Прополтин-Д (гранулы для детей)	0,02	Сахар	0,8
		Аскорбиновая кислота	0,005
		Лимонная кислота	0,005
Пропомедин (сироп для детей)	0,5	Мед натуральный	20
		Сахар	44
		Вода очищенная	до 100
Прополтин (ректальные суппозитории)	0,1	Эмульгатор №1 (ВФС 42-2121-92)	0,125
		Твердый жир, тип А (ФС 42-1117-86)	до 2,5

Примечание. Твердые вещества указаны в граммах, жидкие вещества указаны в мл.

Таблица 2. Антибактериальная активность ФГПП (0,5% раствор) в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов

Тест-культура микроорганизмов	Диаметр зон ингибирования микроорганизмов под воздействием ФГПП, мм
St. aureus ATCC 25923	26,0±0,42
Str. pneumoniae 4/49	30,4±0,52
Str. pyogenes	22,0±0,40
B. subtilis ATCC 7241	18,4±0,52
E. coli ATCC 25922	19,0±0,38
Ps. aeruginosa	13,0±0,30

Примечание. Контроль тест-культур микроорганизмов во всех случаях равен нулю.

Таблица 3. Антибактериальная активность ФГПП и препаратов «Прополтин» и «Прополтин-Д» в отношении энтеральных серотипов коронавируса

Название препарата	Титр гемагглютининов коронавируса до и после воздействия на него препаратов	
	до	после
ФГПП	1:128	1:32–1:16
Прополтин (таблетки)	1:128	1:32–1:16
Прополтин-Д (гранулы)	1:128	1:32–1:16
Контроль коронавируса	1:128	1:128
Контроль эритроцитов	0*	0*

Примечание. 0* — отсутствие гемагглютинации.

На опытном заводе Государственного научного центра лекарственных средств была изготовлена согласно требованиям ВФС на «Прополтин» (таблетки) партия препарата «Прополтин» (Протокол №1 от 30.01.97 решения Фармкомитета Украины). Постановлением ФК МЗ Украины (Протокол № 2 от 26.02.98 г.) было разрешено проведение первой фазы клинических испытаний препарата у взрослых больных (20 чел.), страдающих острой кишечной инфекцией. При лабораторном исследовании в пробах кишечного содержимого был обнаружен коронавирус, у некоторых больных была установлена ассоциация коронавируса и бактерий.

Контрольная группа больных состояла из 20 человек, равноценных по полу, возрасту и характеру клинических проявлений заболевания. Они получали только симптоматическое лечение.

Проведенные испытания препарата «Прополтин» (таблетки) показали, что назначение больным ОКИ рекомендованных доз препарата в комплексной терапии, способствовало более быстрой регрессии клинических симптомов заболевания на фоне больных, получавших только симптоматическое лечение. Это вело к сокращению сроков пребывания больных в стационаре. Побочных явлений при приеме таблеток «Прополтин» ни у одного из наблюдаемых пациентов отмечено не было. Все эти данные являются обнадеживающими и свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований изучаемого препарата. Для окончательного заключения об эффективности нового отечественного препарата «Прополтин» требуется проведение бо-

лее широких испытаний с учетом динамики клинико-лабораторных данных.

Другие новые лекарственные препараты на основе ФГПП также как и «Прополтин» необходимо подвергнуть более глубокому изучению для формирования объективной оценки их эффективности при лечении инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной природы. Данная работа является перспективной прежде всего потому, что препараты на основе прополиса имеют целый ряд преимуществ по сравнению с традиционными фармакотерапевтическими средствами химического синтеза. К числу таких преимуществ относятся природное происхождение, безвредность для организма, ограниченный перечень противопоказаний, отсутствие привыкания при длительном употреблении и др. Именно этим объясняется возрастающий с каждым годом интерес к средствам апитерапии, которая со второй половины 20-го столетия из сферы народной медицины перешла на научную основу и успешно развивается в настоящее время.

Выводы

1. Охарактеризованы и изучены антимикробные свойства новых фармакотерапевтических препаратов «Прополтин» (таб-

летки, гранулы, ректальные суппозитории), и «Пропомедин» (сироп), в которых основным действующим компонентом является фенольно-гидрофильный препарат прополиса (ФГПП).

2. Установлена антибактериальная активность ФГПП и препаратов на его основе в отношении ряда микроорганизмов (*Str. pneumoniae*, *St. aureus*, *Str. pyogenes*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa* и др.).

3. Выявлена способность ФГПП и препаратов на его основе снижать гемагглютинирующий титр энтеральных штаммов коронавируса в 4–8 раз, что подтверждает перспективность использования препаратов в лечении больных при моно- и mixed-заболеваниях (бактериально-вирусных) желудочно-кишечного тракта.

4. При проведении первой фазы клинических испытаний препарата «Прополтин» (таблетки) в комплексной терапии больных ОКИ установлена более быстрая регрессия клинических симптомов заболевания у принимавших препарат больных по сравнению с больными, лечившимися только симптомами средствами. Необходимо объективная оценка эффективности других новых препаратов на основе ФГПП для лечения разнообразной патологии микробного генеза.

Список литературы

1. Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. Харьков, 1983. 50 с.
2. Тихонов О.І. Лікарські форми прополісу. Фармацевтич. журн. 1987; 5: 31–35.
3. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса; Под ред. А.И. Тихонова. Харьков: Основа, 1998. 384 с.
4. Омаров Ш.М. Прополис — ценное лекарственное средство. Махачкала: Дагкнигоиздат, 1990. 144 с.
5. Ярних Т.Г. Создание составов, разработка технологии лекарственных препаратов прополиса: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. Харьков, 1992. 23 с.
6. Патент 484871 Российская Федерация. МКЛ А 61 К 17/00. Способ получения биологически активных полифенольных соединений из прополиса. А.И. Тихонов (СССР) 2010178/28-13. Заявлено 27.03.74; Опубликовано 25.09.75, бюл. 35. Приоритет 27.03.74.
7. Тихонова С.О. Розробка складу та технології гранул для лікування коронавірусних кишкових інфекцій: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Харьков, 1995. 23 с.
8. Яковенко Л.І. Розробка складу та технології таблеток з фенольним гідрофільним препаратом прополісу: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Харьков, 1996. 24 с.
9. Ткачук І.О. Розробка складу та технології сиропу із продуктами бджільництва для вживання у дитячій практиці: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Харьков, 1997. 24 с.
10. Яковенко В.К. Розробка складу та технології супозиторіїв з фенольним гідрофільним препаратом прополісу: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Харьков, 1997. 24 с.
11. Авторское свидетельство № 1545616. Штамм коронавируса для диагностики коронавирусных кишечных инфекций. Л.А. Панченко, С.И. Вовк, В.И. Стеценко и др. Заявлено 23.05.88; Зарегистрировано 22.10.89 г.
12. Методические указания по изучению антивирусных свойств синтетических и природных соединений. Минск, 1986. 18 с.
13. Патент на винахід UA 28428A A61K35/78 Лікарський засіб, що має антивірусну та антимикробну активність. О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.О. Ткачук і ін. Заявлено 29.12.99; Опубликовано 16.10.2000, бюл. 5–11.
14. Апітерапія: погляд у майбутнє: Матеріали II з'їзду апітерпевтів України. Харьков: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2002. 424 с.

НОВІ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ ФЕНОЛЬНОЇ ГІДРОФІЛЬНОЇ СУБСТАНЦІЇ ПРОПОЛІСУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

О.А. Радченко, Л.О. Панченко, Н.В. Павленко, І.В. Короваєва, В.В. Казмирчук

Вивчені антимікробні властивості нових фармакоtherapeutic препаратів, які створені на основі фенольної гідрофільної фракції прополісу та показана перспективність їх використання для комплексного лікування інфекційних хвороб.

Ключові слова: фенольний гідрофільний препарат прополісу, антимікробні активність, «Прополтин», «Пропомедин».

THE NEW PHARMACOTHERAPEUTIC PREPARATIONS ON THE BASE OF PHENOLIC HYDROPHILIC SUBSTANCE OF PROPOLIS AND THEIR USE IN THE THERAPY OF INFECTION DISEASE

O.A. Radchenko, L.O. Panchenko, N.V. Pavlenko, I.V. Korovaeva, V.V. Kazmirchuk

The antimicrobial properties of new pharmacotherapeutic preparations on the base of phenolic hydrophilic substance of propolis has been studied. The perspective of usage of these preparations in complex treatment of infection disease has been showed.

Key words: Phenolic hydrophilic drug of propolis, antimicrobial activity, «Propoltin», «Propomedin».

Поступила 23.06.04

ДИСБАКТЕРИОЗЫ КАК ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.А. Броше

Харьковский государственный медицинский университет

Исследовано состояние микробиоценоза кишечника и репродуктивной системы женщин, больных псориазом. Показано, что нарушения микробиоценоза пищеварительной и репродуктивной систем являются специфическим фактором риска развития псориазической болезни, предложены пути их коррекции.

Ключевые слова: дисбактериоз, псориаз.

Псориаз является одной из самых актуальных проблем дерматологии. Согласно клинко-статистическим данным, им страдает до 4 % населения планеты, вне зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [1]. Согласно данным литературы, частота заболеваемости данной патологией составляет 57,6–60,4 на 100 000 населения [2], причем этот показатель увеличивается с возрастом. Несмотря на широкую распространенность псориаза, до сих пор не сложилось однозначных представлений о его патогенезе. Большое значение в литературе уделяется роли наследственности, инфекционно-аллергическим факторам, иммунным нарушениям в патогенезе псориаза [3, 4], также не раскрывающим в полной мере особенностей механизма этого заболевания [5].

В последнее время все большее внимание уделяется состоянию микробиоценоза и процессам эндогенной интоксикации, при самых различных заболеваниях и патологических состояниях, как местного, так и общего характера, что особенно важно в условиях формирования хронических дерматозов.

Так еще в 1907 году, лауреат Нобелевской премии Илья Ильич Мечников писал: «Многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье». Он предположил и доказал, что кожа и слизистые человека покрыты в виде перчатки биопленкой, состоящей из сотен видов микробов.

В этом аспекте, роль семьи микробиологической среды в формировании фенотипа здоровья и болезни человека несомненны.

Таким образом, человека можно рассматривать как носителя многих, еще недостаточно изученных микробиологических систем — микробиоценозов (кожи, кишечника, дыхательной, репродуктивной системы и др.). В процессе филогенетического развития человека сформировалась микробиологическая система, характеризующаяся наличием сложного динамического равновесия между физическим статусом макроорганизма и микробными ассоциациями заселяющие его внешние поверхности и органы, сообщающиеся с внешней средой. Согласно современным представле-

ниям, микроэкологическая система желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы и др. рассматривается с позиций эндоэкологии, тогда как микроорганизмы внешней среды формируют экзоэкологическую систему — биологическую среду обитания человека. Центром микроэкологической системы человека является микробиоциноз кишечника, который определяет, микробиоциноз репродуктивной и других систем организма человека. Основу микробиоциноза кишечника составляют индигенные бактерии, видовой состав которых у человека генетически детерминирован и включает анаэробные неспорообразующие бактерии родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [6].

Известно, что до рождения ребенка его желудочно-кишечный тракт не заселен бактериями. В момент рождения происходит быстрая колонизация организма ребенка бактериями, входящими в состав интестинальной и, в первую очередь, вагинальной флоры матери. В результате образуется сложное сообщество микроорганизмов, состоящее из бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий, клостридий и грамположительных кокков. После этого состав микрофлоры подвергается изменениям в результате действия многих факторов, важнейшим из которых является питание ребенка.

Так у детей, находящихся на грудном вскармливании, основным компонентом кишечной микрофлоры являются бифидобактерии. Бифидодоминантная микрофлора выполняет защитные функции и способствует становлению механизмов иммунного ответа ребенка.

Кроме того, доказано, что бифидогенными веществами являются олигосахариды грудного молока, которые представляют собой вторую по количеству углеводную фракцию молока после лактозы [7–9]. Олигосахариды грудного молока не расщепляются ферментами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и достигают толстого кишечника в неизменном виде. Там они выполняют функции пробиотиков, т. е. являются субстратом для роста бифидобактерий [10, 11].

Типичный бифидодоминантный состав кишечной микрофлоры детей, находящихся на естественном вскармливании, связан с рядом положительных эффектов, основным из которых является повышенная резистентность организма ребенка к кишечным инфекциям [12, 13]. С этим эффектом может быть связано несколько свойств бифидобактерий. Во-первых, бифидобактерии способны секретировать вещества, ингибирующие рост патогенных микроорганиз-

мов. Во-вторых, бифидобактерии создают кислую среду в толстом кишечнике путем продукции ацетата и молочной кислоты. Последние, также выполняют функцию модуляции механизмов иммунного ответа ребенка [13, 14]. Исследования с применением пробиотиков показали, что в результате применения смесей для искусственного вскармливания с добавлением бифидобактерий повышается резистентность детей к инфекционным заболеваниям [15]. Проведенные исследования показали, что у детей с атопическими кожными заболеваниями (в возрасте 12 месяцев), преобладающими микроорганизмами в составе кишечной микрофлоры являются клостридии, а количество бифидобактерий у таких детей значительно ниже, чем у их сверстников, не страдающих дерматозами [16]. Эти результаты показывают, что существует связь между составом кишечной микрофлоры, зрелостью иммунного ответа и развитием кожных заболеваний.

Микроэкологическая система человека, центром которого является микробиоциноз кишечника, является ведущим метаболическим звеном процесса редуцирования компонентов пищи до форм, которые могут всасываться в кишечнике и усваиваться организмом.

Нарушение количественных и качественных показателей микробиоциноза ведет к изменению метаболизма пищеварительных субстратов растительного, животного и микробного происхождения, что обуславливает формирование многих патофизиологических состояний и, имеет широкий полиморфизм клинических проявлений.

Поэтому, даже, на первый взгляд, незначительные сдвиги в микробиоценозе способны вызвать тяжелые, трудно корректируемые в дальнейшем нарушения гомеостаза организма.

Так, например, в результате деятельности отдельных бактерий образуются токсические вещества — продукты распада протеинов. В то время как при участии в ферментации некоторых облигатных микроорганизмов, синтезируются продукты, положительно влияющие на метаболизм — такие как молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты [14].

Короткоцепочечные жирные кислоты выполняют трофическую функцию и используются клетками слизистой оболочки кишечника, как дополнительный источник энергии. Таким образом, улучшается функционирование защитного барьера слизистой оболочки кишечника [13]. Более того,

определенные углеводы способны селективно стимулировать рост полезных для здоровья человека бактерий в толстом кишечнике [14].

Исследования свидетельствуют, что в условиях формирования дисбиотического состояния замыкается патогенетический порочный круг, разорвать который необходимо, как для успешного лечения основного заболевания, так и ликвидации его последствий. Учитывая выше сказанное, целью работы являлось изучение показателей микробиоценоза у лиц страдающих генерализованной формой псориаза.

Результаты и их обсуждение. Под нашим наблюдением находилось 38 женщин с генерализованной формой псориаза. Из анамнестических данных было установлено, что у всех больных имели место хронические болезни органов пищеварения, спровоцированные различными дисбиотическими состояниями.

Все пациентки, в детстве, находились на искусственном, либо смешанном вскармливании, что было установлено при общении с их родителями. У 9 из них, диагноз дисбактериоз кишечника был поставлен еще в период новорожденности, по поводу чего они, неоднократно, проходили лечение и наблюдались у педиатра.

Со становлением репродуктивной функции, обследуемые имели хронические, часто рецидивирующие неспецифические заболевания репродуктивной системы. Больные предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей белого или серого цвета, часто с неприятным запахом, усиливающиеся во время менструации. Эти симптомы существовали у них годами, часто рецидивировали, после коротких промежутков ремиссии. У 28 из них, был диагностирован дисбактериоз влагалища (рис. 1).

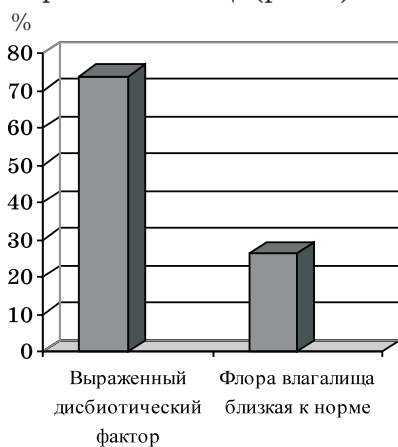


Рис. 1. Наличие дисбиотического фактора репродуктивной системы у женщин больных псориазом

Диагноз дисбактериоз влагалища ставился нами на основании гинекологического обследования, при котором осуществлялся забор материала для бактериологического исследования, а так же на основании обнаружения следующих клинических признаков: обильные выделения с неприятным запахом, прилипающие к стенкам влагалища; появление запаха «гнилой рыбы» при проведении аминного теста с вагинальными выделениями; повышение значений pH вагинального секрета выше — 4,5.

При микроскопическом исследовании отделяемого, взятого из заднего свода влагалища, в нативном препарате, приготовленном по типу «раздавленная капля», и в мазке, окрашенной по методу Грама, определялись подвижные вибрионы; наличие вагинальных эпителиоцитов; наличие «ключевых клеток» — вагинальных эпителиоцитов с адгезированными на них грамвариабельными палочками и/или коккобациллами (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., грамотрицательными облигатно анаэробными бактериями); снижение или полное отсутствие лактобактерий; наличие грамвариабельных и/или грамотрицательных палочек и/или коккобацилл (*G. vaginalis*, *Bacteroides* spp.), *Fusobacterium* spp., а также изогнутых (вибрионоподобных) грамвариабельных палочек (*Mobiluncus* spp.). Подтверждением диагноза являлась оценка количественного и качественного состава микрофлоры вагинального тракта пациентки, полученная в результате бактериологического обследования выделений из влагалища.

Анализ обследований обнаружил, что у 28 женщин было диагностировано резкое снижение уровня молочнокислой микрофлоры, включающей в себя H_2O_2 -продуцирующие лактобактерии, вплоть до их полного исчезновения. У 10 женщин, определялась колонизация влагалища бактериями вида *Gardnerella vaginalis*.

Персистируя во влагалище, гарднереллы в большинстве случаев находились в ассоциации с анаэробными бактериями, относящимися к родам *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, а также с бактериями вида *Mycoplasma hominis*, реже *Ureaplasma urealyticum*. Такая межмикробная ассоциация поддерживалась, на наш взгляд, специфическими катаболитами, которые вырабатываются, с одной стороны, гарднереллами, а с другой — облигатно анаэробными бактериями.

Из общего числа обследуемых женщин со сниженным уровнем молочнокислой

микрофлоры у 12 были выделены *V. bivies*, *V. disiens*, *V. melaninigenicus*.

В большинстве влагалищных выделений диагностировались микроаэрофилы (*G. vaginalis*, *M. hominis*, *U. urealiticum*) и факультативно-анаэробные микроорганизмы (*S. agalactiae*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*).

Анаэробные бактерии, ответственные за выработку первичных аминов (кадаверин, путресцин и другие), высевались практически во всех пассажах. Следует отметить, что у 19 женщин (67,9%), страдающих бактериальным вагинозом, был диагностирован дисбактериоз кишечника. Причем, у этого контингента больных течение псориазического процесса протекало на фоне манифестирующих клинических проявлений с постоянными рецидивами и с короткими промежутками ремиссии (рис. 2).



Рис. 2. Микроэкологический биотоп больных псориазом

Из общего числа наблюдаемого контингента больных псориазом женщин у 10 больных (26,3%), на момент обследования, признаки дисбиотического фактора не были диагностированы. У этих женщин, манифестация псориазических проявлений была клинически менее выраженной.

У женщин, с сочетанной кишечно-вагинальной формой дисбактериоза, выделения приобретали выраженную желтовато-зеленую окраску, были более густыми, нередко напоминали творожистую массу, имели пенистые свойства, были тягучие и липкие, равномерно распределялись по стенкам влагалища.

Список литературы

1. *Задорожный Б.А., Яковцова А.Ф., Дашук А.М., Питенько Н.Н.* Дезорганизация соединительной ткани у больных псориазом. Дерматология и венерология. Республиканский межведомственный сборник. К., 1991: 55–56.
2. *Baker H.* Psoriasis — clinical features. Brit. Med. J. 1994; 3: 231–233.
3. *Бутов Ю.С.* Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем: Учебное пособие. М.: Медицина, 2002. 400 с.

Коррекция микробиоценоза кишечно-репродуктивной системы проводилась нами путем селективной деконтаминации с преимущественным использованием эубиотиков, симбиотиков и оптимизации питания, что позволяло, в значительной степени, оптимизировать процесс терапии псориазического заболевания и значительно сократить период активной терапии, с достоверным увеличением периода ремиссии.

Выводы

1. Интестинальная микрофлора выполняет важные физиологические и биохимические функции, активно участвуя в процессах метаболической адаптации.

Качественное и количественное соотношение микробных ассоциаций, тесно связанных с метаболическим и иммунным равновесием макроорганизма, необходимого для сохранения и поддержания метаболического гомеостаза.

2. Адекватная организация питания, в период новорожденности, профилактика и своевременное лечение вагинального дисбактериоза, как частного случая нарушения микробиологической системы женщины, является прогностически благоприятным моментом в профилактике дисбиотического процесса, как специфического фактора риска формирования и развития псориазической болезни.

3. Ухудшение микробиологической обстановки, можно рассматривать, как донологический — прогностически неблагоприятный фактор риска формирования и развития псориазической болезни.

4. Сдвиги в микробиоценозе кишечно-репродуктивной системы, а так же других биотопах организма, играют ведущую роль в становлении и течении псориазической болезни, и дают основание рассматривать дисбиотический фактор, как специфический фактор риска формирования и развития псориаза.

5. Коррекция микробиологической обстановки биотопа макроорганизма позволяет повысить эффективность терапии псориазической болезни, значительно увеличить периоды ремиссии и сократить сроки пребывания больного в стационаре.

4. Шаранова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н. Псориаз. М.: Медицина, 1989. 223 с.
5. Кутаевский Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза. Дерматология и венерология 2002; 2: 3–9.
6. Фортинская Е.С., Торховская Т.И., Шаранова Г.Я. Особенности распределения свободного и этерифицированного холестерина в эпидермисе, биомембранах и липопротеидах плазмы. Клиническая лабораторная диагностика 1996; 5: 38–43.
7. Kunz C., Rudloff S. Biological functions of oligosaccharides in human milk. Acta Paediatr. 1993; 82: 903–12.
8. Newburg D.S., Neubauer S.H. Carbohydrates in milks: analysis, quantities, and significance. In: RG Jensen (ed): Handbook of milk composition. Academic. Press. 1995; 273–349, Orrhage & Nord, 1999.
9. Morley R., Abbott B.A., Lucas A. Infant feeding and maternal concerns about stool hardness. Child: care, health and development 1997; 23: 475–478.
10. Engfer M.B., Stahl B., Finke B., Sawatzki G., Daniel H. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastro-intestinal tract. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 71: 1589–96 Gibson & Roberfroid, 1995.
11. Gnoth M.J., Kunz C., Konne Saffran E., Rudloff S. Human milk oligo-saccharides are minimally digested in vitro. J. Nutr. 2000; 130: 3014–3020. Harmsen et al. 2000.
12. Koletzko B., Aggett P.J., Bindels J.G., Bung P., Ferrd P., Gil A., Lentze M.J., Roberfroid M., Strobel S. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. Br. J. Nutr. 1998; 80 (Suppl. 1): S5–S45.
13. Salminen S., Bouly C., Boutron-Ruault M.C., Cummings J.H., Franck A., Gibson G.R., Isolauri E., Moreau M.C., Roberfroid M., Rowland I. Functional food science and gastro-intestinal physiology and function. Br. J. Nutr. 1998; 80 (suppl. 1): S147–S171 Simon & Gorbach, 1984.
14. Gibson G.R., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. J. Nutr. 1995; 1256: 1401–12.
15. Tanaka R., Takayama H., Mortomi M. et al. Effects of administration of TOS and Bifidobacterium breve 4006 on the human faecal flora. Bifidobacteria Microflora 1983; 2, 1: 7–24.
16. Bjorksten B., Sepp E., Julge K., Hoog T., Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 516–20.

ДИСБАКТЕРІОЗИ ЯК ДОНОЗОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ШКІРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Е.А. Броше

Досліджено стан мікробіоценозу кишечника і репродуктивної системи жінок, хворих на псориаз. Показано, що порушення мікробіоценозу травної та репродуктивної систем являються специфічним фактором ризику розвитку псоріатичної хвороби, запропоновані шляхи її корекції.

Ключові слова: дисбактеріоз, псориаз.

DISBACTERIOSES AS DONOSOLOGIC RISK FACTOR OF SKIN DISEASES DEVELOPMENT

E.A. Broshe

The condition of a microbiocenosis of an digestive and reproductive systems of women with psoriasis is investigated. It is shown, that the infringements of a microbiocenosis of digestive and reproductive systems are a specific risk factor of development of psoriatic disease, the ways of their correction are offered.

Key words: disbacteriosis, psoriasis.

Поступила 10.09.04

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

Л.А. Муляр

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

В статті представлений взаємозв'язок імунних порушень при різних формах хронічного обструктивного бронхіту та наявності патогенної мікрофлори. Виявлена імунна недостатність, що проявляється в зниженні субпопуляцій лімфоцитів та дисбалансі імунoglobulinів. У хворих, в яких виявлені асоціації патогенних мікроорганізмів, були більш значні зміни клітинного, гуморального та неспецифічного імунітету, ніж у хворих, у яких знайдена монокультура.

Ключові слова: *хронічний обструктивний бронхіт, імунітет, патогенні мікроорганізми.*

За останні 10–15 років відмічається значний ріст поширеності хронічних захворювань легень серед населення — за даними різних авторів від 7 до 18 % [1]. Хронічна бронхолегенева недостатність є причиною інвалідності майже 20 % хворих із захворюваннями внутрішніх органів. Виникненню та прогресуванню хронічного запального процесу в бронхолегеневій системі сприяють імунодефіцитні стани.

Нема ніяких сумнівів у тому, що патогенез хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ), як і інших неспецифічних захворювань легень складний і включає в себе порушення функціонування різноманітних систем організму, але ведучу роль відіграють імунні порушення клітинного і гуморального, а також неспецифічного імунітету [2–6].

Розвиток імунних порушень при бронхолегеневих захворюваннях може бути пов'язаний як з первинними порушеннями імунного статусу, так і з вторинними, що розвиваються під впливом прямого або опосередкованого впливу патогенних або умовнопатогенних збудників та продуктів їх життєдіяльності на імунокомпетентні клітини. Це приводить до розвитку імунологічної недостатності, зниженню опірності організму до інфекційних та інших агентів, що провокують хворобу. Система попередження пошкодження органів дихання від шкідливих впливів дуже складна, має специфічний та неспецифічний апарат захисту від різних бактеріальних, вірусних агентів: це і сурфактант, мукоцілярний бар'єр, лізоцим, інтерферон, лімфоїдна тканина бронхів, що є резервуаром В-лімфоцитів, та ін. Функціональна інтеграція клітинних, імунних механізмів захисту залежить від комплексних впливів на організм, звідси зрозуміло,

що розвиток і перебіг ХОБ багато в чому визначається станом імунної системи організму [7, 8]. Взаємозв'язок між імунітетом та інфекцією може бути складною: інфекція може бути як наслідком, так і причиною імунологічної недостатності. Чим більше виражені порушення в імунній системі, тим більшу роль відіграють у розвитку ХОБ різні інфекції, що викликані як патогенною, так і умовнопатогенною флорою. Все це характеризує інфекційний процес як єдність взаємодії мікроорганізма з макроорганізмом в конкретних умовах навколишнього середовища. Завдяки досить успішному впровадженню досягнень фундаментальної імунології в клінічну медицину і розвитку клінічної імунології зроблений значний прогрес у розумінні механізмів розвитку патогенних процесів при ХОБ. Але складність в'ясування імуних механізмів, що приймають участь у формуванні хронічних захворювань бронхолегеневої системи у кожного конкретного хворого, пов'язана із багатокомпонентністю системи захисту органів дихання, із значними коливаннями показників імунної системи, часто відсутністю преморбідного стану імунітету, а також впливом багатьох інших факторів: форми і стадії захворювання, статі, віку хворого, та ін.

Метою нашого дослідження було виявлення залежності показників імунної системи від клінічних форм хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) та персистенції патогенної флори в бронхах.

Матеріал та методи. Проведено обстеження 67 хворих у віці 40–60 років, середній вік (47,03±4,10) років із ХОБ, що знаходились на лікуванні в алергологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. В.М. Скліфосовського протягом 4 років (2001–2004 рр.). У 26 (38,8 %) із них

рееструвалась медикаментозна алергія (в основному, до антибіотиків пеніцилінового ряду, місцевих анестетиків та нестероїдних протизапальних засобів), пилкова, побутова та харчова, а також полівалентна алергія (поєднання кількох типів алергій), що характеризувалась розвитком бронхоспастичного синдрому. Діагноз виставлявся на основі загальних клінічних даних, локальних респіраторних симптомів, а також фізикальних даних, рентгенографії органів грудної клітини, спірографії, загальноприйнятих лабораторних досліджень. Хворим проводили мікробіологічне дослідження мокротиння, що збирали до початку антибактеріальної терапії. Імунологічне обстеження включало дослідження клітинного, гуморального та неспецифічного імунітету (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺, ЦІК, IgA, IgM, IgG, фагоцитарне число, імунорегуляторний індекс).

У 30 (44,8 %) хворих із мокротиння висівали монокультуру *Strept. pyogenes* або *Staph. aureus* та у 37 (55,2 %) хворих — асоціація мікроорганізмів *Strept. pyogenes*, *Staph. aureus*, *Strept. pneum.*

Пацієнти були поділені на 4 групи:

I. 18 (26,9 %) хворих на ХОБ, у яких в мокротинні висівалася монокультура.

II. 12 (17,9 %) хворих на ХОБ з бронхоспастичним синдромом (БСС), у яких висівали монокультуру.

III. 23 (34,3 %) хворих на ХОБ з асоціацією мікроорганізмів.

IV. 14 (20,9 %) хворих на ХОБ з БСС та міхт-інфекцією.

Отримані результати опрацьовували методом варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. Результати досліджень представлені в таблиці.

Проведені нами дослідження дозволили виявити певні закономірності в імунному статусі хворих на ХОБ: у всієї групи мала місце тенденція до зменшення у порівнянні із нормою кількості Т-та В-лімфоцитів, зменшення фагоцитозу. Статистично достовірне зниження CD 3⁺ відмічалось у хворих III групи, CD 22⁺ — у IV.

Окрім цього, у хворих на ХОБ були виявлені суттєві зміни субпопуляційного складу клітин: зниження Т-хелперних (CD 4⁺) та Т-супресорно/цитотоксичних (CD 8⁺) лімфоцитів. Імунорегуляторний індекс знижений порівняно із нормою у хворих всіх груп, але в більшій мірі у хворих з міхт-інфекцією та відсутністю бронхоспастичного синдрому. Особливо значним було зменшення фагоцитарного числа у хворих IV групи — (5,3±0,1) у порівнянні із хворими II групи — (6,8±0,1) (p<0,05). Порушення імунної системи хворих із ХОБ проявилися також і порушеннями гуморальної ланки імунітету, зокрема, дисбалансом у вмісті IgA, IgM, IgG. Мало місце зменшення рівнів IgA та IgG окрім IV групи хворих.

У хворих, в яких виявленні асоціація мікроорганізмів, мали місце значні порушення в імунному статусі та більш тяжкий клінічний перебіг захворювання.

Особливістю клінічної картини у хворих із асоціацією мікроорганізмів та БСС була висока частота загострень в анамнезі, тривалий перебіг з астенизацією організму. Потрібно відмітити недостатню ефективність традиційної антибактеріальної терапії у цієї групи хворих. Значний дефіцит цитоток-

Показники імунологічного статусу у хворих з різними формами ХОБ в залежності від наявності мікробної флори

Показник	Норма	Групи обстеження			
		I	II	III	IV
(CD3 ⁺), %	40–60	37,0±0,5	34,0±0,5	31,0±0,5*	30,0±0,5
(CD4 ⁺), %	30–40	31,0±0,5	33,0±0,5	22,0±0,5*	25,0±0,5*
(CD8 ⁺), %	15–20	18±0,5	12,0±0,5	15,0±0,5*	11,0±0,5
(CD22 ⁺), %	15–30	12±0,5	12,0±0,5	11,0±0,5	10,0±0,5*
ЦІК	90–95	95±0,5	97±0,5	97±0,5*	101±0,5*
Фагоцитарне число	8–12	6,5±0,1	6,8±0,1	6,4±0,1	5,3±0,1*
IgA, г/л	1,0–2,5	1,2±0,2	1,1±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2
IgM, г/л	0,8–1,2	1,2±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2	1,3±0,2
IgG, г/л	7,50–15,45	6,7±0,2	7,3±0,2	7,8±0,2*	16,3±0,2*
Імунорегуляторний індекс	2–3	1,7	2,7	1,5	2,3

Примітка. *p<0,05 у порівнянні з показниками I і III групи; II і IV групи.

сичних лімфоцитів у даних пацієнтів асоціювався з бронхоспастичним синдромом.

Відмічалось збільшення IgM та IgG, що, на нашу думку, пов'язане з розвитком сенсибілізації організму і наявністю аутоімунних та алергічних реакцій. Це підтверджується і збільшенням рівня ЦІК у даної групи хворих.

На наш погляд, формуванню імунодефіцитного стану при ХОБ сприяють тривала персистенція бактеріальних та вірусних збудників. В процесі безпосередньої токсичної дії збудника на слизову оболонку бронхолегеневого апарату імунологічні реакції спочатку мають захисний характер у вигляді виробітку антитіл та нейтралізації збудника. Однак в подальшому активність імунокомпетентних клітин знижується, в результаті чого порушується формування адекватної імунної відповіді. При тривалій запальній реакції з'являються перехресно реагуючі антигени тканини легень та збудника, що створює умови для розвитку сен-

сibiliзації організму і появи аутоімунних та алергічних реакцій.

Висновки

1. У хворих на ХОБ виявляється імунна недостатність про що свідчать зміни в субпопуляціях лімфоцитів та дисбаланс імуноглобулінів.

2. У хворих на ХОБ, в яких виявлені асоціації патогенних мікроорганізмів, мали місце більш значні зміни клітинного, гуморального та неспецифічного імунітету, ніж у хворих, у яких виявлена монокультура.

3. Наявність алергічного та аутоімунного компоненту приводила до значних змін в імунному статусі та погіршувала клінічний перебіг захворювання.

4. Імунні порушення при ХОБ диктують необхідність призначення комплексної терапії з включенням імунокоригуючих препаратів, дія яких спрямована не тільки на пригнічення запалення, але і на відновлення порушених планок імунітету.

Список літератури

1. *Фещенко Ю.І.* Сучасні проблеми імунології. Укр. пульмонологічний журнал 1997; 2: 3–9.
2. *Алексеев В.Г., Яковлев В.Н.* Очерки клинической пульмонологии. М., 1998. 183 с.
3. *Борисова А.М.* Иммунодиагностика и иммунотерапия хронических неспецифических заболеваний легких. Тер. архив 1985; 3: 62–66.
4. *Гущин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. 140 с.
5. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: Астро-Принт, 1999. 604 с.
6. *Земсков В.М., Караулов А.В., Земсков А.М., Назаретян В.Г.* Иммуномодуляторы в терапии легочной патологии. М., 1995. 319 с.
7. *Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и др.* Оценка иммунной системы при массовых обследованиях: методические рекомендации. Иммунология 1992; 6: 52.
8. *Roitt I.* Essentials Immunology. Oxford: Blackwell Scientific publications, 1994. 448 p.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Л.А. Муляр

В статье представлена взаимосвязь иммунных нарушений при разных формах хронического обструктивного бронхита и наличие патогенной микрофлоры. Выявленная иммунная недостаточность проявляется в снижении субпопуляций лимфоцитов и дисбалансе иммуноглобулинов. У больных с выявленными ассоциациями патогенных микроорганизмов были обнаружены более значительные изменения клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета, чем у больных, у которых найдена монокультура.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, иммунитет, патогенные микроорганизмы.

FEATURES OF IMMUNOLOGICAL THE STATUS OF PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF A CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

L.A. Mulyar

In article the interrelation of immune infringements is submitted at different forms of a chronic obstructive bronchitis and presence of pathogenic microflora. The revealed immune insufficiency is shown in decrease of subpopulations of lymphocytes and immunoglobulin dysbalance. At patients with the revealed associations of pathogenic microorganisms cellular, humoral and nonspecific immunity, than more significant changes were found out in patients at whom the monoculture is found.

Key words: a chronic obstructive bronchitis, immunity, pathogenic microorganisms.

Поступила 01.06.04

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ КОМБІВЕНТОМ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ БРОНХІТОМ

В.І. Ляховський, М.Г. Бойко, Ю.О. Капустник

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Хворі ХОБ II ст. стадії потребують постійної терапії бронхообструктивного синдрому як β -адреноміметиками, так і М-холінолітиками, які мають протизапальну дію. Препаратом вибору в таких хворих є дозований аерозоль комбівент, який містить у своєму складі β -адреноміметик середньої тривалості дії салбутамол і М-холінолітик іпратропіуму бромід (атровент). Усього обстежено 103 хворих ХОБ II стадії у віці від 35 до 72 років. Метою дослідження було вивчення порівняльної ефективності лікування салбутамолом (у 32 хворих), комбівентом (у 35 хворих) та комбівентом на фоні спелеотерапії (у 36 хворих). Курс безперервної терапії склав 2 місяці. Наприкінці курсу лікування оцінювалася ефективність проведеної терапії по змінах клінічного стану хворих і показників функції зовнішнього дихання. При аналізі отриманих даних був зроблений висновок про найбільшу ефективність комбівенту, особливо в сполученні зі спелеотерапією. Таким чином, комбівент, що містить салбутамол і іпратропіуму бромід, є більш ефективним засобом, ніж застосування одного салбутамолу.

Ключові слова: *хронічний обструктивний бронхіт, комбівент, іпратропіуму бромід, салбутамол, спелеотерапія.*

В останні роки з'явилося чимало нових препаратів для лікування хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ). Однак і тепер відчувається дефіцит досить ефективних медикаментозних засобів для терапії хронічних обструктивних захворювань легень [1–4].

Широке застосування в клінічній практиці мають β -адреностимулятори, яким властивий ряд недоліків: відсутність протизапальної дії, коротка тривалість дії, наявність побічних ефектів. Тому доцільно комбінувати ці препарати з засобами М-холінолітичної дії, зокрема, іпратропіумом бромідом, який має протизапальний ефект та більшу тривалість дії [5–7].

В теперешній час велика увага приділяється пошуку заходів, які потенціюють ефективність фармакотерапії. Одним з ефективних і економічних методів лікування при обструктивних захворюваннях легень є спелеотерапія [8, 9]. Даний метод лікування значно потенціює дію фармакологічних засобів. Ефект спелеотерапії обумовлений багатьма чинниками: поліпшенням евакуації мокроти, збільшенням бронхіальної прохідності (в основному дрібних і середніх бронхів), зниженням гіперреактивності бронхів. Важливе значення має й те, що для спелеотерапії є характерною імуномодуюча дія [8].

Метою дослідження було вивчення ефективності терапії ХОБ II ст. комбівентом, у тому числі і при поєднанні зі спелеотерапією,

у порівнянні з лікуванням салбутамолом у хворих ХОБ II ст.

Матеріал і методи. Обстежено 103 хворих ХОБ II ст. (у віці від 34 до 72 років) у період загасаючого загострення. Серед них чоловіків було 76, жінок — 27. Середня тривалість захворювання склала $(14,1 \pm 2,9)$ роки. Всім хворим проводилася базисна терапія, до складу якої входили комбівент або салбутамол, лазолван. Вивчалася ефективність терапії комбівентом (I група) у 35 хворих, комбівентом у поєднанні зі спелеотерапією (II група) — у 36 і салбутамолом (III група) — у 32. Терапія здійснювалася упродовж 2 місяців. Комбівент призначався у середній терапевтичній дозі — по 2 інгаляції (240 мкг) 4 рази на день. Препарат комбівент був наданий фірмою Boehringer Ingelheim. Салбутамол (вентолін) застосовувався у формі дозованого аерозолу по 2 інгаляції (200 мкг) 3–4 рази на добу.

Створення аерозолу повареної солі під час сеансів спелеотерапії проводилося за допомогою пристрою оригінальної конструкції (А.с. № 1741809). Розмір частинок повареної солі був у межах 4–12 мкм, концентрація аерозолу — 2–4 мг/м³. Перші 5 сеансів спелеотерапії тривали 25 хвилин. Надалі тривалість курсів збільшувалася: наступні 5 сеансів проводилися упродовж 35 хвилин і останні 10 сеансів — 45 хв. Загальна тривалість сеансів спелеотерапії складала 9 годин.

До початку і після закінчення курсу терапії оцінювалася ефективність здійснено-

го лікування по зміні клінічного стану хворих і показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), які досліджувалися за допомогою апаратів Spirosif-3000 і Пульмомент-3.

Статистична обробка результатів досліджень проведена із застосуванням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Результати проведених досліджень показали високу ефективність комбівенту, особливо в поєднанні зі спелеотерапією. Вже після 1 місяця терапії у 53 % хворих, які отримували комбівент, і у 61 % хворих при комплексній терапії (комбівент з поєднанням зі спелеотерапією) зник кашель, проти 41 % хворих, яким лікування здійснювалася салбутамолом. Аналогічно зменшилася кількість хворих, яких турбувала задишка при фізичному навантаженні і з стані спокою: відповідно на 51, 59 та 43 %. Ще більш виражене покращання спостерігалось після 2 місяців лікування. У 5 хворих I групи і 8 хворих II групи доза комбівенту була знижена до 1 дози 4 рази на день при стабільному клінічному стані. Побічних ефектів після застосування комбівенту не спостерігалось.

Паралельно з покращанням клінічного стану поліпшувалися показники ФЗД. До

початку терапії ОФВ₁ становив (46,5±2,4), (46,9±2,8), (47,2±3,0) % від потрібної величини у I, II, III групах відповідно. Після лікування цей показник склав відповідно (52,8±3,4), (57,3±3,9) % (p<0,05) у порівнянні з групою, що отримувала салбутамол та (50,1±3,2) %. Покращання бронхіальної провідності відбулося за рахунок розширення дрібних бронхів. Про це свідчить збільшення МОШ₇₅ на (11,9±1,6) %; (14,6±2,1) %, (9,2±1,3) % відповідно в I, II, III групах.

Отримані результати свідчать про найбільш виражений ефект комбівенту у поєднанні зі спелеотерапією. Деяко менший ефект спостерігався при використанні комбівенту та найменший — при терапії салбутамолом.

Таким чином, при терапії ХОБ II ст. доцільно застосовувати комбінацію β-адреноміметичного і холінолітичного препаратів.

Комбінація іпратропіуму броміду і салбутамолу сульфату виявилася більш ефективною, ніж призначення одного салбутамолу при відсутності потенціювання побічних ефектів. Включення в комплекс лікування спелеотерапії суттєво збільшує ефективність терапії у хворих ХОБ.

Список літератури

1. Венгеров Б.В. Перспективі совершенствования фармакотерапии бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. Укр. мед. часопис 1998; 4 (6): 73–80.
2. Феценко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень. Укр. пульмонолог. журн. 1997; 1: 5–9.
3. Феценко Ю.І. Сучасні проблеми пульмонології. Укр. пульмонолог. журн. 1997; 2: 3–9.
4. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит. Тер. арх. 1997; 3: 5–9.
5. Коркушко О.В., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д. Хронотерапия комбинентом у больных хроническим обструктивным бронхитом пожилого возраста. Укр. пульмонологічний журнал. 2000; 3: 29–32.
6. Нореико Б.В., Нореико С.Б. Фармакотерапия хронических обструктивных заболеваний органов легких. Укр. пульмонологічний журнал. 2000; 3: 29–32.
7. Fridman M. Pharmacological evaluation of combination ipratropium bromide plus salbutamole in comparison with single salbutamole in therapy of COPD. Chest 1999; 115: 635–641.
8. Торохтин М.Д., Чонка Я.Б., Лемко И.С. Спелеотерапия заболеваний органов дыхания в условиях микроклимата соляных шахт. Ужгород: Закарпаття, 1998. 288 с.
9. Червинская А.В., Александров А.Н., Дерпгольц Г.В. и др. Галоаэрозольная терапия в реабилитации больных с патологией дыхательных путей. Пульмонология 2000; 4: 48–52.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ КОМБИВЕНТОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

В.И. Ляховский, М.Г. Бойко, Ю.О. Капустник

Больные ХОБ II ст. стадии необходимо проводить постоянную терапию бронхообструктивного синдрома как β-адреномиметиками, так и М-холинолитиками, которые имеют противовоспалительное действие. Препаратом выбора у таких больных является дозированный аэрозоль комбинент, который содержит в своем составе β-адреномиметик средней продолжительности действия салбутамол и М-холинолитик ипратропиума бромид (атровент). Всего обследовано 103 больных ХОБ II стадии в возрасте от 35 до 72 лет. Целью исследования было изучение сравнительной эффективности лечения салбутамолом (у 32 больных), комбинентом (у 35 больных) и комбинентом на фоне спелеотерапии (у 36 больных). Курс непрерывной терапии составил 2 месяца. В конце курса лечения оценивалась эффективность проведенной терапии по изменению клинического состояния больных и показателей функции внешнего дыхания. При анализе полученных данных был сделан вывод о наибольшей эффективности комбинента, в особенности при совместном применении в комплексе со спелеотерапией. Таким образом, комбинент, который содержит салбутамол и ипратропиума бромид, является более эффективным лекарственным средством, чем один салбутамол.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, комбивент, ипратропиума бромид, салбутамол, спелеотерапия.

EFFICACY OF TREATMENT BY COMBIVENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

V.I. Lyachovscky, M.G. Voyko, Yu.O. Kapustnik

The patients with chronic obstructive bronchitis (ChOB) of II stage held in stable therapy of bronchoobstruction with help β -adrenomimetics and as well M-cholinolytics. Both groups of this drugs have anti-inflammatory action. The drug of choice for such kind of patients is dosed spray combivent which contains β -adrenomimetic of medium prolongation of action salbutamole sulfate and M-cholinolytic ipratropium bromide (atrovent). 103 patients with ChOB stage at the age of 34–72 were investigated. The aim of studying was investigation of comparative effectiveness of treatment by salbutamole (32 patients), combivent (35 patients) and combivent with speleotherapy (36 patients). Continuance of therapy course was during 2 months. At the end of course of treatment the effectiveness of therapy was estimated by changes of clinical conditions of patients and indices of out-breath function. After analysis of findings we concluded about most effectiveness of combivent especially with speleotherapy. Thus the combivent containing salbutamole sulfate and ipratropium bromide is the most effective drug in ChOB treatment that alone salbutamole, especially in combination with speleotherapy.

Key words: chronic obstructive bronchitis, combivent, ipratropium bromide, salbutamole, speleotherapy.

Поступила 01.06.04

СТАН І КОРЕКЦІЯ Т-СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ У ЛЕГКОАТЛЕТІВ В ПЕРІОД ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ ЗНАЧНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

В.В. Пилипчук

Волинський державний університет ім. Лесі Українки, м. Луцьк

Експериментальна робота містить результати вивчення ефективності «Церта віте» у відношенні Т-системи імунітету в спортсменів. Показано, що атлети піддаються антигенній стимуляції під час фізичних навантажень значної інтенсивності протягом року. Призначення «Церта віте» здатно зменшити антигенне навантаження і біотрансформацію Т-лімфоцитів. З метою визначення імунологічного статусу спортсменів була запропонована реакція гальмування міграції лейкоцитів.

Ключові слова: імунітет, Т-лімфоцити, метаболічні засоби.

Сучасний спорт високих досягнень характеризується фізичними навантаженнями значної інтенсивності. Таких навантажень спортсмен зазнає впродовж усього тренувально-змагального макроциклу [1]. М'язова робота здатна викликати в організмі атлетів суттєві морфологічні зрушення, призводить до перебудови обміну речовин, функціональної активності практично усіх тканин та органів. Мікротравми, фактори гіпоксії та ішемії, посилення виділення катехоламінів та глюкокортикоїдів — це ті етіологічні чинники, які можуть вплинути на механізми підтримки загальної резистентності організму [2]. Даний факт є предметом постійної уваги з боку як спортивних лікарів, фізіологів, імунологів, так і тренерів, оскільки надмірні фізичні навантаження навіть у висококваліфікованих атлетів спричиняють пригнічення імунологічної резистентності, біотрансформацію антигенної структури стаціонарних чи персистуючих білків і як наслідок — високу ступінь по-

ширення серед спортсменів ангіни та інших інфекційнозалежних запальних процесів верхніх дихальних шляхів, шкіри, органів травної та сечостатевої систем тощо [3–6]. При цьому гостра захворюваність бактеріально-вірусної етіології може зростати у 3,5 раза. Ступінь інфекційної захворюваності серед спортсменів і фагоцитарна активність лейкоцитів, лізоциму крові, слини, інші імунологічні показники мають тісний кореляційний зв'язок [2]. Дані факти вказують на порушення антигенного гомеостазу, тобто антигенної стабільності внутрішнього середовища організму. За таких умов мова може йти не лише про слабкість антигенного захисту, але й системи імунітету, яка вирізняється диференційованими реакціями відповіді по відношенню до антигенів [3, 4]. На сьогодні як профілактичний захід з метою підвищення імунологічної резистентності спортсменів пропонується використовувати імунотропні препарати, однак проведено лише поодинокі спостереження щодо

застосування із цією метою фармакокорегуючих засобів із м'якою метаболічною дією [5, 7, 8]. Зазначене зумовило актуальність та необхідність нашого дослідження. Метою роботи була оцінка впливу на Т-систему імунітету легкоатлетів-стайерів вітамінно-мінерального комплексу «Церта віте» за умов його курсового введення.

Матеріал і методи. Контингент досліджуваних складали бігуни на довгі дистанції чоловічої статі, які протягом 2–3 останніх років займались обраним видом спорту і мали високу спортивну кваліфікацію. Усі спортсмени були розділені на 3 групи, по 15 осіб: 1-ша — особи, які курсовим методом (за 3 тижні до відповідальних змагань і 1 тиждень після їх завершення) вживали вітамінно-мінеральний комплекс «Церта віте» в дозі 1 таблетка на добу (експериментальна група); 2-га — особи, яким за аналогічною схемою призначалось плацебо (група співставлення); 3-тя — атлети, які не використовували фармакокорегуючих засобів протягом аналогічного терміну (контрольна група). Кількість спортсменів у кожній із груп складала 15 чоловік. Дослідження Т-системи імунітету проводили перед початком річного тренувально-змагального макроциклу, а також після завершення осінньо-зимового та весняного підготовчих і літнього змагального мезоциклів, тобто у 4 етапи. Функціональний стан Т-системи імунітету оцінювали на основі даних, отриманих при проведенні реакції гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) в скляних капілярах при внесенні в культуру клітин мітогену конканавалін А (КонА). Останній спроможний гальмувати міграцію сенсibilізованих Т-лімфоцитів, які виділяють специфічні лімфокіни [3, 4]. Цифровий матеріал обраховували методами варіаційної статистики із використанням пакета прикладних програм для Excel.

Результати та їх обговорення. Дослідження показали, що протягом річного тренувально-змагального макроциклу в контрольній групі відбуваються неоднозначні зміни функціонального стану Т-лімфоцитів. Так, до закінчення осінньо-зимового підготовчого періоду явища сенсibilізації зменшуються — відсоток міграції лейкоцитів в присутності КонА зростає із $(62,3 \pm 4,1)$ до $(72,1 \pm 2,2)$ % ($p < 0,05$). Це закономірно, адже відомо, що фізичні навантаження здатні посилювати імунобіологічну резистентність організму. Це проявляється у гальмуванні виділення лімфокінів — факторів послаблення міграції лейкоцитів [6]. Однак наступні етапи спостереження засвідчують факт гальмування міграції — спочатку до

$(68,1 \pm 2,3)$ %, а потім до $(54,3 \pm 2,1)$ %. Даний факт необхідно навантажати як посилення антигенного навантаження на організм спортсмена. Такі антигени можуть мати не стільки екзогенне, скільки ендогенне походження і персистують внаслідок біотрансформації власних тканин організму. Етіологічними факторами аутотрансформації (за умови відсутності інфекційних чинників) найчастіше стають надмірні фізичні навантаження. Кількісно накопичуючись і змінюючись якісно, антигени приблизно до середини річного тренувально-змагального макроциклу починають сенсibilізувати Т-лімфоцити, а ті у свою чергу — продукувати лімфокіни [3]. Необхідно підкреслити, що ступінь сенсibilізації Т-лімфоцитів до закінчення річного макроциклу була навіть більша, аніж перед його початком.

Застосування плацебо продемонструвало приблизно таку ж картину. Закінчення осінньо-зимового мезоциклу супроводжувалось зниженням ступеня сенсibilізації, який зберігався на аналогічному рівні впродовж наступного мезоциклу. Починаючи із четвертого етапу спостереження зафіксовано падіння відсотка міграції, тобто посилення антигенного навантаження. Не дивлячись на те, що плацебо не володіє метаболічними, а лише психоергогенними властивостями [4], за середніми значеннями процентів міграції вживання плацебо спроможне певною мірою стабілізувати функціональну активність лімфоцитів у відповідь на порушення антигенного гомеостазу.

Курсове вживання вітамінно-мінерального комплексу «Церта віте» дає можливість послабити антигенну біотрансформацію тканин спортсменів в період навантажень високої інтенсивності. Це проявляється, зокрема, збільшенням ступеня міграції лейкоцитів на II і III етапах спостереження. На IV етапі дані відсотка міграції достовірно відрізняються від відповідних у контролі і групі, яка отримувала плацебо ($p < 0,05$). Антигенне навантаження на етапі IV в порівнянні з етапом III починає зростати, однак залишається нижчим, аніж на етапі I (таблиця).

Механізм імунomodуючої дії «Церта віте» полягає, очевидно, в мінімізації негативного впливу довготривалих фізичних та психоемоційних навантажень на антигенний гомеостаз спортсмена. Це досягається, передусім, створенням необхідного метаболічного депо вітамінів та мінералів, які входять до складу препарату [5, 7, 8]. За таких умов нормалізується функціонування критичних органів і тканин, зменшується ймовірність їхньої антигенної трансформації

Відсоток міграції лейкоцитів при проведенні РГМЛ ($M \pm m$)

Дослідна група	Етапи спостереження			
	I	II	III	IV
«Церта віте»	64,2±3,1	74,2±2,1	74,1±3,1	67,2±2,2* [#]
Плацебо	65,4±3,2	73,1±4,1	73,1±2,4	55,1±3,2
Контроль	62,2±4,1	72,2±2,2	68,1±2,3	54,3±2,1

Примітки: 1. $p < 0,05$ у порівнянні з показниками: * у контролі; # у групі плацебо.
2. $n=15$

і як наслідок — продукування ефекторів імунної відповіді.

Висновки

1. Інтенсивні фізичні навантаження у сучасному спорті найвищих досягнень під час довгортивалих макроциклів можуть стати причиною зрушень як антигенної структури організму, так і змін з боку клітинної ланки імунітету.

2. Пролонговане курсове застосування вітамінно-мінерального комплексу «Церта віте» уповільнює подібні зсуви.

3. Подальші дослідження із зазначеної проблематики можуть стосуватися питань відбору фармакокорегуючих засобів, які доцільно комбінувати із «Церта віте» задля досягнення найбільш оптимальних метаболічних ефектів серед бігунів на довгі дистанції.

Список літератури

1. Платонов В., Сахновский К., Озимек М. Современная стратегия многолетней спортивной подготовки. Наука в олимп. спорте. 2003; 1: 3–13.
2. Яшанин Я., Войнар Ю., Яшанин Н.И др. Биологические основы оптимизации тренировочных нагрузок. Наука в олимп. спорте. 2002; 1: 54–59.
3. Спортивная медицина: Практические рекомендации; Под ред. Р. Джексона: Пер. с англ. К.: Олимп. лит-ра, 2003. 383 с.
4. Спортивная медицина: Справочник для врача и тренера. М.: Терра-Спорт, 1999. 240 с.
5. Корочина И. Индивидуальный подбор фармакологических и специальных средств восстановления для высококвалифицированных спортсменов. Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини: Мат. VII Міжнар. наук.-практ. конф. Одеса: ОДМУ, 2001: 79–80.
6. Романенко В.А. Двигательные способности человека. Донецк: Новый мир, 1999. 336 с.
7. Макарова Г.А. Фармакологическое обеспечение в системе подготовки спортсменов. М.: Сов. спорт, 2003. 158 с.
8. Пилипчук В.В. Принципи вибору засобів підвищення працездатності у професійному спорті. Роль фізичної культури і спорту в здоровому способі життя: Мат. IV наук.-практ. конф. Львів: ЛДМУ, 1999: 96–97.

СОСТОЯНИЕ И КОРРЕКЦИЯ Т-СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА СРЕДИ ЛЕГКОАТЛЕТОВ В ПЕРИОД ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

В.В. Пилипчук

Экспериментальная работа содержит результаты изучения эффективности «Церта вите» в отношении Т-системы иммунитета у спортсменов. Показано, что атлеты подвержены антигенной стимуляции во время физических нагрузок значительной интенсивности в течение года. Назначение «Церта вите» способно уменьшить антигенную нагрузку и биотрансформацию Т-лимфоцитов. С целью определения иммунологического статуса спортсменов была предложена реакция торможения миграции лейкоцитов.

Ключевые слова: иммунитет, Т-лимфоциты, метаболитические средства.

CONDITION AND CORRECTION OF IMMUNITY T-SYSTEM IN ATHLETES UNDER A HIGH EXERCISE LOADS

V.V. Pilipchuk

The experimental work contains the results of «Certa vitae» effectiveness by influence to immunity T-system in sportsmen. It has been shown that athletes have antigen stimulation under a high exercise loads in one year cycle. «Certa vitae» administration can reduce antigen stimulation and T-lymphocytes biotransformation. Lymphocytes Migration Inhibition Reaction for definition of immunity status in sportsmen was offered.

Key words: immunity, T-lymphocytes, metabolic drugs.

Поступила 10.08.04

ПЕДИАТРИЯ

ІМУНОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ЕРІТЕМАТО-СКВАМОЗНОЇ ФОРМИ
АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ*В.А. Клименко, І.В. Сорокіна**Харківський державний медичний університет*

Встановлено характерні імуноморфологічні особливості еритемато-сквамозної форми atopічного дерматиту: посилення експресії HLA-Dr, збільшення кількості CD4 і плазмобластів з IgE, зменшення популяцій CD8 і CD16, відкладення імунних комплексів, що містять IgE і C-3 фракцію комплементу на базальних мембранах судин і на епідермодермальній базальній мембрані. Визначено відносну кількість основних клонів імунних кліток (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE, C-3 фракція комплементу) у лімфо-плазмоцитарно-макрофагальних інфільтратах шкіри.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, еритемато-сквамозна форма, шкіра, біопсія, імуноморфологія.

Проблема atopічного дерматиту (АД) є актуальною проблемою педіатрії на сучасному етапі у зв'язку з великою розповсюдженістю захворювання, зростанням тяжкості АД, тривалим рецидивуючим перебігом хвороби, недостатньою ефективністю загальноприйнятої терапії, що суттєво впливає на «якість життя» [1, 2]. АД характеризується стадійністю перебігу з віковими особливостями клінічних проявів: для дітей від грудного віку до 3 років характерна ексудативна форма АД; для дітей віком 3–12 років — еритемато-сквамозна; для підлітків — ліхеноїдна форма АД [3]. Дане дослідження присвячено вивченню еритемато-сквамозної форми АД. Особлива увага присвячена саме цій формі, бо вона частіше всього зустрічається у дітей. Також саме при цій формі в розвитку АД відмічають «критичні» періоди (6–7 років та 12–14 років), коли можливі два варіанти перебігу АД — поліпшення клінічної картини і переривання «atopічного маршруту» або різке загострення з дисемінацією та трансформацією в ліхеноїдну форму з несприятливим прогнозом [3]. Дослідженнями останніх років переконливо доведено, що при АД шкіра є не тільки «органом-мішенню», а і органом, де завдяки лімфоїдній тканині, асоційованій зі шкірою (SALT), ініціюється і формується іму-

нопатологічний процес [4,5]. Завданням дослідження явилось встановлення імуноморфологічних відмінностей еритемато-сквамозної форми АД з ціллю покращення діагностики і з'ясування патогенетичних механізмів розвитку.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилось 26 хворих на АД, що перебували на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ № 1 м. Харкова. З них — 12 хворих на еритемато-сквамозну форму АД у стадії загострення віком від 3 до 12 років. Групу порівняння склали 12 пацієнтів з ексудативною формою АД і 2 здорових дітей без ознак atopії. При верифікації діагнозу застосовували діагностичні критерії Hanifin, Rajka [6] та класифікацію, створену на основі рекомендацій О.І. Ласиці та Російського консенсусу з АД (2000) [1, 3]. Для об'єктивізації оцінки стан хворого оцінювався за шкалою SCORAD. У хворих отримані біоптати шкіри з вогнищ ураження шляхом обережної пункційної біопсії голками UNICUT (діаметр від 1,6 мм) фірми «C.R. BARD, INK» (США). Шматочки шкіри фіксували в 10 % нейтральному формаліні, заливали в целоїдін-парафін, після спиртової проводки виготовляли зрізи товщиною 5–6 мкм. Зрізи досліджували гістологічними методами: фарбували гематокси-

ліном і еозіном, пікрофуксіном по ван Гізон, по Малорі; гістохімічними — мукополісахариди ідентифікували PAS-реакцією з контролем амлазаю, плазматичне просочування виявляли реакцією Реґо, РНП визначали реакцією Браше (контроль кристалічної рібонуклеазою), а ДНП — реакцією Фельгена–Россенбека (контроль — гідроз з HCl) [7, 8]. Імуноморфологічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5–6 мкм непрямим методом Кунса за методикою Brosnan (1979) [9]. Імунні клітки диференціювали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) до різних типів клітин фірми Novocastra Laboratories Ltd. Використовували антитіла CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE та C-3 фракції комплементу. У якості люмінесцентної мітки використовували F(ab)-2 — фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. При трактуванні результатів дослідження з моноклональними антитілами користувалися рекомендаціями 6-ї Міжнародної конференції по диференційованим антигенам лейкоцитів людини (Кобе, Японія, 1996). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі МЛ-2 з використанням світлофільтрів: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Результати. Ерітемато-сквамозна форма АД характеризується наявністю очагово в епідермісі вираженого паракератозу. У зонах гіперкератозу має місце потовщення рогового і шиповидного шарів епідермісу. Клітки рогового шару епідермісу з паличковидними ядрами, у яких виявляється яскрава інтенсивність реакції Фельгена–Россенбека на ДНП, а в цитоплазмі цих клітин відзначається яскрава Шик-реакція. У цій групі спостережень гіперкератоз, паракератоз, так само як і акантоз виражені сильніше, у порівнянні з ексудативною формою. Виражений акантоз в епідермісі хворого на ерітемато-сквамозну форму АД представлено на рис.1. Зернистий шар нерівномірної товщини, у зонах паракератоза клітки зернистого шару не виявляються. Шиповидний шар значно потовщений, складається з кліток зі злегка базофільною цитоплазмою. Ядра кліток округлі, місцями з явищами пікноза. Очагово виявляється спонгіоз — міжклітинний набряк з розривом міжклітинних зв'язків і формуванням порожнин. Базальний шар трохи стовщений, представлений кубічним епітелієм, часто з явищами мітозів. Також як і при ексудативній формі, серед кліток епідермісу відзначаються клітини Лангерганса, а також CD4 — лімфоцити; у виді одиничних екземплярів

відзначалися CD8- лімфоцити. В епідермісі відзначено клітини, що експресують IgE (рис.2). У порівнянні з ексудативною формою, сила експресії цих імуноглобулінів не змінюється. Тоді як експресія HLA-Dr була посилена і виявлялася в 2/3 препаратів цієї групи. Епітеліальна базальна мембрана нерівномірно потовщена. У базальній мембрані виявляється нерівномірної інтенсивності Шик-реакція. На базальній мембрані очагово відзначається відкладення імунних

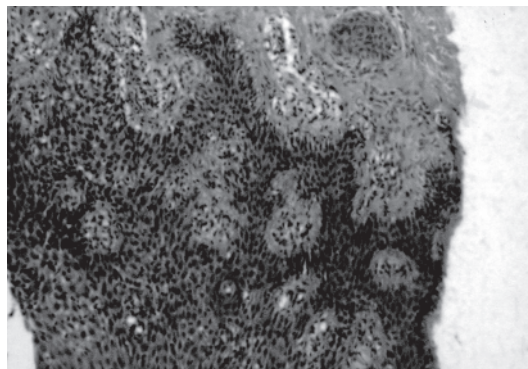


Рис. 1. Виражений акантоз в епідермісі хворого на ерітемато-сквамозну форму АД. Фарбування гематоксиліном та еозинном $\times 100$

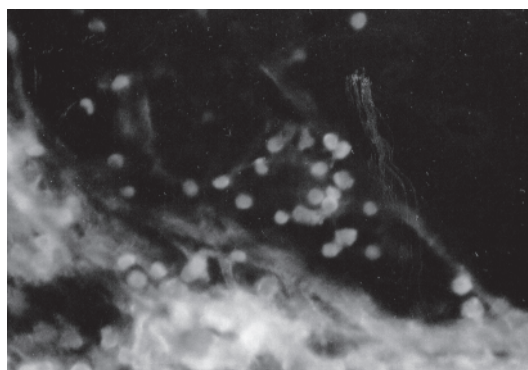


Рис. 2. Клітини, що експресують IgE в епідермісі хворого на ерітемато-сквамозну форму АД. Непрямий метод Кунса з МКА к IgE $\times 400$

комплексів, що містять IgE і C-3 фракцію комплементу. Судини дерми розширені, ендотелій набряклий, базальна мембрана стовщена унаслідок відкладення на ній імунних комплексів, що містять Ig E і C-3 фракцію комплементу. У дермі виявляються колагенові волокна з явищами фібриноідного набрякання й очагового фібриноідного некрозу. Місцями відзначається стоншення еластичних волокон, місцями їхне потовщення. Сполучно-тканні елементи строми представлені фібробластами, фіброцитами, макрофагами, при цьому помітно в порівнянні з контролем збідіння дерми макрофагами (CD16). Так, якщо в групі контролю нараховується до 5 кліток у поле зо-

ру 400, то в цій групі спостереження — 1–2 клітки. У порівнянні з ексудативною формою периваскулярно визначалася більш виражена лімфо-плазмоцитарно-макрофагальна інфільтрація з домішкою еозинофілів. У її складі переважали CD4-лімфоцити. Крім того, виявлялися одиничні CD3, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, а також одиничні клітини з HLA-Dr антигеном. Серед плазмоцитів виявлялися одиничні клітки — продуценти IgE. Було визначено відносну кількість основних клонів імунних кліток у лімфоплазмоцитарно-макрофагальних інфільтратах шкіри хворих (у полі зору $\times 400$, у перерахуванні на 100 клітин): CD4 = $(47,0 \pm 5,5)$; CD8 = $(16,0 \pm 3,5)$; відношення CD4:CD8 = $(2,9 \pm 0,5)$; CD16 = $(5,0 \pm 0,6)$; HLA-DR = $(0,9 \pm 0,09)$; плазматичні клітини IgE = $(0,3 \pm 0,06)$; C-3-фракція комплементу = $(0,5 \pm 0,08)$.

Список літератури

1. Ласиця О.І. Основні положення щодо діагностики і лікування atopічного дерматиту. Мат. до консенсусу «Діагностика і лікування atopічного дерматиту». К.: 2000. 10 с.
2. Кулага В.В., Романенко И.М. Аллергические заболевания кожи. К.: Здоровье, 1997. 256 с.
3. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Руководитель программы А.А. Баранов. М., 2000. 76 с.
4. Ring J., Thewes M. The clinical expression of allergy in the skin. Allergy 1999; 54: 192–197.
5. Novak N., Bieber T. The skin as a target for allergic diseases. Allergy 2000; 55: 103–107.
6. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol. Venerol. 1980; 92, 1: 44–47.
7. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969. 645 с.
8. Виноградов В.В., Фукс Б.Б. Дифференциальное чисто химическое выявление мукополисахаридов. Архив патол. 1961; 23, 2: 74–78.
9. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego materialu. Cs. Patol. 1979; 15, 4: 215–220.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТЕМАТО-СКВАМОЗНОЙ ФОРМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

В.А. Клименко, И.В. Сорокина

Виявлені характерні імуноморфологічні особливості еритемато-сквамозної форми atopічного дерматиту: посилення експресії HLA-Dr, збільшення кількості CD4 і плазмобластів з IgE, зменшення популяцій CD8 і CD16, відкладення імунних комплексів, які містять IgE і C-3 фракцію комплементу на базальних мембранах судин і на епідермодермальній базальній мембрані. Определено относительное количество основных клонов иммунных клеток (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE, C-3 фракция комплементу) в лимфо-плазмоцитарно-макрофагальных инфильтратах кожи.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, эритемато-сквамозная форма, кожа, биопсия, иммуноморфология.

THE IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF ERITHEMATO-SQUAMOUS FORM OF ATOPIC DERMATITIS AT CHILDREN

V.A. Klimenko, I.V. Sorokina

The immunomorphological features of an erithemato-squamous form of atopic dermatitis are revealed. There are strengthening of an expression HLA-Dr, increasing in quantity CD4 and plasmoblasts IgE, reduction of populations CD8 and CD16, adjournment of immune complexes which contain IgE and C-3 complement's fraction on basal membranes. The quantity of the basic clones of immune cells (CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD20, CD22, CD38, HLA-Dr, IgE and C-3 fraction of complement system) is determined in the sites of infiltration of the skin.

Key words: children, atopic dermatitis, erithemato-squamous form, skin, biopsy, immunomorphology.

Поступила 23.06.04

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ

В.Д. Деменко, Д.А. Мителев

*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины
Харьковская медицинская академия последипломного образования*

В статье дана характеристика основных клинических проявлений патологии ЦНС и опорно-двигательного аппарата при системной дисплазии соединительной ткани у подростков. Представлены особенности церебральной гемодинамики и состояния шейного отдела позвоночника по данным инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: системная дисплазия соединительной ткани, подростки, нервная система, шейный отдел позвоночника.

В настоящее время одной из актуальных проблем детской и подростковой медицины является системная дисплазия соединительной ткани (СДСТ) ввиду ее высокой распространенности в популяции и многообразия клинических проявлений, вследствие вовлеченности в патологический процесс различных органов и систем. Это, во многом обусловлено тем, что соединительная ткань входит в состав практически всех структур организма и формирует вместе с кровью и лимфой внутреннюю среду организма, выполняя при этом множество функций: опорную, трофическую, защитную, репаративную и морфогенетическую [1, 2].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет собой нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного процесса построения внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфо-функциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов [3, 4]. ДСТ предложено рассматривать как один из наиболее важных интегральных маркеров здоровья подростков, отражающий соматический и психический дисонтогенез, свидетельствующий о неблагополучии перинатального периода и нарушениях в висцеральных системах. Значение данного маркера повышается в подростковом периоде, когда проявляются и усугубляются скрытые дефекты соединительной ткани [5, 6].

Наиболее сложными в диагностическом и терапевтическом плане являются недифференцированные варианты ДСТ, которые в отличие от клинически четко очерченных

синдромов Марфана, Элерса-Данлоса, Рандю-Ослера и т. п., не имеют строго определенных симптомокомплексов и выделены в самостоятельную группу ДСТ.

Наибольшее отражение в литературе нашли проявления ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы [7–9]. Вопросам, касающимся состояния нервной системы и позвоночника при ДСТ посвящены лишь немногочисленные исследования, не отражающие в полной мере состояние данной проблемы [10–14.]

Целью данной работы было изучение основных клинических проявлений патологии нервной системы и позвоночника (на примере шейного отдела) у подростков с СДСТ.

Материал и методы. Обследовано 104 мальчика-подростка в возрасте 13–18 лет с диагнозом СДСТ, который устанавливался в соответствии с классификацией болгарских авторов Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашева. Группу сравнения составили 83 подростка того же возраста без признаков ДСТ. Проводилось изучение стигм ДСТ и дисэмбриогенеза, жалоб, анамнестических данных, неврологического и вертебрологического статусов.

В работе были использованы дополнительные методы обследования: реоэнцефалография (РЭГ) с применением функциональных проб (наклоны головы вперед, назад, в стороны, повороты головы в стороны), экстра- и транскраниальная ультразвуковая доплерография (УЗДГ), функциональная спондилография шейного отдела позвоночника (ШОП).

Результаты и их обсуждение. Практически все подростки с СДСТ предъявляли жалобы на цефалгии, тогда как в группе срав-

нения только 43,4 %. Головная боль локализовалась преимущественно в лобной (53,8 %), височной (68,3 %) и затылочной (54,8 %) областях и носила, в основном, сжимающий (65,4 %) и распирающий (47,1 %) характер. Обращает на себя внимание высокая периодичность цефалгий — в 61,5 % случаев они повторялись через день, а у 30,8 % не менее чем один раз в неделю. По мнению 75,0 % подростков причиной головной боли явилась перемена метеоусловий, у 56,7 % она была связана с длительным вынужденным положением головы (при сидении за столом или перед компьютером). У половины обследуемых (51,9 %) цефалгии провоцировались длительной умственной нагрузкой (преимущественно к концу учебного дня) и физическими нагрузками, которые сопровождалась гипервентиляцией (бег) или работой в наклон.

Одним из наиболее часто встречающихся симптомов было головокружение (преимущественно, несистемное), на которое предъявляли жалобы 92,3 % подростков. Плохая переносимость душных помещений, высокой температуры и повышенной влажности, чувство недостатка воздуха отмечалось у 53,8 % подростков, а 31,7 % предъявляли жалобы на укачивание при езде в транспорте.

Нарушения в эмоциональной сфере носили характер эмоционально-лабильных и эмоционально-астенических расстройств на фоне основного заболевания и характеризовались повышенной раздражительностью и вспыльчивостью (28,8 %), лабильностью настроения в течение дня (70,2 %), сниженным фоном настроения (22,1 %), высокой ситуационной тревожностью (26,0 %).

Нередкими были и нарушения сна — на затрудненное засыпание предъявляли жалобы 29,8 % подростков, беспокойный ночной сон с периодическими пробуждениями отмечался у 14,4 % больных.

Приступы потери сознания по типу синкопов отмечались у 29,8 % подростков, а липотимические состояния в 58,7 % случаев.

Отдельную многочисленную группу составляют жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата. Периодические боли в области спины регистрировались у большинства подростков (95,2 %). Наиболее частыми они были в шейном отделе (98,0 %), несколько реже их локализация была в грудном (45,5 %) и пояснично-крестцовом (24,2 %) отделах позвоночника. Хронический характер болевого синдрома отмечался у 79,8 % подростков, а острые, внезапно возникающие боли имели место в 20,2 % случаев.

При анализе анамнестических данных были установлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами по ряду показателей. И, хотя, в настоящее время наблюдается неуклонный рост патологии анте- и интранатального периодов, все же у подростков с СДСТ указания на подобные проблемы в раннем возрасте регистрируются чаще. Гестоз 1-й или 2-й половины беременности у матерей подростков с СДСТ отмечался в 46,1 % случаев ($p < 0,01$), угроза срыва беременности у 29,8 % ($p < 0,01$), асфиксия во время родов у 35,6 % подростков ($p < 0,01$), на диспансерном учете у невролога на 1-м году жизни состояло 28,8 % больных ($p < 0,01$).

У всех подростков при общем осмотре выявлялись стигмы ДСТ и дисэмбриогенеза, по количественному и качественному составу соответствующие 1-й (45,2 %), 2-й (51,9 %) и 3-й (2,9 %) степени тяжести СДСТ.

Среди изменений со стороны нервной системы одним из ведущих и специфических проявлений ДСТ явился симптомокомплекс нарушений, который был назван А.Ю. Ратнером синдромом периферической цервикальной недостаточности. Данный синдром регистрировался практически у всех подростков с СДСТ. Наиболее часто выявлялась его легкая (53,8 %) и средняя (41,3 %) степень.

Проявления церебрального венозного застоя также были характерны практически для всех подростков. Степень тяжести данного синдрома варьировала от субклинической (29,8 %) до легкой (58,7 %) и средней (11,5 %).

Еще одним облигатным проявлением СДСТ явился синдром вегетативной недостаточности. Его субклиническая форма регистрировалась у 30,8 %, легкая степень тяжести у 53,8 %, средняя у 15,4 % подростков. Тяжелых вегетативных расстройств у исследуемых больных не наблюдалось. Наличие вегетативной дистонии подтверждалось высокими баллами при использовании «Скрининг-теста для выявления признаков вегетативных изменений» ($47,4 \pm 1,1$), а также схемы «Клинических симптомов вегетативных изменений» ($50,1 \pm 0,9$) [15]. Полученные данные свидетельствуют о непосредственной вовлеченности и нарушении функций надсегментарных образований вегетативной нервной системы при системной патологии соединительной ткани диспластического генеза. Учитывая мультифакторальный характер этиологии вегетативной дистонии, можно предположить, что происходит суммация имеющихся наследствен-

но-конституциональных факторов, перинатальной патологии, эндокринных изменений пубертатного периода, психоэмоциональных стрессов в т. ч. связанных с восприятием собственного заболевания и отношения к его ярким фенотипическим проявлениям (астеническое телосложение, оттопыренные уши, деформация грудины, сутулость и т. п.) со стороны сверстников.

Проявления ликворной гипертензии хотя и отмечались у большинства подростков (95,2 %), но носили, в основном, субклинический характер (46,2 %), в 43,3 % достигая легкой степени тяжести и, только у 5,8 % отмечалась средняя степень выраженности данного синдрома.

Синдром пирамидной недостаточности также не приобретал выраженного характера и регистрировался у 71,2 % подростков в рамках субклинических проявлений (81,1 %) повышением сухожильных рефлексов с нижних конечностей и их асимметрией, расширением рефлексогенных зон, а также в небольшом количестве случаев снижением зрачковых реакций, недостаточностью акта конвергенции, ограничением взора в стороны.

Немаловажную роль в клинической картине составила группа миофасциальных синдромов с определением соответствующих триггерных зон, которые регистрировались у 95,2 % подростков. Наиболее часто болезненность при пальпации триггерных точек определялась в трапецевидных мышцах (96,0 %), ременных мышцах головы и шеи (39,4 %) и лестничных мышцах (27,3 %).

Патологические изменения опорно-двигательного аппарата (ОДА) определялись в виде нарушения физиологических изгибов позвоночного столба и функционирования позвоночных двигательных сегментов (ПДС). Они были представлены в виде отсутствия или сглаженности разной степени шейного лордоза и гиперлордоза (96,2 %), гипермобильности в одном или нескольких ПДС (79,8 %), функциональных блоков в одном или нескольких сегментах шейного отдела позвоночника, в шейно-грудном переходе (78,8 %), сколиотической установки (51,0 %).

При проведении функциональной спондилографии ШОП, проведенной у 86 подростков, диспластические изменения определялись в 46,5 % случаев. Системный характер в виде уплощения тел позвонков они носили у 21,8 % больных. Среди локальных нарушений развития достаточно часто регистрировалась аномалия Киммерле (17,2 %). Наиболее часто среди патологических трансформаций регистрировались проявления не-

стабильности ПДС — у 61,6 % подростков на уровне C_2-C_5 , причем у 28,3 % из них и в сегменте C_1-C_2 , а изолированное поражение этой области было в пяти случаях. Лестничный характер нестабильности отмечался у 26,4 % больных

Среди дегенеративных изменений ШОП наиболее часто (66,3 %) встречались признаки деформирующего спондилоартроза в сегментах C_2-C_6 в виде субхондрального остеоэсклероза, неравномерного сужения суставных щелей, появления краевых разрастаний суставных отростков. Заостренность унковертебральных сочленений определялась у 44,2 % подростков, что может рассматриваться как следствие нестабильности или начальные проявления остеохондроза.

При исследовании церебральной гемодинамики методом РЭГ уже на фоновых кривых отмечались существенные отличия основных показателей в основной группе от таковых в группе контроля. При проведении функциональных проб наиболее выраженные изменения отмечались при экстензии и поворотах головы. Анализ результатов исследования свидетельствовал о сохраняющихся различиях между обеими группами ($p < 0,01$) в виде повышения таких показателей как продолжительность восходящей части реографической волны, модуль упругости, дикротический и диастолический индексы.

Асимметрия пульсового кровенаполнения была более выражена в вертебро-базиллярной системе (33,3 %), что позволяет предположить неблагоприятные условия функционирования позвоночных артерий и вен вследствие патологических изменений на уровне ШОП (асимметрия мышечного тонуса, смещение гипермобильных позвонков, дисплазии и аномалии ПДС и др.).

При анализе данных УЗДГ средняя линейная скорость превышала показатели контрольной группы ($p < 0,05$; $p < 0,01$) во всех бассейнах (за исключением общих и внутренних сонных артерий), что свидетельствует о наличии спазма церебральных артерий и соответствует преобладанию гипертонического и дистонического типов церебральной гемодинамики на РЭГ.

Следует отметить, что на фоне общих закономерностей изменения линейной скорости кровотока, у ряда подростков имелись индивидуальные особенности, обусловленные, вероятно, спецификой строения отдельных сосудов (извитость, петлеобразование и т. п.). Так, в 2-х случаях отмечалось снижение средней линейной скорости кровотока по средним и задним мозговым ар-

териям, в 1-м по передним мозговым артериям и в 5-ти по интракраниальному отделу позвоночных артерий.

У 46,4 % подростков отмечалась перегрузка позвоночного венозного сплетения. Признаком патологической извитости служил двунаправленный кровоток по ходу сосуда, который регистрировался у 14,3 % подростков по одной или двум позвоночным артериям. Признаки гипоплазии одной из них определялись в 8,9 % случаев.

Для РЭГ и УЗДГ выявлены общие закономерности, отражающие особенности церебральной гемодинамики у подростков с СДСТ: гипертонус сосудов, неустойчивость сосудистого тонуса с тенденцией к ангиоспазму, нарушение упругоэластических свойств сосудистой стенки, повышение сопротивления прекапиллярного русла кровотоку, затруднение венозного оттока из полости черепа, что свидетельствует о необходимости включения подобных исследований в комплекс обследований для данного контингента больных.

Выводы

Проведенное углубленное исследование подростков с СДСТ свидетельствует о существенной роли изменений со стороны ЦНС и опорно-двигательного аппарата в формировании клинической картины заболевания. Следует также отметить, что все подростки были пациентами отделения кардиоревматологии, что подтверждает высокий удельный вес патологии нервной системы и ОДА среди больных СДСТ без специальной выборки.

В качестве основных звеньев патогенеза неврологических и нейроортопедических синдромов можно рассматривать нарушение

нормального функционирования надсегментарных вегетативных образований, изменение свойств сосудистой стенки и элементов позвоночных двигательных сегментов, а также изменение биомеханики опорно-двигательного аппарата и, в частности, позвоночника вследствие дисплазий и аномалий развития в сочетании с хроническим остаточным мышечным напряжением. Последнее может служить источником болевой импульсации, приводить к нарушению трофики ПДС и способствовать формированию стойкого патологического двигательного стереотипа. Особое внимание необходимо уделять прогностически неблагоприятным вариантам — сочетанию выраженных цереброваскулярных изменений (по данным РЭГ, УЗДГ и объективных данных), высокой степени стигматизации и рентгенологических изменений ШОП (дисплазии и аномалии развития, ранние признаки дегенеративных процессов) в т. ч. на фоне перинатального поражения ЦНС и родовых травм.

Учитывая высокую распространенность СДСТ в детском и подростковом возрасте, ее полисистемный характер поражения и генетическую детерминированность, наличие в течение всей жизни индивида, возможность развития различных осложнений вплоть до преходящих нарушений мозгового кровообращения и инсультов [16–21] необходима своевременная диагностика патологических изменений у детей и подростков с СДСТ в т. ч. на стадиях субклинических проявлений, определение влияния predisposing факторов в т. ч. и вертеброгенного происхождения, разработка комплекса лечебных и профилактических мероприятий, направленных на повышение качества жизни таких больных.

Список литературы

1. Гречанина Е.Я., Песочина Э.А., Гречанина Ю.Б. Наследственные заболевания соединительной ткани. Харьков, 1998. 26 с.
2. Вельтищева Ю.А., Ананенко А.А. Современные представления о структуре и функции соединительной ткани в норме и при наследственной патологии у детей. М., 1985. 59 с.
3. Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И. Клинико-иммунологический анализ вариантов дисплазии соединительной ткани. *Терапевт. архив* 1994; 5: 64–66.
4. Шиляев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2, 5: 61–67.
5. Медведев В.П., Куликов А.М. Интегральные маркеры здоровья подростков. Мат. научн.-практ. конф. «Гигиена детей и подростков на пороге третьего тысячелетия. Основные направления развития». М, 1999: 102–103.
6. Дорофеева Г.Д., Чурилина А.В., Дорофеев А.Э. Недифференцированные синдромы дисплазии соединительной ткани и внутренняя патология. Донецк: ООО «Лебедь», 1988. 144 с.
7. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб., 1998. 94 с.
8. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. *Международ. мед. журн.* 1988; 1: 17–22.
9. Bennis A., Mehadju B., Soulam S. et al. Cardiovascular manifestation of hereditary dysplasias of connective tissue. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 1993; 4: 173–181.

10. Ветрилэ С.Т., Колесов С.В., Еськин Н.А., Крупаткин А.И., Палатов А.Е. Сосудистые нарушения при краниовертебральной патологии у детей и подростков. Журн. неврологии и психиатрии 2002; 5: 6–9.
11. Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Зима И.Е., Лисовский Е.В. Неврологические проявления, ассоциированные с генерализованной дисплазией соединительной ткани. Укр. вісник психоневрології 2002; 10, 1 (30) (додаток): 49.
12. Цыганенко В.В. Соединительнотканная дисплазия и вегето-сосудистые нарушения у подростков. Укр. вісник психоневрології 2002; 10, 1 (30) (додаток): 141–143.
13. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. Кардиология 1995; 2: 55–58.
14. Кадырова Л.А., Марченко В.Г., Панченко И.А. Учет генерализованной гипермобильности в генезе вертеброгенных дисемий. Междунар. конгр. вертеброневрологов: Тез. докл. Казань, 1993: 58.
15. Вейн А.М., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Вегетативная дистония. М., 1996. 373 с.
16. Евтушенко С.К. Инсульты у детей (лекция). Донецк, 2000. 20 с.
17. Евтушенко С.К., Сергиенко А.В., Евтушенко Л.Ф., Столика О.Л. Некоторые аспекты церебральной вегетативной сосудистой дистонии у пациентов с пролапсом митрального клапана. Лік. справа 2001; 6: 42.
18. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Новак В.Г. и др. Современные критерии риска внезапной смерти лиц с дисплазией соединительной ткани. Тезисы докладов на конференции по проблемам внезапной смерти. СПб., 1998: 21–22.
19. Grond-Ginsbach C., Schnippering H., Hausser I., Weber R. et al. Ultrastructural Connective Tissue Aberrations in Patients with Intracranial Aneurysms. J. Stroke 2002; 33, 9: 2192–2196.
20. Hademenos G.J., Alberts M.J., Awad I., Mayberg M. et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. Neurology 2001; 56, 8: 997–1008.
21. Ganesan V., Chong W.K., Cox T.C., Chawda S.J., Prengler M., Kirkham F.J. Posterior circulation stroke in childhood. Risk factors and recurrence. Neurology 2002; 59, 10: 1552–1556.

НЕВРОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ, АСОЦІЙОВАНІ З СИСТЕМНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ПІДЛІТКІВ

Д.А. Мітельов, В.Д. Деменко

У статті дано характеристику основних клінічних проявів патології ЦНС і опорно-рухового апарату при системній дисплазії сполучної тканини у підлітків. Представлено особливості церебральної гемодинаміки і стану шийного відділу хребта за даними інструментальних методів дослідження.

Ключові слова: системна дисплазія сполучної тканини, підлітки, нервова система, шийний відділ хребта.

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS, ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE SYSTEMIC DYSPLASIA IN ADOLESCENTS

D.A. Mitelev, V.D. Demenko

The paper presents the character of the basic clinical manifestations of CNS pathology and musculoskeletal system in connective tissue systemic dysplasia in adolescents. Certain features of cerebral hemodynamics and of cervical spine state as regards the data of instrumental methods of investigation are shown in the work.

Key words: connective tissue systemic dysplasia, adolescents, nervous system, cervical spine.

Поступила 18.10.04

РАЗВИТИЕ АПОПТОЗА ЭФФЕКТОРНЫХ КЛЕТОК В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ И β_2 -АГОНИСТОВ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В.Г. Чернуцкий, Ю.В. Одинец

Харьковский государственный медицинский университет

На достаточных клинических исследованиях убедительно показано влияние глюкокортикоидов и β_2 -агонистов на развитие апоптоза эффекторных клеток у детей бронхиальной астмой.

Ключевые слова: апоптоз, бронхиальная астма, глюкокортикоиды, β_2 -агонисты, эффекторные клетки.

Бронхиальная астма (БА) у детей является хроническим воспалительным процессом бронхолегочной системы, в основе которого ведущее значение принадлежит аутоиммунным реакциям на клеточно-тканевых структурах бронхолегочного аппарата [1].

В настоящее время многие исследователи отмечают, что развитие аутоиммунных процессов, в том числе и бронхолегочной системы, является результатом нарушения регуляции процессов обновления и разрушения клеточно-тканевых структур — апоптоз [2, 3].

Апоптоз, или запрограммированная смерть клетки, представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу, приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани. Процесс апоптоза клеток — это биохимически специфический тип гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомальных эндогенных эндонуклеаз, которые расщепляют ядерную ДНК на мельчайшие фрагменты. Морфологически апоптоз проявляется гибелью клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец («апоптотические тельца»), которые тут же фагоцитируются окружающими клетками. Это процесс, посредством которого удаляются нежелательные и дефектные клетки организма. Апоптоз играет большую роль в морфогенезе и является механизмом постоянного контроля размеров органа и их антигенного состава. Снижение апоптоза приводит к опухолевым процессам, а увеличение — к усилению гибели клеток, что влечет за собой повышение эндоаллергенов и выработки на них специфических аутоантител [3–5].

Апоптоз у детей принимает участие в следующих физиологических и патологических процессах:

- запрограммированном разрушении клеток во время эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез);
- осуществление контакта иммунокомпетентных систем с клеточно-тканевыми антигенами различных органов и систем;
- удаление некоторых клеток при избыточной пролиферации клеточных систем в организме ребенка;
- гибели клеток иммунной системы ребенка, как В-, так и Т-лимфоцитов, после истощения запасов цитокинов, а также гибели аутореактивных Т-клеток при развитии в тимусе;
- патологической атрофии гормон-зависимых органов, например, истощение лимфоцитов в тимусе при терапии глюкокортикоидными и цитостатиками;
- патологической атрофии паренхиматозных органов после обтурации выводных протоков, что наблюдается в поджелудочной и слюнной железах, почках;
- гибели клеток, вызванных действием цитотоксических Т-клеток, например, при отторжении трансплантата, коллагенозах, аутоиммунном тиреоидите;
- повреждении клеток при некоторых вирусных заболеваниях, например, при вирусном гепатите, когда фрагменты апоптотических клеток обнаруживаются в печени как тельца Каунсильмана;
- гибелью клеток при действии различных повреждающих факторов, но действующих в меньших дозах, например при высокой температуре, ионизирующем излучении, применении противоопухолевых препаратов.

Таким образом, апоптоз можно рассматривать как с позиции защиты организма ребенка от измененных или поврежденных клеток, которые могут оказываться потенциально опасными для организма, так и с позиции повреждающего фактора при повышенной его активации.

В связи с изложенным, в последнее время активно изучаются факторы ингибирующие и активирующие процессы апоптоза. Ингибиторы включают факторы роста, клеточный матрикс, половые гормоны, некоторые вирусные белки, гены: *bcl* — 2, *bcl* — x4, *Mcl* — 1, *bcl* — W, аденовирусный E1B, 19K, Эпштейн-Барр-вирусный BHRF₁. К активаторам относятся гены *bax*, *bar*, *bad*. *Dcl* — xS, P⁵³ — в норме активирующий апоптоз, недостаток фактора роста, потерю связи с матриксом, глюкокортикостероиды, цитостатики, β₂-агонисты пролонгированного действия (серевент) и его комбинированная форма — «Серетид», некоторые вирусы, свободные радикалы, ионизирующая радиация.

Ген P⁵³ осуществляет контроль за целостностью генома клеток при митозе. При нарушении генома клетка переключается на апоптоз, и наоборот, ген *bcl*-2 ингибирует апоптоз.

Таким образом, недостаток генов P⁵³ или избыток *bcl*-2 приводит к изменению клеток и нарушению регуляторного процесса клеточного обновления, что имеет место при заболеваниях, протекающих с аутоиммунным компонентом, в том числе и в бронхолегочной системе при БА у детей.

Изучение факторов, регулирующих апоптоз, имеет важное значение в разработке лекарственных препаратов, которые способствовали бы нормализации и сбалансировки регуляторных функций клеточных систем, в том числе и в бронхолегочной системе.

Целью настоящего исследования явилось изучение развития апоптоза у детей больных БА, в результате использования терапии предложенной Международным консенсусом по БА.

Материал и методы. Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 228 детей в возрасте от 3 до 14 лет, больных БА, получавших курс лечения, разработанный экспертной группой Международного консенсуса по БА.

В работе использовались иммунологические методы. Определение иммуноглобулинов (Ig) классов M, A, G проводилось методом реакции иммунодиффузии по Манчини (1965); для определения общего сывороточного IgE применяли иммуноферментную

тест-систему (test-system determinational IgE hominis totum immunofermentale). Определение титра комплемента в сыворотке крови осуществляли по Л.С. Резниковой (1967), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — по Haskowa с соавторами (1978), спектрофотометрическим способом селективной преципитации полиэтиленгликолем (ПЕГ-6000).

Абсолютное число Т-лимфоцитов определяли непрямой реакцией иммунофлюоресценции (РНФ) с помощью моноклональных антител. Определяли следующие антигены (кластеры) дифференцировки на клетках иммунной системы: CD₃ — для идентификации общей популяции Т-клеток, CD₄ — для идентификации Т-хелперов (индукторов), CD₈ — для идентификации Т-супрессоров/киллеров, CD₁₉ — для идентификации В-лимфоцитов; CD₉₅ — для идентификации моноклеаров, несущих на клеточной мембране один из маркеров апоптоза (1990).

Результаты и их обсуждение. При проведении клинико-иммунологических исследований детей больных БА до проведения терапии, предложенной Международным консенсусом по БА, отмечено повышение содержания общей фракции системы комплемента и ЦИК коррелирующее с тяжестью течения заболевания. При этом установлено закономерное снижение содержания в сыворотке крови фракций IgM и IgG, резкое повышение IgE, незначительное IgA при легком и среднетяжелом течении и повышение при тяжелом течении БА, а также имеет место повышение маркеров В-лимфоцитов — CD₁₉ и моноклеаров, несущих на клеточной мембране один из маркеров апоптоза — CD₉₅ (таблица). Это указывает на активацию аутоиммунного компонента заболевания. После проведенной ступенчатой терапии, которая включала: кромогликат натрия (интал) детям от 2 до 10 лет до 8–10 мг по 2 дозы 4–5 раз в сутки (1 доза — 1 мг кромогликата натрия, в 1 флаконе — 200 доз); от 10 до 16 лет до 20 мг в сутки (1 доза — 5 мг кромогликата натрия, в 1 флаконе — 112 доз); или недокромила натрия (тайлед) 2 дозы 2 раза в сутки (1 доза — 2 мг недокромила натрия; в 1 флаконе 112 или 56 доз) у детей с легким течением БА (1 ступень).

Дети со среднетяжелым течением БА (2 ступень) терапию проводили недокромилом натрия (тайлед) по 2 дозы 2–4 раза в сутки, ингаляционными глюкокортикостероидами в среднетерапевтических дозах (200–600 мкг/сутки), теофиллином пролонгированного действия (теоклир, пролонгатум, вентакс, тефиллин 300–500, ретафил,

*Данные иммунограмм детей больных БА до и после проведения терапии,
предложенной Международным консенсусом по БА*

Иммунологический показатель	Норма иммунологического показателя	Период проведения терапии	Тяжесть течения БА		
			лёгкое (n=41)	среднетяжёлое (n=38)	тяжёлое (n=35)
C ₀ , гем. ед.	55,4±3,2	До	58,9±2,45	70,3±4,18	81,5±4,16
		После	57,5±1,62	69,8±2,42	76,4±2,31
ЦИК, ед. опт. плотн.	10–40	До	149,8±8,16	180,4±11,2	226,9±5,94
		После	112,6±7,82	129,6±8,47	138,4±10,55
ЦИК/С	0,18–0,72	До	2,54	2,56	2,78
		После	1,96	1,85	1,81
IgM, г/л	1,52±0,04	До	1,28±0,36	1,24±0,26	1,14±0,23
		После	1,30±0,24	1,20±0,13	1,12±0,18
IgA, г/л	1,2±0,06	До	1,16±0,32	1,74±0,38	2,26±0,21
		После	1,24±0,08	1,36±0,18	1,22±0,14
IgG, г/л	13,18±0,38	До	19,40±1,36	9,20±1,40	6,50±1,12
		После	10,82±1,18	7,90±1,15	7,62±1,20
IgE, КЕ/л	35–79	До	90,60±8,14	219,10±16,3	246,48±13,98
		После	81,20±7,45	150,31±11,8	179,14±10,43
CD ₁₉ , %	12–22	До	23,8±1,19	27,5±1,26	29,4±1,97
		После	21,3±1,36	25,6±1,14	27,2±1,76
CD ₃ , %	62–69	До	60,4±4,23	58,7±3,17	56,5±2,89
		После	58,6±3,68	56,2±4,20	54,3±3,15
CD ₄ , %	30–40	До	32,5±2,95	33,4±3,46	35,2±3,28
		После	30,2±1,84	32,6±2,75	31,8±2,52
CD ₈ , %	25–35	До	23,6±2,28	21,8±2,12	19,0±1,10
		После	22,0±1,92	19,3±1,36	16,2±1,18
CD ₄ /CD ₈	1,0–1,4	До	1,4	1,5	1,9
		После	1,4	1,7	2,0
CD ₉₅ , %	5–7	До	16,47±1,86	27,38±2,23	36,42±2,87
		После	19,69±1,73	34,56±2,68	53,28±3,12

Примечание. Значения достоверны при $p < 0,05$ относительно иммунологических показателей до и после проведения терапии.

тео — SR) из расчета 10 мг/кг в сутки и β_2 -агонистами пролонгированного действия — сальметерол (серевент) в дозе 50–100 мкг/сутки или форматерол (форадил) 1–2 дозы препарата (12–24 мкг) 2 раза в сутки.

Детям с тяжелым течением БА (3 степень) терапию проводили ингаляционными глюкокортикостероидами в высоких дозах (800–1000 мкг/сутки) и пероральными глюкокортикостероидами (2–4 мг/кг по преднизолону) коротким курсом 3–5 дней, теофилином пролонгированного действия (теоклир, ретафил, тео — SR, вентакс) из расчета 10 мг/сутки или β_2 -агонистами пролонгированного действия (серевент — 50–100 мкг/сутки или форадил — 1–2 дозы препарата (12–24 мкг) 2 раза в сутки.

Как видно из представленных данных иммунограмм детей больных БА после про-

веденной терапии, предложенной экспертной группой Международного консенсуса по БА, имеет место снижение общей фракции системы комплемента и ЦИК, соотношения ЦИК/С, нормализация фракции IgA, а фракции IgM и IgG оставались сниженными, отмечается снижение IgE при всех степенях тяжести течения БА. Обращает на себя внимание снижение маркеров CD₃ Т-лимфоцитов и нарастающий дисбаланс маркеров CD₄/CD₈ за счет резкого снижения маркеров CD₈ Т-супрессоров/киллеров.

На фоне усугубляющихся нарушений со стороны Т-клеточного иммунитета имеет место резкое повышение мононуклеаров неспецифических на клеточной мембране один из маркеров апоптоза — CD₉₅, что свидетельствует о нарушении регуляторных процессов обновления и разрушения клеточно-тканевых

структур бронхолегочной системы, усиливая аутоиммунный компонент заболевания. Это находит свое подтверждение нарастанием титра аутоантител к клеточно-тканевым структурам трахеи, бронхов и легочной ткани в зависимости от тяжести течения заболевания. Таким образом, проведение ступенчатой терапии БА у детей не только не способствует снятию аутоиммунного компонента на клеточно-тканевых структурах бронхолегочной системы, но и приводит к нарушению взаимодействия в системе иммунокомпетентных клеток по их способности реагировать с собственными клеточно-тканевыми антигенами бронхолегочных структур.

Так при ингаляционном применении флутиказона пропионата в дозе 200 мкг 2 раза в сутки обладает способностью вызывать выраженный эозинофильный апоптоз. В эксперименте показано, что требуется всего лишь 0,3 нмоль флутиказона пропионата (фловент), чтобы вызвать 50 % эффекта апоптоза. Комбинация флутиказона пропионата с сальметеролом (сервент) в дозе 50 мкг увеличивает активность кортикостероидов приблизительно в 3 раза. Комбинация флутиказона пропионата и сальметерола (сервент) активизирует процессы апоптоза и Т-лимфоцитов, являющихся важными факторами как регуляции так и инициации хронического воспаления бронхолегочного аппарата при БА у детей.

Таким образом, применение глюкокортикоидной терапии и ее комбинация с β_2 -аго-

нистами пролонгированного действия (сервент) приводит к активации процессов апоптоза у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА. Данные фармакологические препараты являются химически агрессивными по отношению к иммунокомпетентным клеткам, участвующим в регуляции и реализации патогенеза БА, что приводит к усилению аутоиммунного компонента и отягощению тяжести течения заболевания.

Выводы

1. БА у детей протекает с процессами активации апоптоза клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы и эффекторных клеток, усиливающих аутоиммунный компонент патогенеза заболевания.

2. Апоптоз иммунокомпетентных клеток при БА у детей переводит патологический процесс в бронхолегочной системе по пролиферативной направленности с последующим развитием бронхо- и пневмосклероза, эмфиземы легких, дыхательной недостаточности.

3. Процесс активации апоптоза бронхолегочных структур и эффекторных клеток при БА у детей подтверждается повышением маркеров CD_{95} .

4. Мононуклеары, несущие на клеточной мембране один из маркеров апоптоза CD_{95} , наиболее повышены после проведения ингаляционной глюкокортикоидной терапии в сочетании с пролонгированными β_2 -агонистами при среднетяжелом и тяжелом течении БА у детей.

Список литературы

1. Каганов С.Ю. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1999. 367 с.
2. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клеток (апоптоз). М.: Медицина, 2001. 189 с.
3. Волянский Ю.Л., Колотова Т.Ю., Васильев Н.В. Молекулярные механизмы программированной клеточной гибели. Успехи современной биологии 1994; 114, 6: 679–692.
4. Цыпленкова В.Г., Бекротнова Н.Н. Апоптоз. Арх. пат. 1996; 58, 5: 71–74.
5. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах. Иммунология 1996; 1: 10–23.

РОЗВИТОК АПОПТОЗУ ЕФЕКТОРНИХ КЛІТИН В РЕЗУЛЬТАТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ ТА β_2 -АНТАГОНІСТІВ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

В.Г. Чернуський, В.Г. Одинець

На достатніх клінічних дослідженнях обґрунтовано показано вплив глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів на розвиток апоптозу ефекторних клітин у дітей хворих на бронхіальну астму.

Ключові слова: апоптоз, бронхіальна астма, β_2 -агоністи, глюкокортикостероїди, ефекторні клітини.

DEVELOPMENT OF APOPTOSIS OF EFFECTOR CELLS AS A RESULT OF USING GLUCOCORTICOSTEROIDS AND β_2 -AGONIST IN CHILDREN ILL WITH BRONCHIAL ASTHMA

V.G. Chernuskiy, Yu.V. Odynets

An effect produced by glucocorticosteroids and β_2 -agonists on the development of effector cell apoptosis in pediatric patients with bronchial asthma is shown on sufficient clinical studies.

Key words: apoptosis, bronchial asthma, glucocorticosteroids, β_2 -agonists, effector cells.

Поступила 01.04.04

НЕВРОЛОГИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЖЕНЩИН

Т.Д. Бахтеева

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

На основании изучения клинико-психопатологических и патопсихологических исследований женщин с различными формами неврозов, разработаны принципы терапии и профилактики этих нарушений. Специфика лечебного влияния на женщин состоит в следующем: преимущественное использование недирективных и групповых форм терапии, включение в комплекс психотерапевтических средств семейной психотерапии. Разработанная система характеризуется более высокой эффективностью в сравнении с традиционными методами.

Ключевые слова: *невротические расстройства, неврастения, соматоформные расстройства, тревожно-фобические расстройства, фармакотерапия, психотерапия.*

В настоящее время установлено, что невротические расстройства имеют особенности, обусловленные полом, что определяет необходимость разработки соответствующих принципов терапии [1–4]. На основе изучения клинико-психопатологических и патопсихологических особенностей невротических расстройств у 316 женщин с различными формами невротических расстройств разработана система терапии и профилактики данной патологии [3, 5].

В основу разработанной системы положены общие принципы (необходимые в терапии невротических расстройств, как у мужчин, так и у женщин) и специфические, применение которых обусловлено гендерными различиями.

К общим принципам относились: единство биологических и социальных воздействий; разносторонность усилий и воздействий, применение различных средств и методов медицинского, психологического и социального воздействия на больного; последовательность проводимых мероприятий; принцип партнерства, направленный на мобилизацию и формирование здоровых установок личности [6, 7].

Специфические принципы сводились к следующим: предпочтительное использование недирективных методов с проявлениями сопереживания и поддержки: преобладание групповых форм воздействия над индивидуальными; облигатное включение в комплекс психотерапевтических мероприятий семейной психотерапии [8].

В разработанной системе использование тех или иных мероприятий основывалось на тщательном изучении психопатологических особенностей каждой формы невротических расстройств, характера психогении, роли микросоциума в динамике течения заболевания, а также личностных особенностей пациенток.

Терапия у больных неврастениями женщин была направлена на: снятие астении и повышение возможностей личностных адаптивных механизмов; коррекцию отношения к себе; выработку саногенных поведенческих стереотипов, направленных на преодоление сенсорной депривации.

Терапия у больных неврастениями женщин основывалась на сочетании фармакологических и психотерапевтических воздействий.

Фармакотерапия проводилась с использованием общеукрепляющих, вегетостабилизирующих и психотропных средств. Комплекс психотерапевтических методов включал применение рациональной психотерапии по Дюбуа, групповой психотерапии по Б.Д. Карвасарскому и аутогенной тренировки по И. Шульцу (упражнения первой степени) [1, 9, 10]. При этом патогенетическое значение имело применение рациональной и групповой психотерапии, а аутогенной тренировке придавалось симптоматическое значение.

При лечении соматоформных расстройств у женщин решались следующие задачи: купирование клинических проявлений; осозна-

ние пациенткой механизма «соматизации»; гармонизацию соотношений образа «Я» и «образа мира».

Основой терапии у женщин с соматоформными расстройствами являлось сочетание фармакотерапии (вегетотропные препараты, транквилизаторы, антидепрессанты и нейролептики) и психотерапии (рациональной, наркопсихотерапии и групповой психотерапии). Патогенетической в данном случае была групповая психотерапия [11–13].

У женщин с тревожно-фобическими расстройствами терапия была направлена на решение следующих задач: повышение личностных возможностей адаптации; преодоление условно-рефлекторной фиксации развития тревожно-фобической симптоматики.

Лечебные воздействия при данной форме патологии также основывались на сочетании фармако- и психотерапии. При проведении фармакотерапии использовался широкий спектр препаратов (транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, вегетотропные средства, ноотропы, витамины и т. д.). Препаратами первого выбора при лечении данной патологии являются антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флюоксетин, паксил, ципралекс), обладающие помимо антидепрессивных транквилизирующими и анксиолитическими свойствами.

Патогенетической формой психотерапии являлась поведенческая терапия (условно-рефлекторный тренинг) [11]. Симптоматические воздействия базировались на использовании рациональной психотерапии, аутогенной тренировки и наркопсихотерапии с помощью газовой смеси закиси азота и кислорода [11, 14].

Для оценки эффективности разработанной системы терапии у больных невротическими расстройствами женщин проводился анализ клинических, параклинических и психодиагностических показателей. Динамика социального функционирования оценивалась с помощью интегративного показателя качества жизни [15]. Указанные показатели изучались нами в 2-х клинических группах — основной и группе сравнения. Больные основной группы (104 женщины) получали терапию, основанную на разработанных принципах, а больные группы сравнения (93 женщины) — терапию, не учитывающую выявленные закономерности.

Особый интерес среди всех показателей представляла динамика интегративного показателя качества жизни.

Как свидетельствуют данные рис. 1 у женщин в основной группе до лечения ве-

личина интегративного показателя составляла 4,4 балла, что достоверно отличалось от здоровых (рис. 2). Наиболее низкими в этой группе были значения по шкалам физического благополучия (4,3 балла), работоспособности (4,6 баллов), общественной и служебной поддержки (4,5 балла). Родственники и врачи не считали пациенток столь больными, неработоспособными, не имеющими возможностей лично и духовно реализовываться (рис. 1). По этим шкалам оценки родственников и врачей превышали оценки самих пациенток.

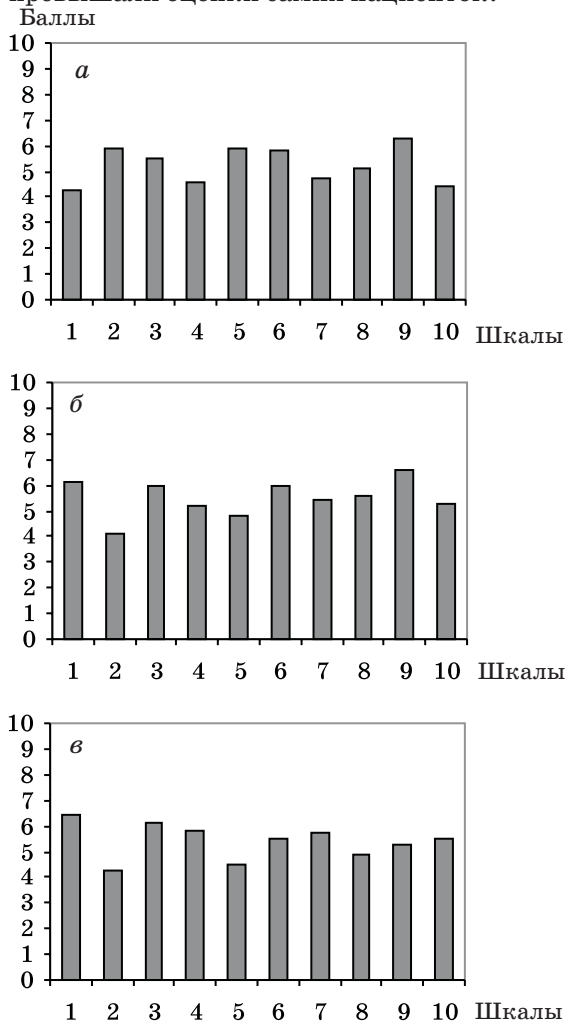


Рис. 1. Средние показатели качества жизни больных невротическими расстройствами женщин до лечения (основная группа) по их собственной оценке (а), оценкам родственников (б) и врачей (в)

Здесь и на рис. 2–4 условные обозначения шкал: 1 — физическое благополучие; 2 — психологическое/эмоциональное благополучие; 3 — самообслуживание и независимость действий; 4 — работоспособность; 5 — межличностное взаимодействие; 6 — социо-эмоциональная поддержка; 7 — общественная и служебная поддержка; 8 — личностная реализация; 9 — духовная реализация; 10 — общее восприятие качества жизни

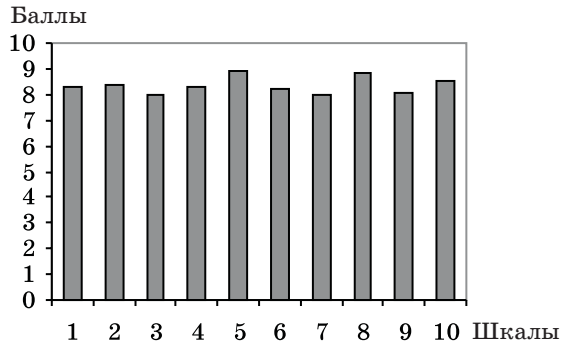


Рис. 2. Средние показатели качества жизни здоровых женщин

После проведенного лечения величина интегративного показателя качества жизни достоверно возросла и составила 7,5 балла (достоверность с группой здоровых не выявлена) (рис. 3). При этом отмечалось возрастание средних значений по всем шкалам, од-

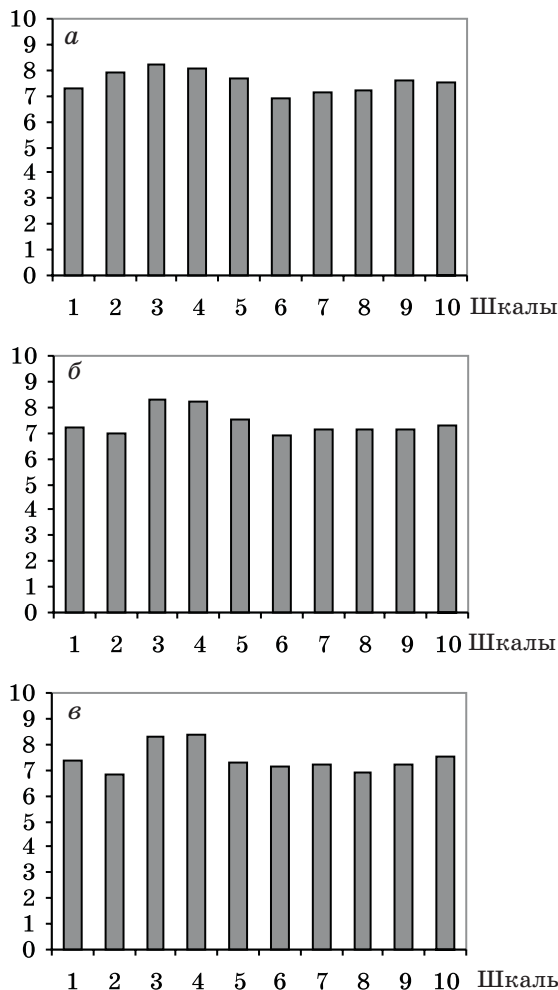


Рис. 3. Средние показатели качества жизни больных невротическими расстройствами женщин после лечения (основная группа) по их собственной оценке (а), оценкам родственников (б) и врачей (в)

нако наиболее выраженным и достоверным оно было по шкалам физического благополучия. Позитивная динамика интегративного показателя качества жизни (в оценке самих пациентов) подтверждалась положительной динамикой оценок родственников и врачей (рис. 3).

Изучение интегративного показателя в группе сравнения свидетельствовало о том, что до лечения эта величина (по оценке пациенток) составляла 4,6 балла (рис. 4). Особенности «профиля» качества жизни у больных невротическими расстройствами женщин по их собственным оценкам, оценкам родственников и врачей существенно не отличался от такового в основной группе (преобладающие снижение средних значений по шкалам физического благополучия, работоспособности, личностной реализации). После проведенного лечения в группе сравнения также как и в основной, регистрировался рост величины интегративного показателя, которая в оценке самих женщин составила 6,4 балла. Прирост значения интегративного показателя сопровождался ростом значений по всем шкалам, однако, этот прирост не характеризовался статистической достоверностью (рис. 4).

Интегративная оценка эффективности терапии в основной группе и группе сравне-

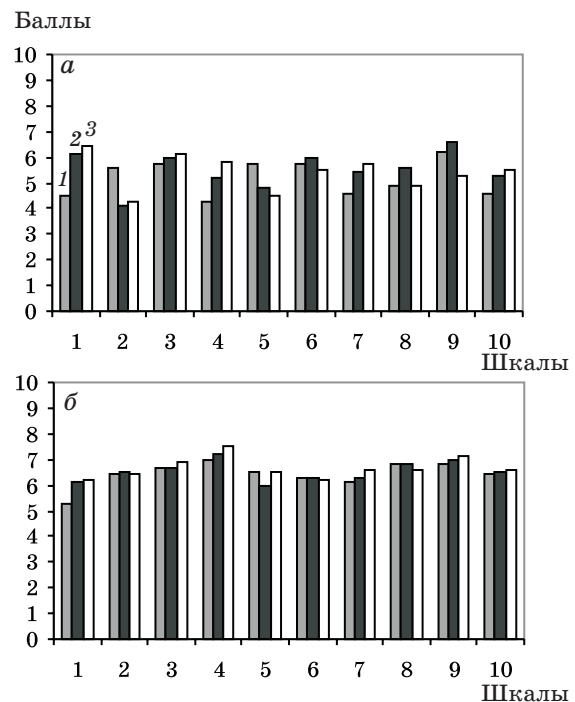


Рис. 4. Средние показатели качества жизни больных невротическими расстройствами женщин до (а) и после лечения (б) (группа сравнения) по их собственным оценкам (1), оценкам родственников (2) и врачей (3)

ния проводилась в соответствии с общепринятыми градациями (выздоровление, значительное улучшение, улучшение, отсутствие динамики, ухудшение). Полученные результаты представлены в таблице.

ление отмечено у 68,8 % женщин, значительное улучшение у 18,8 %, улучшение — у 9,4 %, отсутствие эффекта — у 3,1 %.

Результаты оценки эффективности в целом по группе также отражали высокую эф-

Оценка эффективности терапии у больных невротическими расстройствами женщин

Критерии оценки эффективности	Формы невротической патологии			Общее число больных (n=104)
	неврастения (n=35)	соматоформные расстройства (n=37)	тревожнофобические расстройства (n=32)	
	<i>Основная группа</i>			
Выздоровление	26 (74,3 %)	25 (72,5 %)	22 (68,8 %)	73 (70,2 %)
Значительное улучшение	5 (14,2 %)	7 (18,9 %)	6 (18,8 %)	18 (17,3 %)
Улучшение	4 (11,4 %)	4 (10,8 %)	3 (9,4 %)	11 (10,5 %)
Отсутствие эффекта	—	1 (2,7 %)	1 (3,1 %)	2 (1,9 %)
Ухудшение	—	—	—	—
	<i>Группа сравнения</i>			
Выздоровление	14 (45,2 %)*	12 (36,4 %)**	12 (41,4 %)*	38 (40,9 %)
Значительное улучшение	12 (38,7 %)*	18 (54,5 %)**	9 (31,0 %)*	39 (41,9 %)
Улучшение	4 (12,9 %)	3 (9,1 %)	6 (20,7 %)	13 (13,9 %)
Отсутствие эффекта	1 (3,2 %)	—	2 (6,9 %)	3 (3,2 %)
Ухудшение	—	—	—	—

Примечание. Различия между основной группой и группой сравнения достоверны * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

Как свидетельствуют представленные данные у больных основной группы при всех формах патологии выявлена высокая эффективность проводимой терапии.

При этом у больных неврастениями женщин выздоровление зарегистрировано у 74,3 %, значительное улучшение у 14,2 %, улучшение у 11,4 %.

Эффективность разработанной терапии у больных соматоформными расстройствами женщин характеризовалась следующими показателями: выздоровление отмечено у 72,5 %, значительное улучшение у 18,9 %, улучшение — у 10,8 %, отсутствие эффекта — у 2,7 %.

У женщин с тревожно-фобическими расстройствами оценка эффективности разработанной системы показала, что выздоров-

лежность разработанной системы терапии (выздоровление получено у 70,2 %, значительное улучшение — у 17,3 %, улучшение — у 10,5 %, отсутствие эффекта — у 1,9 %).

Сопоставление с группой сравнения показало, что между группами (по всем формам патологии и по группе в целом) имеются достоверные различия по критериям выздоровления и значительного улучшения (т. е. в основной группе преобладали выздоровевшие женщины, а в группе сравнения — достигшие значительного улучшения).

Полученные данные свидетельствуют о более высокой терапевтической эффективности разработанной системы по сравнению с традиционно используемым, что определяет возможность и необходимость ее широкого использования в практике.

Список литературы

1. Карвасарский Б.Д. Психотерапевтическая энциклопедия. СПб.: Питер Ком., 1998. 752 с.
2. Михайлов Б.В., Сердюк О.І. Закономірності формування та проявів неспихотичних порушень психічної сфери у хворих на соматичні захворювання. Укр. вісник психоневрології 1999; 7, 4 (22): 22–23.
3. Психотерапия женщин; Под ред. М. Лоуренс. М.: Магуир. СПб.: Питер. 2003. 208 с.: (Серия «Золотой фонд психотерапии»).
4. Stewart D.E. Women and mental health care: therapeutic challenges. Book of Abstract of International Congress SEP-AEN-SEPB. Madrid, 2001: 7.
5. Марута Н.А., Бахтеева Т.Д. Клинико-психопатологические особенности различных форм невротической патологии у женщин. Медицина сегодня и завтра 2004; 3: 59–64.

6. Кабанов М.М. Реабилитация психически больных. Л.: Медицина, 1985. 216 с.
7. Морозов А.М. Психотерапия в комплексе лечения вегетативной дисфункции. Метод. рекомендации. М.: МЗ СССР, 1991. 14 с.
8. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкий В.В. Семейная психотерапия. СПб., 1994. 186 с.
9. Кондрашенко В.Т., Донской Д.И. Общая психотерапия. Минск: Наука і техника, 1993. 478 с.
10. Dibois P. Les psychoneuroses et leur traitement moral. Paris, 1904.
11. Вельвовский И.З., Лунгарт Н.К., Багалей Е.М., Сухоруков В.И. Психотерапия в клинической практике. К.: Здоров'я, 1984. 160 с.
12. Рудестам К. Групповая психотерапия. СПб.: Питер Ком., 1998. 384 с.
13. Ялом И. Теория и практика групповой психотерапии. СПб.: Изд-во «Питер». 2000. 640 с. (серия «Золотой фонд психотерапии»).
14. Телешевская М.Э. Наркопсихотерапия при неврозах. Л., 1969. 165 с.
15. Марута Н.А., Панько Т.В., Яедак И.А. и др. Критерий качества жизни в психиатрической практике. Харьков: РИФ «Арсис», ЛТД, 2004. 240 с.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НЕВРОТИЧНИМИ РОЗЛАДАМИ ЖІНОК

Т.Д. Бахтєєва

На підставі вивчення клініко-психопатологічного та патопсихологічного дослідження жінок із різними формами неврозів розроблені принципи терапії та профілактики цих порушень. Специфіка лікувальних впливів у жінок полягає у наступному: переважне використання недирективних та групових форм терапії, включення до комплексу психотерапевтичних заходів сімейної психотерапії. Розроблена система характеризується більш високою ефективністю при порівнянні з методами, які використовуються традиційно.

Ключові слова: *невротичні розлади, неврастенія, соматоформні розлади, тривожно-фобічні розлади, фармакотерапія, психотерапія.*

AN ASSESSMENT OF EFFICACY OF THERAPY IN WOMEN WITH NEUROTIC DISORDERS

T.D. Bakhteyva

On the base of investigation of a clinical-psychopathological and pathopsychological examination of female patients with different forms of neuroses principles of therapy and prevention of these disorders were worked out. Specific features of therapeutic influences in female patients are as stated below: a predominant usage of non-directive and group forms of therapy, an including of family psychotherapy to the complex of psychotherapeutic measures. The system worked out is more effective in comparison which traditional methods.

Key words: *neurotic disorders, neurasthenia, somatophorm disorders, anxiety-phobic disorders, pharmacotherapy, psychotherapy.*

Поступила 03.11.04

ХИРУРГИЯ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТРАРГІНІНА В ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ ЗА ДАНИМИ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

О.І. Сергієнко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Вивчена ефективність використання препарату цитраргінін у 24 хворих неспецифічним виразковим колітом. Встановлено, що застосування препарату в комплексі лікування сприяє прискоренню регресії клінічних ознак захворювання і відновленню імунологічного гомеостаза.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, імунітет, цитраргінін.

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) є одним з найбільш тяжких захворювань органів травлення серед осіб молодого віку. Часті загострення протягом тривалого періоду призводять до втрати хворими працездатності, їх інвалідизації і обумовлюють соціальну значимість проблеми.

НВК характеризується складним патогенезом, центральне місце у якому належить імунним розладам [1, 2]. Дані літератури свідчать про багаточисельні, але не закономірні зміни клітинного і гуморально-імунітету. Більшість авторів відмічають явища імунологічної недостатності, пов'язані із Т-клітинною ланкою імунітету. Визначено порушення співвідношення регуляторних субпопуляцій імуніцитів, різноспрямовані зміни імунорегуляторного індексу [1, 3]. На думку багатьох дослідників головним фактором імунопатологічного механізму при хронічних запальних захворюваннях кишечника (ХЗЗК) є дефіцит секреторного IgA [3]. Визнають важливу роль у патогенезі ХЗЗК клітинних цитотоксичних реакцій [4]. Приділяють увагу антинейтрофільним антитілам, які виконують імунорегуляторну функцію [2].

Існує цілий ряд факторів, яких важко уникнути і які поступово поглиблюють порушення імунологічної реактивності і неспецифічної резистентності організму хворих на НВК, а саме: необхідність дотримання рафінованої дієти, кортикостероїдна терапія, вплив навколишнього середовища, тощо. Проблемою сучасного лікування НВК

є не тільки зменшення активності запального процесу під час загострення, а й підтримка захисних сил організму. Для корекції імунологічних порушень при НВК запропоновані аутоцитокіноterapia, імуностимулятори, модулятори імунної відповіді різного походження [1]. Разом з цим, і сучасні методи імюнокорекції здійснюють тільки тимчасовий лікувальний ефект, що обґрунтовує актуальність пошуку більш ефективних препаратів та схем лікування [5].

Нами для дослідження був обраний препарат цитраргінін (лабораторії «Лафаль», Франція), що містить комбінацію природних амінокислот-нейтрального цитрату аргініну 1,0 г, гідрохлориду бетаїну 0,5 г та основний бетаїн 0,5 г у вигляді розчину для орального застосування. Фармакологічні ефекти препарату зумовлені здатністю нормалізувати білковий, вуглеводний та ліпідний обмін, зв'язувати амоніак в крові з утворенням нетоксичних сечовини та глутамату, посилювати енергетичне забезпечення клітин. L-аргінін активує Na, K-АТФазу, є субстратом синтезу оксиду азоту. Складовий компонент препарату бетаїн є природним метаболітом холіну і поліпшує синтез фосфоліпідів клітинних мембран.

Дослідженнями, що були проведені на протязі останніх двох років, отримані свідчення ефективності цитраргініна при лікуванні функціональних та органічних захворювань печінки [6–8], відомості про застосування препарату при лікуванні НВК на сьогодні в літературі відсутні.

Мета дослідження: на підставі вивчення клінічних ознак, визначення показників імунітету, факторів неспецифічної резистентності організму хворих на НВК оцінити стан імунологічної реактивності та неспецифічної резистентності організму при лікуванні базисною протизапальною терапією і при застосуванні в лікувальному комплексі цитраргінину.

Об'єкти та методи. Під спостереженням знаходилося 48 хворих на НВК, які були госпіталізовані у зв'язку із загостренням захворювання. Групу контролю склали 16 здорових осіб. Діагноз НВК був верифікований на підставі клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідно до критеріїв Lennard-Jones [9]. Імунологічні дослідження включали кількісну оцінку Т-лімфоцитів (Е-РУК), субпопуляцій Т-лімфоцитів: Т-хелперів/індукторів (CD4+), Т-кілерів/супресорів (CD8+), ЦІК, IgA, IgM, IgG, проведення НСТ-тесту, визначення фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ) за стандартними та уніфікованими методиками [10]. Статистичну обробку результатів здійснювали стандартними математичними методами.

Хворим призначалось дієтичне харчування на основі дієти №4а–№4в. В залежності від лікувального комплексу всі хворі були поділені на дві групи, які були рандомізовані за віком, статтю, вираженістю НВК та тривалістю захворювання. Хворі першої групи отримували базисну терапію: салофальк (сульфасалазин) 2,0–4,0 г в залежності від тяжкості захворювання (у комбінації таблетки+свічки), поліферментні і симптоматичні засоби. Хворим другої групи окрім базисної терапії призначався

цитраргінін по 10,0 два рази на день, протягом 30 днів поспіль. За показаннями усім хворим призначалися інфузійна терапія, антибактеріальні препарати, еубіотики.

Результати та їх обговорення. При госпіталізації хворі обох груп скаржилися на часті випорожнення (91,67%), домішок крові, слизу, гною у калі (95,83%), тенезми (93,75%), здуття живота (95,83%), загальну слабкість (95,83%), підвищення температури тіла до субфебрильних цифр (56,25%), біль у суглобах (33,33%). 52,08% хворих відмічали випадання волосся, ламкість нігтів, кровоточивість ясен; 33,33% — схильність до простудних захворювань. При огляді у 80% хворих спостерігався дефіцит маси тіла, зниження тургору шкіри, ламкість волосся, зміни слизової оболонки порожнини рота (стоматит, глосит, гінгівіт).

Імунологічні дослідження у хворих на НВК в стадії загострення визначили зміни показників у 91,67% пацієнтів. Встановлено зниження кількості Т-лімфоцитів (35,2±2,2), контроль (54,1±1,2)%; (p<0,05). Одночасно спостерігалось зниження показника Т-хелперів/індукторів (CD4+) на 37,2% відносно контролю (таблиця). Вміст Т-супресорів-кілерів (CD8+) у більшості хворих залишався в межах показника контрольної групи (p>0,05). Імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ був вірогідно знижений (таблиця).

Зміни гуморальної ланки імунітету характеризувались дисімуноглобулінемією, підвищенням вмісту ЦІК. Визначення фагоцитарної активності у хворих на НВК показало зменшення ФІ та ФЧ відповідно у 1,64 і 2,6 рази, що свідчить про зниження функціональної активності фагоцитів (таблиця).

Динаміка показників гуморального, клітинного імунітету і неспецифічної резистентності у хворих на НВК під впливом лікування (M±m)

Показник	Здорові (n=16)	Хворі на НВК до лікування (n=48)	Хворі на НВК після лікування	
			I група (n=24)	II група (n=24)
CD4+, %	43,1±0,9	26,9±0,3*	27,7±0,2*	39,29±0,90* ^{#@}
CD8+, %	20,2±0,7	19,1±0,4	19,8±0,3	21,00±0,47 ^{#@}
CD4+/CD8+	2,00±0,01	1,40±0,02*	1,39±0,03	1,87±0,01* ^{#@}
IgA, г/л	1,64±0,14	2,02±0,20*	2,00±0,12*	2,09±0,13*
IgM, г/л	2,48±0,14	3,07±0,11*	2,86±0,08*	2,22±0,13 [#]
IgG, г/л	11,08±0,76	15,20±1,83*	13,8±0,9	12,45±0,66 [#]
ЦІК, од. опт. щільн.	69,2±1,8	84,1±1,4*	79,2±1,2*	74,1±1,4 ^{#@}
ФІ, %	68,06±3,47	41,40±1,32*	43,2±1,34* [#]	51,83±2,19* ^{#@}
ФЧ, од.	4,72±0,64	1,8±0,2*	2,21±0,31	4,00±0,38 ^{#@}

Примітка. p<0,05 порівняно з показниками: * контрольної групи, # хворих до лікування, @ хворих I групи.

Результати лікування оцінювали як добрі при повній ліквідації характерних клінічних проявів НВК (діареї, болю в животі, тенезмів, домішок крові, гною та слизу у калі), позитивній динаміці об'єктивних лабораторно-ендоскопічних показників. Задовільними вважали результати лікування у разі покращення окремих клінічних симптомів, ендоскопічної картини і даних параклінічних лабораторних досліджень. На незадовільні результати вказувала відсутність позитивної динаміки перебігу хвороби.

Аналіз клінічних проявів після лікування показав, що під кінець четвертого тижня у 62,5 % хворих I групи досягнутий добрий клінічний ефект, у 20,8 % — задовільний, у 16,7 % — незадовільний. У II групі хворих відповідні клінічні зміни спостерігались відповідно у 83,3–12,5–4,16 % спостережень. Найбільш відчутна різниця визначена у динаміці диспептичних проявів: тривалість збереження нудоти в I групі складала (18,2±1,2) днів, в той час як в II групі — (5,2±1,2) днів, ($p < 0,05$); відчуття важкості в животі зберігались (15,2±1,4) і (6,4±2,3) дні відповідно, ($p < 0,05$). Пацієнти, що пов'язували нудоту, відчуття важкості і дискомфорту в животі з прийомом сульфасалазину, відмічали його кращу переносимість при введенні в лікувальний комплекс цитраргініну. У хворих II групи вірогідно швидше зменшувались (зникали) прояви астеничного синдрому: тривалість збереження слабості у хворих I групи (13,3±1,4) днів, II групи — (6,9±1,4) днів ($p < 0,05$). Позитивна динаміка клінічних симптомів у хворих, додатково отримувалих цитраргінін, пояснюється детоксикаційними властивостями препарату, стимуляцією синтезу білка, активацією Na, K-АТФази колоноцитів і поліпшенням всмоктування. Позитивна динаміка больового синдрому у хворих II групи обумовлена знеболюючим ефектом L-аргініну, який нещодавно доведений [4].

Результати вивчення імунограм хворих після лікування свідчать про більш виразну тенденцію до збільшення численності Т-лімфоцитів, субпопуляції CD4+лімфоцитів у хворих II групи, яка не досягала контрольних показників. Позитивні зміни клітинного імунітету у обстежених хворих

пов'язані, насамперед, із впливом аргініну, від достатньої кількості якого залежить інтенсивність проліферації лімфоцитів у тимусі, цитотоксичність лімфоцитів [10]. Враховуючи значну лімфопенію, пригнічуючий вплив глюкокортикоїдів та аміносалцилатів на кількість та функціональну активність циркулюючих імунокомпетентних клітин, повноцінне відновлення пула Т-лімфоцитів є складним процесом і потребує тривалого лікування. У хворих II групи відмічено більш значне покращення показників гуморального імунітету: нормалізація рівня IgM, кількості ЦІК. Одночасно в II групі спостерігались більш виразні позитивні зміни показників ФІ і ФЧ. Зменшення дисімуноглобулінемії та вмісту ЦІК свідчить про імунорегуляторний вплив препарату. Можна припустити, що позитивний вплив препарату на інтенсивність фагоцитозу обумовлений аргініном, який є складовою деяких ферментів лізосом. Отримані результати підтверджують детоксикаційні властивості цитраргініну, які були визначені попередніми дослідниками при метаболічних розладах у хворих із органічними захворюваннями печінки [6, 11].

Висновки

У хворих на НВК спостерігаються порушення імунологічної реактивності і неспецифічної резистентності організму, що характеризуються Т-лімфопенією, зниженням концентрації циркулюючих CD4+ лімфоцитів, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, дисімуноглобулінемією, накопиченням ЦІК, зменшенням показників фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу.

Використання цитраргініну дозволяє досягти клінічної ремісії за більш короткий термін, сприяє відновленню імунного гомеостазу (покращенню показників клітинних факторів імунітету, зменшенню кількості ЦІК і дисімуноглобулінемії, збільшенню фагоцитарного числа і нормалізації фагоцитарного індексу), що є запорукою тривалої ремісії захворювання.

У подальшому перспективно вивчити вплив цитраргініну на показники метаболічного гомеостазу у обстежених хворих, насамперед на стан перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту.

Список літератури

1. Береза Н.М., Крилова О.О. Цитокини та їх застосування у лікуванні неспецифічного виразкового коліту. Сучасна гастроентерол. і гепатол. 2000; 2: 39–44.
2. Schreiber S. Inflammatory bowel disease: Immunologic concepts. Hepato-Gastroenterology 2000; 47, 31: 15–28.

3. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Бычкова Н.Г.* Иммунологические нарушения при хронических неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника. *Клин. медицина* 1990; 3: 22–28.
4. *D'Odorico A., Dinca R., Mestriner C. et al.* Influence of disease site and activity on peripheral neutrophil function in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. and Sciences* 2000; 45, 8: 1594–1600.
5. *Van Deventer S.J.H.* The future of inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm. Bow. Dis.* 2002; 8, 4: 301–305.
6. *Бабак О.Я.* Эффективность использования препарата цитрагинин в терапии хронических гепатитов. *Сучасна гастроентерол.* 2001; 1: 64–66.
7. *Березюк І.В.* Досвід застосування цитрагініну при функціональних та органічних порушеннях печінки. *Сучасна гастроентерол.* 2002; 1: 74–76.
8. *Караулов А.В.* Клиническая иммунология. М.: МИА, 1999. 604 с.
9. *Lennard-Jones J.E.* Classification of inflammatory bowel diseases. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989; 24, 170: 2–6.
10. *Златкина А.Р.* Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1999; 3: 64–70.
11. *Данилова Е.И., Графова В.Н., Кукушкин М.Л. и др.* Эффекты L-аргинина при хронических болевых синдромах. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 1999; 62, 4: 11–13.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИТРАГИНИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ПО ДАННЫМ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.И. Сергиенко

Изучена эффективность использования препарата цитрагинин у 24 больных неспецифическим язвенным колитом. Установлено, что использование препарата цитрагинин в комплексе лечения способствует ускорению регрессии клинических признаков заболевания и восстановлению иммунологического гомеостаза.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, иммунитет, цитрагинин.

THE EFFECTIVENESS OF CITRARGININE APPLICATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COLITIS ULCERATIVE ACCORDING TO THE INDEXIS CLINICAL-IMUNOLOGICAL REASEARCH

Е.И. Sergienko

Effecacy in use of citrarginin in the treatment of 24 patients with ulcerative colitis (UC). Prescription of citrarginin in the combined therapy of pathients with UC leads to acceleration of regression of clinical sings of the diseases and promotes restoration of an immunological gomeostasis.

Key words: colitis ulcerative, imunity, citrarginin.

Поступила 26.07.04

ОСЛОЖНЕНИЯ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ

А.А. Хижняк, А.А. Павлов

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено описание методов регионарной анестезии, показаний, противопоказаний для их проведения. Отдельное внимание уделено осложнениям, возникающим при проведении различных методов анестезии. Таким как: гемодинамические нарушения; неврологические нарушения; развитие эпидуральной гематомы; воспалительная реакция в месте пункции — катетеризации; постпункционная головная боль. Определены методы и способы их профилактики и лечения.

Ключевые слова: регионарная анестезия, спинальная анестезия, эпидуральная анестезия.

И операция, и анестезия, и основная или сопутствующая патология меняют функции организма в ходе оперативного вмешательства и в ближайшем послеоперационном периоде. Знание закономерностей этих функциональных изменений позволяет анестезиологу предвидеть опасности и осложнения, которые могут возникнуть у больного и, следовательно, предупредить их или быть к ним готовым.

Среди осложнений, возникающих вследствие проведения спинальной или эпидуральной анестезии выделяют следующие [1]:

- гемодинамические нарушения;
- неврологические нарушения;
- развитие эпидуральной гематомы;
- воспалительная реакция в месте пункции — катетеризации;
- постпункционная головная боль.

Кроме того осложнения могут быть подразделены подразделить на две группы [2]:

- осложнения, возникающие при пункции и катетеризации спинального и эпидурального пространства;
- осложнения, возникающие при введении растворов местных анестетиков и других лекарственных препаратов.

В 50-х годах частота длительных *неврологических осложнений* вследствие спинальной анестезии оценивалась как 1:10 098 и как 2:10 000 после эпидуральной. В последнем Аууго (1997) опубликовал результаты исследования 103 000 анестезий, которые позволили ему заключить, что частота вышеуказанных осложнений после спинальной анестезии (1:10 000) почти в три раза выше таковых после эпидуральной (0,3:10 000) [3]. Интересно, что эти данные оспариваются результатами работы Dahlgren, Tornebrandt (1995), которые получили больше осложнений при проведении эпидуральной

(10:10 000), нежели спинальной (7:10 000) анестезии [4].

Частота *паралегии* по данным Аууго составила 0,1 на 10 000 гораздо более часто встречаются преходящие неврологические осложнения. После спинальной анестезии частота этого осложнения согласно разным источникам варьирует от 4:10 000 до 80:10 000 при проведении эпидуральной анестезии это же осложнение описывается с частотой от 1:10 000 до 10:10 000 [5].

Риск развития *эпидуральной гематомы* при проведении эпидуральной анестезии расценивается порядка 1:150 000, для спинальной анестезии — 1:220 000 эти данные основаны на анализе 1,5 миллиона анестезий. К факторам риска относят наличие коагулопатии, технические трудности проведения анестезии, установка эпидурального катетера и интервал между проведением анестезии и временем введения антикоагулянтов [6].

Были отмечены также региональные вариации в развитии этого осложнения. В США применяется значительно большая доза низкомолекулярного гепарина для профилактики тромбоэмболических осложнений, поэтому частота развития эпидуральной гематомы в США описана как 1:14 000 по сравнению с 1:2 250 000 в Европе. Для сравнения следует сказать, что риск эпидуральной спонтанной гематомы составляет 1:1 000 000 [7].

Преходящее *раздражение корешков спинномозговых нервов* было описано в связи с применением спинальной анестезии и характеризуется болью с области спины и ягодиц, которая может длиться до 48 часов. Факторы риска включают в себя амбулаторную хирургию с ранней мобилизацией больного после спинальной анестезии, литотомии

ческое положение на столе. Частота варьирует в зависимости от применяемого местного анестетика: 5 % гипербарический лидокаин — 10–37 %; бупивакаин — 0–3 %; мепивакаин — 30–37 %; тетракаин — 6,8 % [8].

Auroy (1997) оценивает частоту остановки сердца при спинальной анестезии 6,4 на 10 000, тот же показатель для эпидуральной — 1 на 10 000.

Частота развития эпидуральных абсцессов при проведении нейроаксиальной анестезии составляет 1 на 1930 (Wang 1999) или по другим данным — 1 на 7500 (Kindler 1996). Риск инфекции увеличивается у больных с нарушениями иммунитета, при использовании стероидов, при использовании эпидуральных катетеров. Однако следует отметить, что частота развития эпидурального спонтанного абсцесса составляет 0,2–2,0 на 10 000 госпитализаций [9].

Частота инфекционных эпидуритов после эпидуральной анестезии составляет 3,7 на 100 000 эпидуральных.

Тот же Auroy сообщает о постоянных неврологических нарушениях после периферических региональных блоков с частотой 1,9 на 10 000, при этом все больные, у которых развились эти нарушения, жаловались на парестезию при проведении блока [10].

Самым частым осложнением, возникающим при пункции и катетеризации спинального и эпидурального пространства является непреднамеренная пункция субарахноидального пространства, что приводит к постпункционной головной боли. Частота этого осложнения колеблется от 0,16 до 1,30 %. Развитие головной боли в этом случае зависит от нескольких факторов и ее частота составляет от 16 до 86 %. Менее часто при этом возникают парестезии и неврологическая симптоматика. Частота этих осложнений составляет от 0,01 до 0,001 %. Большинство неврологических осложнений преходящи и не требуют специального лечения. Крайне редким, но очень тяжелым осложнением, возникающим при пункции и катетеризации эпидурального пространства, является паралич, которая возникает в основном вследствие образования эпидуральной гематомы [11]. Предотвратить развитие стойкого неврологического дефекта помогает своевременное распознавание и хирургическая декомпрессия. Непреднамеренная пункция сосудов эпидурального пространства при проведении катетера происходит примерно в 3–12 % случаев. В настоящее время считается, что риск развития эпидуральной гематомы выше у тех больных, которые получают антикоагулянты

или имеют нарушения свертывающей системы крови. Другие причины развития паралича практически не встречаются, однако о них необходимо помнить: эпидуральный абсцесс, попадание воздуха в эпидуральное пространство при нарушении правил проведения теста на потерю сопротивления и различные сопутствующие заболевания [12].

Введение растворов местных анестетиков часто вызывает значительные изменения гемодинамики: снижение силы и частоты сердечных сокращений. Уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, сердечного выброса и потребления кислорода. Случайное внутрисосудистое или субдуральное введение раствора местного анестетика может привести к таким осложнениям как аритмии, сосудистому коллапсу или высокому уровню субдуральной анестезии. Даже применение тест — дозы местных анестетиков не в состоянии полностью предотвратить развитие этих осложнений. Интересно, что эпидуральная анестезия в грудном отделе сопровождается значительно меньшим симпатическим блоком, чем анестезия, выполненная в поясничном отделе. Это происходит потому, что эпидуральная анестезия в грудном отделе сравнительно мало затрагивает поясничный и крестцовый отделы [13]. Поэтому там происходит компенсаторная вазоконстрикция, которая позволяет избежать развития отрицательных последствий симпатического блока. Из этого следует, что развития интенсивного симпатического блока можно избежать, если провести катетер несколько выше.

Необходимо отметить, что нарушения со стороны гемодинамики после эпидуральной анестезии могут быть обусловлены следующими факторами [14]:

- уровень блокады.
- доза препарата.
- особенности локального анестетика.
- дополнительное введение вазоконстрикторов.
- волемическое состояние, объем циркулирующей крови.

Уровень блокады. Эпидуральная блокада на уровне T_v и ниже обычно не сопровождается заметными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы [12]. При повышении уровня анестезии от T_v до T_1 частота возникновения гипотензии возрастает до 20 %. Это осложнение связано с угнетением симпатической иннервации и расширением периферических сосудов ниже уровня блокады и соответствующим снижением периферического сосудистого сопротивле-

ния. Невральная блокада на уровне T_1 и выше может вызвать уменьшение частоты сердечных сокращений и увеличение сердечного выброса. Последнее частично объясняется ослаблением симпатической иннервации миокарда и угнетением его сократимости. Уменьшение венозного возврата вследствие расширения периферических сосудов также способствует редукции сердечного выброса [15].

Доза препарата. Удовлетворительная степень невралной блокады при эпидуральном введении локальных анестетиков достигается только при относительно высоких дозировках этих препаратов. Анестетики обычно быстро абсорбируются из эпидурального пространства, создавая достаточно высокий уровень в крови. Поэтому при повышенной абсорбции локального анестетика после эпидурального его введения могут развиваться побочные реакции общего характера, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы. Содержание лидокаина в крови после его эпидурального введения, достигающее 4 мкг/мл, сопровождается небольшим повышением кровяного давления в результате увеличения сердечного выброса [16]. Концентрация лидокаина в крови выше 4 мкг/мл приводит к гипотензии вследствие снижения сократимости миокарда и расширения периферических сосудов.

Особенности локального анестетика. Сроки наступления эпидуральной анестезии зависят от особенностей самих локальных анестетиков. Например, при введении хлоропрокаина, лидокаина, этидокаина анестезия развивается очень быстро, а под влиянием бупивакаина она наступает позднее. Препараты быстрого действия вызывают и более выраженную гипотензию благодаря быстрому выключению симпатической иннервации. Кроме того, некоторые препараты (например, этидокаин) особенно быстро проникают через миелинизированные волокна, вызывая и более глубокую симпатическую блокаду, а соответственно и гипотензию [17].

Дополнительное введение вазоконстрикторов. В растворы локальных анестетиков при их эпидуральном введении часто добавляют адреналин. Благодаря этому замедляется абсорбция препарата и увеличивается продолжительность его действия. Абсорбция самого адреналина может вызывать транзиторные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Сообщалось о падении кровяного давления после эпидурального введения растворов локального

анестетика с адреналином [18]. Вероятно, в этих случаях адреналин стимулировал альфа два — адренергические рецепторы периферических сосудов, что вело к их расширению и падению диастолического давления. Стимуляция альфа один-рецепторов вызывает учащение сердечных сокращений и увеличение сердечного выброса, что в некоторой степени компенсирует расширение периферических сосудов. Абсорбция адреналина вызывает изменения со стороны сердца и сосудов на ранних этапах эпидуральной анестезии, однако длительная гипотензия, возникающая при данном методе анестезии, обусловлена более глубокой степенью развивающейся симпатической блокады.

Волемическое состояние, объем циркулирующей крови. У больных в состоянии гиповолемии при эпидуральной анестезии наблюдаются более тяжелые и опасные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы [19]. При проведении эпидуральной анестезии у здоровых добровольцев в состоянии гиповолемии наступала глубокая гипотензия вследствие расширения периферических сосудов, снижались величина сердечного выброса и частота пульса. Добавление адреналина к раствору анестетика несколько уменьшало гипотензию, но не предотвращало ее. Неспособность адреналина повысить сердечный выброс для стабилизации кровяного давления, вероятно, связана со снижением объема циркулирующей крови.

После применения спинальной анестезии падение кровяного давления обычно бывает следствием блокады симпатических волокон. Степень гипотензии обусловлена почти исключительно распространенностью симпатической и сенсорной блокады. Клинические исследования показали, что субарахноидальная анестезия до уровня T_6 часто сопровождается гипотензией в результате уменьшения ударного объема, сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления [20]. Падение величин ударного объема и сердечного выброса объясняется не ослаблением сократительной способности миокарда, а уменьшением венозного возврата. Гипотензию обычно устраняют, поместив пациента в положение лежа на кровать со слегка опущенным головным концом, или инфузией растворов кристаллоидов.

Анестезия на уровне T_x приводит к падению кровяного давления примерно на 15 %. Это связано почти исключительно со снижением периферического сосудистого сопро-

тивления при минимальных изменениях сердечного выброса. Однако при распространении сенсорной и симпатической анестезии до уровня T_1 кровяное давление снижается на 35 %. В подобных случаях гипотензия объясняется не только падением уменьшения сопротивления в сосудах, но и значительной редукцией сердечного выброса.

Прокол твердой мозговой оболочки.

Прокол твердой мозговой оболочки при проведении эпидуральной анестезии еще не является катастрофой и не означает неизбежности невралжных повреждений. Если нет подтверждения наступления анестезии, эпидуральную анестезию начинают налаживать заново, выбирая для этого межкостный промежуток на 2 или более позвонков выше предыдущего.

Если повторная попытка оказалась успешной, то возникает проблема выбора анальгетика. Отверстие в твердой мозговой оболочке создает опасность субарахноидального поступления препарата, вводимого эпидурально, особенно при усиленном давлении во время периодических инъекций или при постоянных инфузиях. Тест-дозы применять не следует, так как существует риск «тотального» спинального блока. Использование локальных анестетиков для послеоперационной эпидуральной анальгезии остается предметом дискуссий. Если больной находится в реанимационном или послеоперационном отделении, где обеспечен постоянный контроль за уровнем анальгезии, то применение локальных анестетиков оправдано. Если подобное наблюдение обеспечить невозможно, эпидуральное введение локальных анестетиков и гидрофильных опиоидов противопоказано; предпочтительно вводить липофильные опиоиды [22].

Продолжающееся истечение цереброспинальной жидкости через прокол в твердой мозговой оболочке служит показанием для так называемой кровяной заплатки. Правда, головные боли после прокола твердой мозговой оболочки в средне грудном отделе возникают редко, так как градиент гидростатического давления между полостью черепа и этим отделом спинного мозга невелик.

Прокол вены. Появление крови при отсасывании через катетер относится к редким осложнениям пункции эпидурального пространства. Примесь крови может наблюдаться, если перед тем, как ввести катетер, в эпидуральное пространство вводили солевой раствор или раствор локального анестетика. Тактика поведения остается такой же, как и при поступлении крови в шприц из поясничного отдела эпидурального простран-

ства. Катетер промывают солевым раствором, очищая его от крови, и повторяют аспирацию. Если кровь продолжает поступать, катетер немного подтягивают и повторяют аспирацию либо же извлекают его и вводят заново в другом месте [23].

Парестезия. Появление парестезии при введении иглы или катетера эпидуральное пространство относится к редким и во всех случаях серьезным патологическим симптомам, указывающим на вероятность прокола твердой мозговой оболочки. Иглу или катетер необходимо удалить и уточнить этиологию парестезии. Если признаки парестезии исчезают, то можно попытаться повторить процедуру введения катетера эпидурально в том же или в другом месте. Если же причиной парестезии был прокол твердой мозговой оболочки, то от данного метода анестезии следует отказаться. Перед операцией и после нее пациента должен осмотреть невропатолог; метод послеоперационной анальгезии должен быть иным.

Задержка мочи. Задержка мочи после эпидуральной анальгезии опиоидами, локальными анестетиками или их комбинацией встречается примерно у 40 % больных [24]. По нашему опыту, вовсе не обязательно удалять мочевые катетеры спустя 2 дня. У мужчин старше 70 лет, у лиц с симптомами простатита или оперированных на предстательной железе мочевые катетеры удаляют одновременно с эпидуральными. По мнению некоторых хирургов, у больных после торакотомии существует повышенная опасность развития отека легких из-за задержки жидкости. Такие пациенты могут не мочиться в течение 12 ч после удаления мочевого катетера.

Тошнота. Эпидуральная анальгезия в отделе иногда осложняется тошнотой, особенно при введении опиоидов. Применение обычных противорвотных средств дает, как правило, хорошие результаты.

Седация. Иногда при эпидуральной анальгезии может наблюдаться седативный эффект, связанный с передозировкой опиоидов. Обычно он проявляется в легкой форме и ликвидируется при снижении скорости эпидуральной инфузии или уменьшении концентрации опиоида во вводимом растворе. Назначение опиоидных антагонистов или агонист-антагонистов для устранения избыточной седации требуется редко, если сама эпидуральная анальгезия проводится правильно [25].

Незначительное нарастание $PaCO_2$ после операций на органах грудной клетки или на верхнем этаже брюшной полости часто про-

исходит даже на фоне адекватной эпидуральной анальгезии в грудном отделе. Величины PaCO_2 обычно колеблются около 45 мм рт. ст. и могут несколько превышать 50 мм рт. ст. Если пациент достаточно бодрый, сотрудничает с врачом, может откашливаться и выполнять другие команды врача, то подобное повышение PaCO_2 не должно вызывать тревоги и не требует особого лечения. Назначение антагонистов опиоидов, снижение скорости инфузии или уменьшение концентрации вводимого эпидурального опиоида — все это может привести к неадекватности анальгезии исключительно в результате «благих намерений».

Постпункционная головная боль (ПГБ).

Лечение ПГБ, основывающееся на клинико-физиологических представлениях этого осложнения, включает в себя две задачи [26]: увеличение продукции ликвора и уменьшение истечения ликвора через оставшийся дефект в твердой мозговой оболочке.

Алгоритм лечения ПГБ:

1. Постельный режим.
2. Инфузионная терапия.
3. Анальгетики.
4. Кофеин.

5. В случае неэффективности всех терапевтических мероприятий прибегнуть к эпидуральному введению аутокрови.

В особо тяжелых случаях прибегают к повторной пункции и введению пломбировочных растворов (20–30 мл). К счастью, необходимость в этом возникает достаточно редко. Так, пломбирование эпидурального пространства производится менее чем у 1 % больных, испытывающих ПГБ. С этой целью используют аутокровь или растворы декстранов. Эффективность декстранов и солевых растворов в этом случае намного меньше, в связи с чем их введение показано в тех случаях, когда противопоказано пломбирование аутокровью. Эффективность достигает 90 %. Кровь следует вводить в непосредственной близости от места инъекции, выполненной при анестезии [27].

Результаты повторных процедур еще лучше. В этих случаях эффективность увеличивается до 95 %. Полагают, что это происходит вследствие того, что первое введение создает матрицу, прикрепляющуюся к шероховатой поверхности твердой мозговой оболочки, образуя «пломбу» на поверхности отверстия. В последующем на эту матрицу прикрепляется повторная доза вводимой крови. При отсутствии эффекта от повторного введения следует предположить наличие других причин головной боли (например, тромбоз кортикальной вены) [28].

До настоящего времени не описано каких-либо серьезных и длительных осложнений пломбирования кровью эпидурального пространства. Наиболее часто это боли в спине, парестезии и радикулопатии. Одно из осложнений — это снижение остроты слуха, которое чаще всего обнаруживается при аудиометрии.

Противопоказаниями являются септицемия, инфекция в месте пункции, заболевания крови или нарушение свертываемости, терапия антикоагулянтами. Пломбирование эпидурального пространства аутокровью в дальнейшем не является противопоказанием к выполнению спинальных методов обезболивания [29].

Таким образом, надеемся, что предоставленная информация и статистические данные помогут вам в более широком применении методов регионарных анестезий в вашей повседневной практике. Привлекательность регионарной анестезии в значительной мере связана с возможностью отказа от необоснованного применения ИВЛ у значительного контингента хирургических больных с тяжелыми соматическими нарушениями, прежде всего при операциях на поверхности тела, конечностях, органах таза и промежности.

С другой стороны, бесспорным представляется преимущество сегментарной блокады при выполнении таких обширных и травматических вмешательств, как панкреато-дуоденальная резекция, при санирующих операциях по поводу панкреонекроза, при брюшно-промежностных экстирпациях прямой кишки, при травматичных вмешательствах на тазобедренном суставе.

В этих случаях удается снизить кровопотерю до минимума. При такого рода операциях предпочтительнее использовать перидуральный блок в качестве компонента анестезиологического пособия.

Накоплена большая информация, подтверждающая преимущества перидуральной анестезии перед различными вариантами анестезиологических пособий в свете защиты организма от операционного стресса. Эти преимущества наиболее заметны у лиц с ограниченными резервами жизненно важных функций организма. Стабильная блокада ноцицептивной импульсации из операционной раны надежно гарантирует от повреждающего влияния операционного стресса, а надежная эндокринно-метаболическая стабильность играет решающую роль в послеоперационном периоде: ранняя активизация больных и достоверное уменьшение частоты тромбоэмболических осложнений — лучшее тому доказательство.

Список литературы

1. Лунд П.К. Перидуральная анестезия. 1975. 145 с.
2. Щелкунов В.С. Перидуральная анестезия. 1976. 173 с.
3. Павлова З.В. Длительная перидуральная анестезия в онкологии. 1976. 192 с.
4. Пащук А.Ю. Регионарное обезбоживание. 1987. 160 с.
5. Ланцев Е.А., Абрамченко В.В., Бабаев В.А. Эпидуральная анестезия в акушерстве. 1989. 29 с.
6. Стрелец Б.М., Чекмарев В.В. Регионарные методы анестезии и экономические аспекты здравоохранения. Кострома, 1996: 23–29.
7. Светлов В.А., Козлов С.П. Регионарная анестезия — новое решение старых проблем. АиР 1996; 4: 53–62.
8. Радущкевич В.П., Барташевич Б.И., Шаповалова Н.В., Караваев Ю.Н. Эпидуральная блокада в современной анестезиологии и интенсивной терапии. Воронеж, 1999: 54–55.
9. Корячкин В.А., Страшинов В.И. Спинномозговая и перидуральная анестезия (пособие для врачей). М., 1998. 36 с.
10. Козлов С.П., Светлов В.А., Лукьянов М.В. Клиническое исследование методов регионарной анестезии и анальгезии. А и Р 1998; 5: 37–51.
11. Anderson G. Epidemiological features of chronic low-back pain. Lancet 1999; 354: 581–85.
12. Aronoff G.M. The role of pain clinic. In: Principles and Practice of Pain Management, Washington, 1993: 481–491.
13. Bengstone R. Physical measures for pain relief. In: Principles and Practice of Pain Management. Washington, 1993: 427–436.
14. Biering-Sorensen F., Bendix A.F. Working off low back pain. Lancet 2000; 355: 1929–30.
15. Borenstein D.G. Epidemiology, Etiology, Diagnostic Evaluation and Treatment of low back pain. Curr. Opinion Rheumatol. 1999; 11: 151–157.
16. Buskila D. Fibromyalgia, Chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome. Curr. Opinion Rheumatol. 1999; 11: 119–126.
17. Camp W., Martin R., Chapman L.F. Pain treshold and discrimination of pain intensity. Science 1962; 135: 788.
18. Gherkin D.S., Deyo R.A., Loeser J.D. et al. An international comparison of back surgery rate. Spine 1994; 19: 1201–1206.
19. Chiswick M.L. Assesment of pain in neonates. Lancet 2000; 356: 6–8.
20. Chochinov H.M. Will to live in the terminally ill. Lancet 1999; 354, 9181: 816–819.
21. Cervero F., Laird J. Visceral pain. Lancet 1999; 353: 2145–2148.
22. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back Pain. New Engl. J. Med. 2001; 344, 5: 363–70.
23. Decadt B., Sussman L., Lewis MNP et al. Randomized clinical trial of early laparoscopy in the management of acute non-specific abdominal pain. Br. J. Surg. 1999; 86: 1383–86.
24. Domar A., Friedman R., Benson H. Behavioral Therapy. In: Principles and Practice of Pain Management, Washington, 1993: 437–444.
25. Dubuisson D. Pathophysiology of pain. In: Principles and Practice of Pain Management, Washington, 1993: 13–25.
26. Edwards W. Systemic pharmacologic approach. In: Principles and Practice of Pain Management, Washington, 1993: 349–362.
27. Evans R.W., Mathew N.T. Handbook of Headache. Philad., Lippincot, 2000. 339 p.
28. Fox P.L., Raina P., Jadad A.R. Prevalence and treatment pain in older adults. CMAJ 1999; 160: 329–33.
29. Hart L.G., Deyo R.A., Gherkin D.C. Physician office visits for low back pain. Spine 1995; 20: 11–19.
30. Kemler M.A., Barends G.A., Van Kleef M. et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. New Engl. J. Med. 2000; 343: 618–24.

УСКЛАДНЕННЯ РЕГІОНАРНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

А.А. Хижняк, О.О. Павлов

Наведено описання методів регіональної анестезії, показання та протипоказання для їх проведення. Окрема увага приділяється ускладненням, виникаючим при проведенні різних методів анестезії. Таким як: гемодинамічні порушення, неврологічні порушення, розвиток епідуральної гематоми, запальні реакції в місцях пункції — катетеризації, постпункційний головний біль. Визначені методи та способи їх профілактики та лікування.

Ключові слова: регіонарна анестезія, спинальна анестезія, епідуральна анестезія.

COMPLICATIONS REGIONS ANESTHESIA

А.А. Hignjak, А.А. Pavlov

The description of methods of regional anaesthesia, indications, contra-indications for their realization is carried spent. The separate attention is given to complications arising at realization of various methods anaesthesia. By such as: haemodynamic of infringement; neurology of infringement; development epidural hematoma; inflammation reaction in a place puncture; afterpuncture a headache. The methods both ways of their preventive maintenance and treatments are determined.

Key words: regional anaesthesia, spinal anaesthesia, epidural anaesthesia.

Поступила 29.07.04

КОРРЕЛЯТИ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ТА СТАНУ НИРОК У ХВОРИХ З КРОВОТЕЧЕЮ З РОЗШИРЕНИХ ВЕН СТРАВОХОДА НА ТЛІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

Б.А. Насібуллін, А.А. Васильєв

Український НДІ медреабілітації та курортології, 11 ГКБ, м. Одеса

У 113 хворих на цироз печінки чоловіків, у яких має місце ускладнення у вигляді кровотечі з розширених вен стравоходу, автори встановили наявність порушень біохімічних показників крові у вигляді підвищення рівня сечовини та креатиніну крові; зниження загального білку. Авторами встановлено, що визначеність цих порушень, а також наявність порушень свідомості у хворих на цироз з кровотечею з розширених вен стравоходу корелює з добовим діурезом. Автори роблять припущення, що стан функції нирок може відігравати патогенетичну роль в розвитку даного ускладнення цирозу і, що корекція зрушень у функції нирок може підвищувати ефективність лікування цирозу печінки.

Ключові слова: цироз печінки; кровотеча з розширених вен стравоходу; функція нирок.

Стійке та досить значне розповсюдження цирозу печінки в популяції сучасного населення [1, 2, 5] обумовлює також розповсюдження одного з поширених ускладнень цієї нозології — кровотечі з поширених вен стравоходу [6].

Сучасні уявлення про патогенез цирозу печінки, здебільш, сконцентровані навколо питань регенераторних процесів в печінці та процесів розрощення та побудови сполукової тканини в печінці [3]. Ще однією групою питань, які розглядаються дослідниками є пошкодження гепатоцитів та пов'язані з цим процесом порушення синтезу білків. Водночас роль інших органів та систем організму в розвитку цирозу і, відповідно, в кровотечі з поширених вен стравоходу вивчається дуже обмежено. Таким чином, зменшується можливість розробки патогенетично обґрунтованих схем лікування даної патології.

Одним з основних методів компенсації кровотечі, як найважливішого патогенетичного механізму вивчаемого ускладнення, сьогодні є масивна перфузія розчинів на тлі гепатотропної та гемастатичної терапії. Однак стан систем виділення, перш за все нирок, практично не враховується, хоча роль нирок в утриманні стабільних показників реології визначається багатьма авторами [7].

З іншого боку, велика кровотеча, як фактор, який впливає на об'єм циркулюючої крові повинна впливати на ниркові функції та процеси (фільтрація і реабсорбція). Порушення цих процесів, в свою чергу погіршує життєдіяльність організму, що вельми небезпечно в умовах патологічного процесу, що розгортається.

Мета роботи: визначити зміни показників складу крові у хворих з обтяженим цирозом печінки та встановити можливий вплив цих змін на порушення функції нирок.

Матеріал і методи. Матеріалом цього дослідження були спостереження над 113 хворими — чоловіками, які поступили до хірургічного відділення 11 ГКБ з кровотечею з розширених вен стравоходу. У всіх хворих, в різні терміни до останнього надходження, діагностовано цироз печінки. Віковий індекс по виборці складав ($53,1 \pm 18,1$) років. В той же час спектр індивідуального віку був дуже широкий і коливався від 32 до 79 років.

При надходженні всіх хворих обстежували. До обстеження входили: огляд, оцінка стану свідомості, показники АТ. На протязі першої доби встановлювали добовий діурез та біохімічні показники крові: загальний білок по Лоурі; сумарні β -ліпопротеїди та преліпопротеїди за допомогою турбулентно-дімарової проби по Бурштейн-Самал; вміст сечовини та креатиніну в сироватці крові [8]. Результати досліджень обробляли статистично.

Результати. Середній вік хворих чоловіків при вступі у відділення складав ($53,1 \pm 18,1$) року. Розподіл хворих по групам віку був таким: до 40 років — 20,8 % від загальної кількості хворих; 41–50 років — 44,2 % та більш ніж 61 рік — 35 %. Наведені дані свідчать, що основну частину хворих цієї патології складають люди зрілого, працездатного віку.

Клінічне обстеження хворих при надходженні встановило, що в основному спостерігались симптоми гострої крововтрати: бліді покрови шкіри, зниження АТ, тахі-

кардія; блювання червоною кров'ю, мелена; зменшення об'єму циркулюючої крові (розрахунок за розміром гематокрита); плутана або порушена свідомість.

Симптоми, що визначились, були настільки яскраві, що маскували прояви основного захворювання — цироз печінки. Слід також відмітити не однакову визначеність деяких симптомів. Наприклад, плутана свідомість або загальмованість мали місце у 29,1 % осіб від загальної кількості хворих; в той же час 70,7 % хворих при надходженні до приймального відділення були при свідомості. У хворих з порушенням свідомості знижка АТ була більшою ніж у хворих, у яких свідомість була не порушеною (80/50 мм рт. ст. проти 100/60 мм рт. ст.).

За об'ємом крововтрати всю вибірку хворих можливо розділити на три категорії: крововтрата до 500 мл — 36,2 %; від 501 до 1000 мл — 42,59 % та більш 1000 мл — 21,2 %. Слід відмітити, що прямої кореляції між об'ємом крововтрати, плутанини свідомості та знижки АТ ми не встановили.

У всіх хворих в першу добу перебування в стаціонарі вимірювали добовий діурез сечі. За цим показником всю вибірку хворих можна розділити на 2 категорії: перша — хворі, добовий діурез яких був не більш 500 мл, складала 30,7 % від загальної кількості хворих; друга категорія — хворі з нормальним або близьким до нормального об'ємом діурезу, (1200–1800 мл) — 69,3 % загальної їх кількості.

Слід відокремити, що кількість хворих з порушенням свідомості, значним падінням АТ практично співпадає з кількістю хворих з порушенням діурезу. Кількість перших складала 29,3 % від загальної кількості хворих, а чисельність хворих з добовим об'ємом діурезу до 500,0 мл складала 30,7 % їх кількості.

Аналізуючи дані біохімічних досліджень, слід зауважити, що дані деяких з цих

показників змінюються ось так: вміст загального білка в сироватці знижувався до нижчих кордонів норми і складав (63,8±9,7) г/л (норма 60–78 г/л). В той же час у 25 % хворих вміст загального білку в сироватці крові тільки (51,1±6,3) г/л, таким чином він був значно меншим ніж в середньому по виборці.

Водночас спостерігається підвищення вмісту сечовини в сироватці крові, в середньому по виборці — (10,3±1,1) ммоль/л, а в 30 % випадків підвищення вмісту сечовини було ще більшим і становило (14,7±1,1) ммоль/л. Вміст креатініну в сироватці теж декілька перевищував норму і складав (110,75±9,4) мкмоль/л. Слід відмітити, що за цим показником не вдалось виділити категорію хворих, у яких відхилення були б надзвичайними.

Вивчення вмісту β- і пре-ліпопротеїдів в сироватці крові не встановили відхилення від норми — (36,75±7,78) ум.од. (інтервал норми — 35–55 ум.од.).

Таким чином, можна констатувати, що у хворих цирозом печінки з кровотечею з поширених вен стравоходу має місце сполучення двох феноменів. Зменшення об'єму добового діурезу та зміни деяких біохімічних показників стану крові. Зокрема, має місце підвищення вмісту сечовини і креатініну в сироватці крові. Слід відмітити, що найбільш яскраво ці зміни виявляються у осіб зі зменшеним добовим діурезом. Можна вважати, що нирки приймають сективну участь в розвитку патологічного процесу при ускладненнях цирозу. Ця участь складається з безпосереднього впливу на підтримку показників гомеостазу. Однак такий режим функціонування може пошкодити самі нирки. Тому для покращання течії цирозу треба проводити у цих хворих корекцію стану цих органів. Більш докладно це питання може бути розв'язане під час наступних досліджень.

Список літератури

1. Борисов А.Е., Андреев Г.Н., Ибадильдин А.С. и др. Реинфузия асцитической жидкости при циррозе печени. Эфферентная терапия 1976; 2, 2: 36–41.
2. Ольшаницкий А.А., Чанов А.В., Мироненко О.Н., Беков А.Д., Бондарь С.И. Прогнозирование кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени. Клиническая хирургия 1992; 3: 24–27.
3. Соринсон С.Н., Корочкина О.В., Фролов А.В., Шапишур О.Л. и др. Трансформация острого вирусного гепатита В в хронический. Клиническая медицина 1996; 2: 37–41.
4. Тимофеев В.В., Коломоец М.Ю. Патогенетичні особливості анемічного синдрому при цирозі печінки. Лікарська справа 1997; 5: 66–71.
5. Учайкин В., Харламова Ф., Выставкина Г. Галстена в лечении острых вирусных гепатитов А и В у детей. Врач 2000; 6: 32–34.
6. Шерцингер А.Г., Минукьян Г.В., Боур А.В., Умрузанов А.В. Энтеральная детоксикация у больных циррозом печени и кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Хирургия 1997; 2: 31–34.

7. Шулитко Б.И. Воспалительные заболевания почек. СПб., Ренкор, 2002. 256 с.
8. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. Одесса: «Астропринт», 1998: 192–204.

КОРРЕЛЯТЫ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С КРОВОТЕЧЕНИЕМ ИЗ РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Б.А. Насибуллин, А.А. Васильев

Анализируя результаты обследования 113 мужчин, больных циррозом печени, осложненным кровотечением из расширенных вен пищевода, авторы выявили нарушение биохимических показателей крови в виде повышения мочевины, креатинина; снижения общего белка. Авторами установлено, что выраженность этих нарушений, а также нарушение сознания у больных с кровотечением из расширенных вен пищевода, коррелирует с суточным диурезом. Авторы высказывают предположение, что состояние функции почек может играть патогенетическую роль в развитии данного осложнения цирроза и что коррекция сдвигов в функции почек может повышать эффективность лечения данной патологии.

Ключевые слова: цирроз печени, кровотечение из вен пищевода, функция почек.

CORRELATION INDEXES BLOOD AND FUNCTION OF KIDNEY WITH MEN WHO WERE ILL WITH CIRRHOSIS OF LIVER AND BLEEDING FROM THE EXTENDED VEN GULLET

B.A. Nasibullin, A.O. Vasilyev

Having analyzed the results of the inspection of 113 men who were ill with cirrhosis of liver, complicated by bleeding from the extended ven of gullet. Authors stated violation of the biochemical indexes of blood as a rise of urea and creatinin levels and as a decline of general albumen level. It has set by the authors, that for the patients with bleeding from extended ven of gullet expression of these violations and also violation of consciousness correlates with day's diuresis. The authors offer a supposition that the kidney's functional condition can have a pathogenetic role in the development of given complication of cirrhosis and that the correction of changes in the kidney's function can promote efficiency of medical treatment of the given pathology.

Key word: cirrhosis of liver, bleeding from the extended ven of gullet, function of kidney.

Поступила 20.09.04

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

АНАЛИЗ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЛУЖБЫ ГИНЕКОЛОГИИ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА В ХАРЬКОВСКОМ РЕГИОНЕ

Ю.С. Паращук, И.А. Тучкина

Харьковский государственный медицинский университет

Проанализирована эффективность работы амбулаторно-поликлинического этапа службы гинекологии детского и подросткового возраста на примере деятельности Харьковского областного центра акушерства, гинекологии и полового воспитания детей и подростков. Координированная работа центра позволила сократить в области число родов и аборт у несовершеннолетних, повысить эффективность лечения гинекологических больных до 78 %.

Ключевые слова: гинекология детская, девочки-подростки, амбулаторная помощь.

Сохранение и укрепление репродуктивного здоровья на современном этапе — одна из важнейших проблем, решение которой весьма сложно, так как зависит от множества составляющих. При этом важно понимание условий и учет факторов, при которых формируются те или иные патологические состояния репродуктивного комплекса. Большинство из них берут начало уже в детском и подростковом возрасте. Максимально рано диагностировать их, провести адекватное лечение и реабилитацию с целью профилактики репродуктивных потерь у взрослых женщин — вот основное направление сохранения будущего генофонда страны [1].

Результаты исследований показывают, что среди женщин репродуктивного возраста, имевших ювенильные кровотечения в периоде полового созревания у 28 % выявлены нарушения менструальной функции, у 30 % — первичное бесплодие, у 35 % — невынашивание беременности, у 2,4 % — предрак и рак эндометрия [2]. Если учесть, что это патология приводит к потере трудоспособности, тяжелым заболеваниям женщины, становится очевидной необходимость выявления и лечения гинекологических заболеваний, нарушений полового развития и менструальной функции у девочек и девушек.

Здоровье матери в значительной степени определяется условиями ее развития в детстве и в подростковом возрасте. Анализ состояния здоровья девочек-подростков показывает, что оно значительно ухудшилось.

Частота гинекологических заболеваний достигает в среднем 13,5 % и значительно меняется с возрастом. Так, у детей школьного возраста она составляет 4,9 % и проявляется чаще всего воспалениями вульвы и влагалища, у девочек до 14–15 лет — 12,5 %, у девушек-подростков 13–18 лет — 20–26 %. Распространенность гинекологической патологии в группах девочек-подростков с экстрагенитальными заболеваниями и при повышенных физических нагрузках значительно возрастает, достигая 61,2 % [3].

При стабильно резком снижении рождаемости среди женщин репродуктивного возраста возросла доля беременности и родов у несовершеннолетних. В 1991–1998 гг. число беременностей уменьшилось на 42,4 %, число родов на 34,2 % при этом 4,5 % от общего числа родов составляли роды у 14–18 летних и 0,5 % от общего числа родов — пришлось на младших подростков до 14 лет. В Харьковской области в 1996 г. доля родов у несовершеннолетних составляла 6,7 %. Беременность в раннем возрасте вызывает беспокойство не только с медицинской точки зрения, но также и с социальной из-за недостаточной подготовленности подростков к материнству. Низкий уровень соматического и репродуктивного здоровья до беременности и многочисленные осложнения в течение беременности обуславливают высокую частоту осложненных родов.

В результате проведенных исследований установлено, что осложнения течения беременности у юных отмечались в 95 %, родов — в 88,4 %. Достоверно чаще, чем у

взрослых регистрировались ранние гестозы, угроза прерывания беременности, тяжело протекающие поздние гестозы, высок процент операций кесарева сечения, акушерского травматизма. Беременность у юных в 52 % протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности [4].

Остается еще высоким процент абортот у несовершеннолетних, несмотря на значительное его снижение. По данным МЗ Украины самая высокая частота абортот, выполненных по медицинским показаниям наблюдается в возрастной группе 15–17 лет.

Таким образом, становится очевидным, что детский и подростковый возраст это тот период жизни женщины, от которого в значительной мере зависит качество их репродуктивного здоровья, а служба детской и подростковой гинекологии — важное звено в обеспечении репродуктивного потенциала.

Цель исследования. Проанализировать эффективность работы амбулаторно-поликлинического этапа службы гинекологии детского и подросткового возраста на примере деятельности Харьковского областного центра акушерства, гинекологии и полового воспитания детей и подростков.

Материал и их обсуждение. В Харьковском регионе при поддержке областного управления охраны здоровья на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №2 в областной клинической больнице (ОКБ) создан и успешно работает областной центр акушерства, гинекологии и полового воспитания детей и подростков.

Центр в своей работе руководствуется Приказом МЗ Украины от 27.12.96 г. № 391 «Про усовершенствование службы детской и подростковой гинекологии» и положениями приоритетных государственных программ «Дети Украины», «Планирование семьи», «Репродуктивное здоровье 2001–2005».

При центре открыт консультативный амбулаторный прием для гинекологических больных и юных беременных г. Харькова и 28 районов Харьковской области, на который направляются больные из кабинетов детской и подростковой гинекологии при детских поликлиниках и женских консультациях города и области.

При необходимости гинекологические больные и юные беременные направляются в стационар ОКБ, где выделены специализированные койки в гинекологическом, патологии беременных и родильном отделениях. За 3,5 года специализированная помощь в Центре получили амбулаторно более 1500 гинекологических больных и беременных от 0 до 18 лет, в стационаре гинекологиче-

ского отделения получили лечение более 700 пациенток — гинекологических больных и беременных.

Работа Центра включает лечебно-профилактическую, образовательную, методическую, координирующую деятельность службы города и области. На сегодняшний день в городе и области открыты кабинеты детской и подростковой гинекологии, и налажена работа специализированных амбулаторных приемов.

Амбулаторно-поликлинический этап службы детской и подростковой гинекологии — это важнейшее звено обеспечения этапности ее работы и эффективности как раннего выявления, так и успешного лечебного процесса. Своевременность оказания амбулаторной помощи гинекологическим больным, высокая квалификация врача — решающие его составляющие.

Для повышения качества оказания высококвалифицированной амбулаторной акушерско-гинекологической помощи больным и юным беременным, с целью усовершенствования и повышения квалификации работающих на амбулаторном приеме врачей детских гинекологов на кафедре акушерства и гинекологии № 2 организована постоянно действующая школа-семинар, где регулярно рассматриваются вопросы диагностики, лечения, профилактики различных гинекологических заболеваний у детей и подростков. В процессе работы семинаров налажена строгая отчетность врачей детских гинекологов, работающих на амбулаторных приемах о своей деятельности, оперативное решение сложных диагностических вопросов, регулярные разборы ошибок в ведении больных, сроках и показаниях к направлению в стационар и подробный разбор ведения диспансерной группы больных на участках. Кроме того организованы крупномасштабные информационные мероприятия, такие как Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и планирования семьи в подростковом возрасте» (1 раз в квартал).

Понимая важность раннего выявления гинекологической патологии, сотрудники центра постоянно работают с врачами-педиатрами, школьными и подростковыми врачами. Эта работа начинается еще со студентами. Так, на кафедре уже 8 лет ведется обучение студентов педиатрического факультета по вопросам детской и подростковой гинекологии. В объеме этой программы только за первые 4 года было обучено более 600 студентов-педиатров, что позволяет им выявлять на этапе поликлинического приема

гинекологическую патологию у детей и подростков в рамках первой ступени оказания специализированной помощи.

Совершенствование службы детской и подростковой гинекологии и, особенно ее амбулаторно-поликлинического звена позволило организовать в Харьковской области 35 специализированных амбулаторных приемов в кабинетах детской и подростковой гинекологии. Специалисты для этих приемов были подготовлены в интернатуре по специальности «Детская гинекология» (всего обучено 50 врачей-интернов с 1993–1994 учебного года по 2002–2003 учебный год).

При анализе работы амбулаторно-поликлинического этапа службы детской и подростковой гинекологии в Харьковской области установлено, что раннее выявление нарушений полового развития и менструальной функции, аномалий развития женской половой системы и других патологических состояний увеличилось на 20 %. Диспансерное наблюдение, осуществляемое на участках врачами детскими гинекологами проводится в соответствии с Приказом № 391. За последний год диспансерная группа больных по области увеличилась почти вдвое за счет улучшения диагностики. Эффективность комплексного лечения гинекологических больных при оценке его качества по диспансерной группе возросла с 52 % до 78 % и выше — в зависимости от характера патологии и возраста пациенток.

На фоне улучшения качества амбулаторно-поликлинической помощи за последний

год отмечается положительная динамика ряда показателей. Так, несовершеннолетние беременные закончили беременность родами в 2002 г. в 584 случаях (в 2000 году в 649 случаях). Число аборт у юных за последние 4 года снизилось почти в 3 раза.

Таким образом, совершенствование амбулаторно-поликлинического этапа акушерско-гинекологической помощи детям и подросткам с комплексным подходом к его рациональной организации, решению кадровых вопросов подготовки и повышения квалификации с четкой координацией работы всей сети амбулаторных приемов службы единым центром, позволяет значительно повысить эффективность функционирования службы детской и подростковой гинекологии в условиях крупного промышленного региона.

Выводы

1. Амбулаторно-поликлинический этап оказания специализированной акушерско-гинекологической помощи девочкам и девушкам является одним из основных в раннем выявлении и своевременной коррекции гинекологической патологии.

2. Опыт строгого контроля над сетью амбулаторно-поликлинических приемов в кабинетах детской и гинекологии с одновременным оказанием им высококвалифицированной лечебно-диагностической и организационно-методической помощи осуществляемый единым Областным центром, позволяет значительно улучшить работу амбулаторно-поликлинического звена службы детской и подростковой гинекологии.

Список литературы

1. *Паращук Ю.С.* Репродуктивне здоров'я дівчаток-підлітків. К.: Здоров'я, 2003. 112 с.
2. *Богдашкин Н.Г., Тучкина И.А.* Детская и подростковая гинекология, опыт и перспективы развития. Междунар. мед. журнал 1998; 3: 59–62.
3. *Кобозева Н.В., Кузнецова М.Г., Гуркин Ю.А.* Гинекология детей и подростков. М.: Медицина, 1988. 302 с.
4. *Paraschuk Yu., Tuchkina I., Lesovaya M.* Effectiveness of various contraception methods with female adolescents residing in a major industrial region of postcommunist Ukrain. 8 European Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology, Prague, 2000: 346–347.

АНАЛІЗ АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СЛУЖБИ ГІНЕКОЛОГІЇ ДИТЯЧОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ У ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ

Ю.С.Паращук, І.О.Тучкіна

Проаналізовано ефективність амбулаторно-поліклінічної служби гінекології дитячого та підліткового віку на прикладі діяльності Харківського обласного центру акушерства, гінекології та статевого виховання дітей та підлітків. Координаційна робота центру дозволила скоротити в області кількість пологів та абортів у неповнолітніх, підвищити ефективність лікування гінекологічних хворих до 78 %.

Ключові слова: гінекологія дитяча, дівчата-підлітки, амбулаторна допомога.

ANALYSIS OF AMBULANCE MEDICAL OF PEDIATRIC AND ADOLESCENTS GYNECOLOGICAL SERVICES IN KHARKOV REGION

Yu.S. Paraschuk, I.A. Tuchkina

The effectiveness of pediatric and adolescents ambulance gynecological services in Kharkov region was studied. The activeness of Regional Center of obstetrics and gynecology led to decrease of level of deliveries and abortions in adolescents patients. Effectiveness of treatment of gynecological patients increased for 78%.

Key words: pediatric gynecology, female adolescents, ambulance services.

Поступила 09.11.04

ФИТОГОРМОНЫ И ГИНКГО БИЛОБА КАК ВОЗМОЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

*В.И. Грищенко, Ю.А. Дубоссарская**

*Харьковский государственный медицинский университет
Днепропетровский медицинский институт народной медицины

Статья посвящена клиническому обоснованию целесообразности применения фитогормонов — климактоплана и препарата гинкго билоба — мемомпланта для терапии при климактерическом и посткастрационном синдромах. Обследованы 30 больных с выраженными нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями обусловленными дефицитом эстрогенов. Индекс Куппермана у 30 % больных составил 15,3 балла, у 40 % — 26,0 баллов и у 30 % — 31,3 балла. Полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности сочетанного приема мемомпланта и климактоплана, связанной с выраженной вегетокорректирующей активностью и психостимулирующим действием.

Ключевые слова: фитогормоны, климактерический синдром, посткастрационный синдром.

Медицинские и социальные аспекты естественной и искусственной менопаузы являются одними из основных тем медицинских публикаций последних лет. Это обусловлено рядом факторов и прежде всего широкой распространенностью климактерического синдрома (КС) и синдрома тотальной овариэктомии (СТО), а также их выраженным негативным влиянием на основные показатели качества жизни больных [1, 2]. Общеизвестно, что не только хирургическое выключение функции яичников, но и возрастные инволютивные процессы являются мощными стрессовыми факторами, которые неизбежно запускают адаптивные реакции различных органов и систем организма — адекватные у здоровых женщин и патологические у больных. Помимо эндокринных нарушений, обязательными компонентами этих реакций становятся вегетативные и психоэмоциональные расстройства, центральным координатором и морфологической основой которых являются структуры лимбико-ретикулярного комплекса [3]. Многообразные и, на первый взгляд, разнородные клинические проявления КС и посткастрационного синдрома, такие как приливы жара, гипергидроз, ознобы, сердцебиение, нарушения сна, депрессия, немотивированная слабость и др., в настоящее время объединяют термином «синдром вегетативной дистонии», который, по мнению А.М. Вейна [4], включает в себя проявления всех форм вегетативной дисрегуляции.

В последние годы отмечены рост числа гинекологических заболеваний и «омоложение» контингента оперируемых женщин. Несмотря на то, что большинство отечественных и зарубежных гинекологов придерживаются тактики органосохраняющих оперативных вмешательств, особенно при операциях на яичниках у женщин молодого возраста, целый ряд гинекологических заболеваний (обширные гнойные поражения, некоторые формы эндометриоза и опухолей яичников) требуют производства радикальных оперативных вмешательств. Тотальная овариэктомия (ТО), произведенная в детородном возрасте, сопровождается, помимо необратимой утратой репродуктивной функции, сложными реакциями нейроэндокринной системы, характеризующими процесс адаптации женского организма к новым условиям [1].

На протяжении последних 10 лет «золотым стандартом» в лечении КС и СТО по праву считают заместительную гормональную терапию (ЗГТ), эффективность которой при длительном курсовом применении чрезвычайно высока [5–7]. Тем не менее известно, что многие гормональные препараты, рекомендованные женщинам в пре- и постменопаузальный периоды, имеют достаточно большое число противопоказаний и побочных эффектов. Кроме того, сознательный отказ женщины от их применения может быть мотивирован материально-финансовыми проблемами, страхом перед онкологическими заболеваниями, увеличением

массы тела и, наконец, реальной возможностью появления нерегулярных маточных кровотечений, крайне нежелательных для больной. Серьезным противопоказанием к применению ЗГТ может быть наличие у пациенток выраженных генетических дефектов системы гемостаза, приводящих к тромбофилическому состоянию и наличие антифосфолипидного синдрома как значимого патогенетического звена многих экстрагенитальных заболеваний, а также осложненной репродуктивного гомеостаза [8, 9].

Поэтому абсолютно оправдано стремление врачей из всего многообразия существующих лекарственных средств выбрать те, которые по своей безопасности, эффективности и доступности могли бы конкурировать с препаратами для ЗГТ, а следовательно, рассматриваться в качестве разумной ее альтернативы [10–12]. Мы полагаем, что одним из наборов лекарственных средств является меноплант (фирма «Др. Вильмар-Швабе», Германия), в 1 таблетке которого содержится 40 мг сухого экстракта листьев гинкго билоба в сочетании с фитогормонами — гомеопатическим препаратом климактопланом (Германия), содержащим пять компонентов: *Cimicifuga*, *Sepia*, *Ignatia*, *Languinaria* и *Lachesis*. Меноплант регулирует тонус сосудов, улучшает кровообращение, препятствует образованию тромбов, обладает противоотечным действием, повышает устойчивость мозга к гипоксии, связывает свободные радикалы, применяется по 1–2 таблетки 3 раза в сутки в течении 3 месяцев в среднем [9].

Климактоплан воздействует на гипоталамус, восстанавливая нейроэндокринные взаимоотношения половых, кортикостероидных и гонадотропных гормонов, обладает выраженной вегетокорректирующей и психостимулирующей активностью, эффективно купирует основные проявления синдрома «вегетативной дистонии», который является неотъемлемой составляющей и своеобразной «визитной карточкой» климактерического и посткастрационного синдромов [11]. Применяется внутрь за полчаса до еды по 1–2 таблетки 3 раза в сутки, длительно (6 месяцев и более), причем, использование нескольких составляющих климактоплана с различным механизмом действия ведет к синергическому эффекту при лечении климактерических расстройств.

Материал и методы. Мы обследовали 30 женщин в возрасте от 40 до 50 лет, 13 из них в постменопаузе с выраженными проявлениями климактерического синдрома и 17 — после тотальной или субтотальной гисте-

рэктомии с одно- или двусторонней аднексэктомией, произведенной более 6 мес. назад по поводу лейомиомы матки и/или аденомиоза. Тяжесть течения КС и СТО определяли на основании подсчета менопаузального индекса Куппермана. Тонус вегетативной нервной системы оценивали с помощью «Схемы исследования для выявления вегетативной дисфункции» [4]. Личностную и реактивную тревожность изучали по шкале Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина (1976). Динамику состояния здоровья женщины на фоне терапии исследовали с помощью визуально-аналоговых шкал (ВАШ). Все показатели регистрировали дважды — до и непосредственно после курса лечения. Исследования проводились амбулаторно: до лечения, через 6, 12 и 24 месяца от начала лечения. Оценку эффективности терапии проводили по следующим критериям: «хорошо» (уменьшение индекса Куппермана более чем на 40 %), «удовлетворительно» (уменьшение индекса на 15–30 %), «без эффекта» (уменьшение не более чем на 10 %), «хуже» (увеличение балльной оценки). Кроме традиционного общеклинического обследования, согласно приказа МОЗ Украины № 503 от 28.12.2002 г., определение показателей артериального давления проводилось при необходимости с помощью суточного мониторинга. Уровень гормонов гипофиза, яичников, щитовидной железы, надпочечников изучали радиоиммунологическим методом с помощью стандартных коммерческих наборов (Чехия, Беларусь). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печени, почек, надпочечников) проводилось с помощью аппарата «Aloka» (Япония) с использованием наружного и влагалищного датчиков. Минеральная плотность костной ткани определялась методом денситометрии с помощью аппарата «Pxi, Lunar.Corp.» США, по Т-критерию. В комплекс диагностической программы включали маммографию. Полученные в процессе исследования цифровые данные обработаны на компьютере типа IBM PC/AT с помощью стандартных статистических программ в соответствии с общепринятыми для медицинских исследований критериями.

Результаты и их обсуждение. При фоновом исследовании у всех женщин выявлены различного рода нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения. В клинической картине заболевания доминировали жалобы на выраженную эмоциональную лабильность (100 %), снижение работоспособности (80 %), неполноценный прерывистый

сон (100 %), немотивированную тревогу или даже страх (70 %). Большинство обследованных (80 %) выражали сильное беспокойство состоянием своего здоровья, каждая 5-я (20 %) женщина указывала на полную апатию, объясняя ее плохим самочувствием (80 %), семейными неурядицами (67 %), неудовлетворенностью половой жизни (83 %). Исходные значения индекса Куппермана у 9 (30 %) больных в среднем составили 15,3 балла, у 12 (40 %) — 26,0 балла, и у 9 (30 %) — 31,3 балла, что позволило оценить тяжесть течения климактерического синдрома в соответствии с общепринятой градацией как легкую, средней тяжести и тяжелую.

Наиболее выраженные нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения, а также повышенный уровень тревожности отмечены у женщин пременопаузального возраста после хирургического вмешательства в объеме пангистрэктомии (более 80 % по схеме А.М. Вейна и 8,2 балла по шкале Спилбергера). У пациенток с климактерическим синдромом эти показатели составили соответственно 30 % и 6,8 балла. Очевидно, временное совпадение радикального хирургического вмешательства с естественной возрастной инволюцией усугубляет биологическую трансформацию организма, приводя к срыву хорошо налаженных защитно-приспособительных механизмов, и как следствие — к нарастанию тяжести нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений.

Всем 30 больным с диагностированным климактерическим или посткастрационным синдромом назначали стандартизованную терапию меноплантом и климактопланом. Контрольные исследования подтвердили высокую терапевтическую эффективность препаратов в отношении синдрома вегетативной дистонии, обусловленного эстрогенной недостаточностью. У женщин с КС отмечена гипоэстрогемия, уровень эстрадиола был в пределах (0,36±0,07) нмоль/л, уровень ФСТ (фолиотропина) составлял (18,6±4,7) мМЕ/л, уровень ЛТ (лютропина) — (12,4±2,8) мМЕ/л. У пациенток с СТО показатель эстрадиола был в пределах (0,29±0,13) нмоль/л, ЛТ — (16,4±3,8) мМЕ/л, ФСТ — (24,6±3,5) мМЕ/л. У 15 (50 %) пациенток были обнаружены различные формы доброкачественной дисплазии молочных желез, что явилось основанием для их совместного диспансерного наблюдения с врачом онкологом-маммологом. Так, хорошие и удовлетворительные результаты лечения отмечены соответственно у 67 % и 31 % обследо-

ванных, лечение было неэффективным только в 2 % наблюдений. При оценке степени редукции отдельных симптомов климактерического и посткастрационного синдромов наилучшие результаты получены в отношении эмоциональной лабильности (на 80 %), нарушений сна (на 75 %), метеозависимости (на 30 %). Вместе с тем один меноплант практически не оказал влияние на частоту «приливов», однако вместе с климактопланом уменьшил их интенсивность и существенно нивелировал эмоционально-негативное их восприятие. Суммарная оценка менопаузального индекса Куппермана после лечения снизилась более чем на 50 %, прежде всего за счет купирования (частичного или полного) нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений. По нашим данным, уже через 10 дней от начала лечения достоверно снизились показатели личностной и реактивной тревожности (по тесту Спилбергера), возростала субъективная оценка состояния здоровья (по ВАШ). К окончанию месячного курса терапии намечившаяся положительная тенденция не только сохранилась, но и прогрессировала по мере приема препаратов, особенно через 6 месяцев. В частности более чем на 40 % снизился уровень тревожности больных, практически в 2 раза улучшилась оценка состояния здоровья, уменьшилась степень выраженности и сузился спектр разнообразных вегетативных нарушений. Отдельно следует отметить хорошую переносимость препаратов. Ни в одном из наших наблюдений не выявлено побочных эффектов препаратов, которые существенно ограничили бы привычный ритм жизни больных, послужили бы поводом к немедленной отмене или снижению дозы препарата. Однако необходимо обратить внимание на то, что эффективность лечения в целом зависит от продолжительности КС и СТО. Оптимальные результаты сочетанной терапии меноплантом и климактопланом нами отмечены при длительности заболевания не более 3 лет и преобладании в клинической картине эмоционально-вегетативных расстройств перманентного и пароксизмального характера. Вероятно, при более длительном анамнезе КС и СТО (более 3 лет), постепенно нивелируется грань между функциональными и органическими нарушениями, вследствие чего большинство клинических компонентов синдрома вегетативной дистонии со временем становятся типичными симптомами вполне конкретных соматических заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклероза и т. д.

Бесспорно, эффективное лечение любого из этих заболеваний возможно только посредством комплексной патогенетической терапии, одним из компонентов которой могут стать фитоэстрогены.

Таким образом, проведенные исследования показали высокую эффективность сочетанной терапии климактопланом и мемоплантом нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений у больных пременопаузального возраста с клинической картиной климактерического или посткастра-

ционного синдрома. Оптимальные результаты лечения наблюдались у женщин с длительностью заболевания менее 3 лет и преобладанием в клинической картине вегетативно-эмоциональных нарушений перманентного или пароксизмального характера. Отсутствие у мемопланта и фитоэстрогенов побочных эффектов и способности вызывать лекарственную зависимость позволяют рекомендовать их сочетание для применения в амбулаторных условиях, при наличии противопоказаний к ЗГТ.

Список литературы

1. Рябцева И.Т., Шаповалова К.А. Заместительная эстрогенная терапия при синдроме постовариоэктомии. Акушерства и женских болезней СПб., 2002; L1, 1: 64–67.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: МИА, 1997: 238–247.
3. Сметник В.П. Индивидуализация подбора заместительной гормонотерапии. Климактерий 2002; 2: 3–5.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: МИА, 2000. 740 с.
5. Вишневецкий А.С., Сафронникова Н.Р., Нурмухамедов А.И. и др. Сравнительная оценка эффективности фитоэстрогенов и натуральных эстрогенов, применяемых в качестве заместительной гормонотерапии у больных климактерическим синдромом. Акушерства и женских болезней СПб. 2002; L1, 1: 68–77.
6. Зайдиева Л.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений в перименопаузе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1997. 36 с.
7. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. М.: МИА, 2001. 677 с.
8. Polatti F., Viazzo F., Colleoni R., Nappi R.E. Uterine mioma in postmenopause — a comparison between two therapeutic of HRT. Maturitas. 2000; 37: 27–32.
9. Warren M.P., Romas R.H. Alternative therapies to hormone replacement therapy. Menopause Biology and pathobiology (ed. Ve R.A. Loboll at al.). Academic press., 2000: 459–480.
10. Ингрид Герхард, Макаров О.И., Венцовский Б.М. Лечение климактерических расстройств при помощи гомеопатического комбинированного препарата. Жун. Praktische Gynakologie. 1998; 3: 400–406.
11. Марианне Хегер. Климактоплан с позиций доказательной медицины. Репродуктивное здоровье женщины 2004; 1 (17): 105–108.
12. Тихомиров А.Л., Лубник Д.М., Казанцева И.А. Ременс в комплексном лечении больных миомой матки. Гинекология 2001; 1, 2: 22–25.

ФІТОГОРМОНИ ТА ГІНГКО БІЛОБА ЯК МОЖЛИВА АЛЬТЕРНАТИВА ЗАМІСНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В.І. Грищенко, Ю.А. Дубоссарская

Стаття присвячена клінічному обґрунтуванню доцільності застосування фітогормонів — климактоплана та препарату гінгко білоба — мемопланта для терапії при клімактеричному та посткастраційному синдромах. Обстежено 30 хворих з вираженими нейровегетативними та психоемоційними порушеннями, зумовленими дефіцитом естрогенів. Індекс Куппермана у 30 % хворих склав 15,3 бала, у 40 % — 26,0 балів і у 30 % — 31,3 бала. Отримані дані свідчать про високу терапевтичну ефективність поєднаного прийому мемопланта та климактоплана, зв'язану з вираженою вегетокоригуючою активністю та психостимулюючою дією.

Ключові слова: фітогормони, клімактеричний синдром, посткастраційний синдром.

PHYTO-HORMONES AND GYNKO-BILOBA AS A POSSIBLE ALTERNATIVE OF HORMONAL REPLACEMENT THERAPY

V.I. Grischenko, Yu.A. Doubossarskaya

The article is dedicated to clinical grounds of value of application of phyto-gormones — Klimaktoplan and a drug of Gynko Biloba — Memoplant for the therapy of climacteric and post castration syndromes. 30 women with severe neural-vegetative and psycho emotional disorders caused by deficiency of estrogens were inspected. Kupperman index among 30 % of them was 15,3 points, 40 % — 26,0 points and 30 % — 31,3. Our data support high therapeutic efficiency of complex application of Memoplant and Klimaktoplan, which connected with their strong vegetative corrective and psycho simulative action.

Key words: phyto-gormones, climacteric syndrome, post castration syndrome.

Поступила 24.11.04

СТОМАТОЛОГИЯ

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕРМАТОКОМПЛЕКСА БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

И.И. Соколова

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено распределение дерматоглифических признаков у 100 больных генерализованным пародонтизом, генетически склонных к его развитию. Выделена группа наиболее информативных и прогностически значимых дерматоглифических признаков, которые позволят выявлять предрасположенность к возникновению генерализованного пародонтиза.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, наследственная предрасположенность, дерматоглифические признаки

В генезе генерализованного пародонтиза прослеживается сложное взаимодействие между местными и общими факторами, провоцирующими условиями внешней среды и генетической обусловленностью [1, 2]. Однако, роль конкретных генетических механизмов наследования и место генетической детерминированности в клиническом полиморфизме заболевания относятся к числу нерешенных проблем пародонтологии.

Комплекс дерматоглифических характеристик является генетически обусловленным и различные нарушения в наследственной системе организма (генные, хромосомные, геномные мутации, изменяющие звенья ферментативной и гормональной регуляции) и неблагоприятные факторы среды (включая инфекционные и инвазивные) влияют на реализацию генов гребешковой кожи, изменяя морфогенные поля, определяющие конфигурацию капиллярных узоров, и сдвиги в системе управления ростовыми процессами [3]. Поэтому дерматоглифика все чаще используется в качестве дополнительного раннего диагностического критерия в комплексном обследовании больных различного генеза [4–7], что позволяет выделить группы риска возникновения той или иной патологии.

Работы по использованию этого метода в стоматологии единичны [8–10]. Так, Ф.З. Савранский и соавт. [8] обнаружили, что частота встречаемости некоторых дерматоглифических показателей (гребневой счет и узоры на пальцах рук, величина ладонного угла *atd*) у

мужчин и женщин с различными показателями интенсивности кариеса имеет неодинаковую выраженность, а в некоторых случаях и разную направленность. Г.Н. Мельничук и соавт. [9], М. Atasu и соавт. [10] также считают, что дерматоглифика является информативным методом оценки роли наследственности в генезе заболеваний и дерматоглифические характеристики можно использовать для прогноза риска возникновения болезней пародонта населения соответствующих географических зон.

Целью исследования явилось изучение особенностей дерматоглифики пациентов, страдающих генерализованным пародонтизом, для уточнения роли генетических факторов в развитии данного заболевания.

Материал и методы. Были исследованы дерматоглифы рук 100 больных пародонтизом (53 женщин и 47 мужчин), у которых прослеживалась наследственная склонность к данному заболеванию на основании клинико-генеалогического анкетирования. Контролем служили 100 здоровых лиц (50 женщин и 50 мужчин) аналогичного возраста и национальности. И основная, и контрольная группы представлены жителями г. Харькова. Отпечатки рук получали по методике Н. Cummins и Ch. Midlo [11]. Дерматоглифы изучались по 49 количественным и качественным показателям отдельно для правой и левой рук и суммарно. Изучаемыми качественными показателями были варианты ладонных складок, узоры на ладони и пальцах, окончания главных ла-

донных линий; количественными — углы, гребневой счет на пальцах и ладонях, общий гребневой счет. Кроме того, проводили подсчет суммарных индексов Фуругаты, Данкмейера, Пола и дельтового [12].

Статистическая обработка полученных результатов произведена по методу Стьюдента с использованием программ Excel и Statgraphics for Windows.

Результаты и их обсуждение. Проведение комплексного дерматоглифического анализа позволило выделить ряд особенностей в дерматокомплексе пациентов страдающих генерализованным пародонтитом.

При изучении встречаемости пальцевых узоров на обеих руках как у больных мужчин, так и у женщин, отмечено, что наиболее часто выявляются большие ульнарные петли (L^u), завитки (W), затем сложные узоры (C/U), дуги (A) и большие радиальные петли (L^R), что в целом соответствует аналогичным показателям у здоровых лиц. Однако, у женщин основной группы на дистальной фаланге I пальца достоверно снижено количество больших ульнарных петель L^u [(33,96±6,51) % против (56,0±7,02) % в контроле, $p<0,05$] и увеличено число сложных узоров C/U [(26,42±6,06) % против (8,0±3,84) % в контроле, $p<0,05$] на правой руке. У мужчин этой же группы выявлены аналогичные тенденции: на правой руке частота встречаемости L^u снижена [(29,78±6,67) % против (52,0±7,07) % в контроле, $p<0,01$], а C/U — увеличена [(21,28±5,97) % против (14,0±4,91) % в контроле, $p<0,05$]. На II пальце у женщин с пародонтитом увеличено количество больших радиальных петель L^R на правой руке [(5,66±3,17) % в сравнении с (4,0±2,77) % в контроле, $p<0,05$] и сложных узоров C/U на обеих руках [(9,43±4,01) % и (2,0±1,98) % в контроле на левой, $p<0,05$; (9,43±4,02) и 0 % в контроле на правой, $p<0,05$]. У мужчин основной группы количество L^R на правой и C/U на левой руке, наоборот, снижено в сравнении со здоровыми лицами ($p<0,05$).

На III пальце было зафиксировано следующее: у больных женщин отмечено значительное уменьшение малых ульнарных петель L^u на правой [(13,21±4,65) % против (30,0±6,48) % в контроле, $p<0,05$] и полное их отсутствие на левой руке [0 % против (16,0±5,18) % в контроле, $p<0,001$]. У мужчин с пародонтитом снижено число L^u на левой руке [(10,64±4,49) % против (18,0±5,43) % , $p<0,05$].

В характере узорного фенотипа дистальной фаланги IV пальца у пациентов с генерализованным пародонтитом также присут-

ствуют общие и разнонаправленные тенденции. Так, число больших ульнарных петель L^u увеличено у женщин на правой и левой руках [соответственно (39,62±6,72) % против (30,0±6,79) % в контроле, $p<0,05$ и (56,6±5,81) % против (42,0±6,98) % в контроле, $p<0,05$], а у мужчин — только на правой [(31,91±6,79) % против (24,49±6,14) % в контроле, $p<0,05$]. Малые ульнарные петли L^u на правой руке и у мужчин, и у женщин достоверно снижены в сравнении со здоровыми лицами ($p<0,05$). В то же время, на левой руке у больных женщин отмечено значительное уменьшение встречаемости этого вида узора [(1,89±1,87) % против (16,0±5,18) % в контроле, $p<0,001$], а у больных мужчин, наоборот, преобладание [(17,02±5,48) % против (10,0±4,24) % в контроле, $p<0,05$]. Также на IV пальце зафиксировано обеднение кожного рисунка у больных генерализованным пародонтитом, выражающееся в отсутствии на левой руке малых радиальных петель L^R у женщин и больших радиальных петель L^R — у мужчин ($p<0,05$).

Достоверных отличий во встречаемости различных видов узоров на V пальце у пациентов основной и контрольной групп не зафиксировано ($p<0,05$).

При анализе индексов узорных типов обращало на себя внимание наличие статистически значимых различий в показателях индексов Пола, Данкмейера, Фуругаты у больных мужчин в сравнении со здоровыми на левой руке ($p<0,01$). У женщин достоверные отличия были зафиксированы как на левой, так и на правой руках ($p<0,001$), но только относительно индексов Данкмейера и Фуругаты. Аналогичные тенденции сохранились и при суммарном подсчете для обеих рук (таблица).

При рассмотрении узорного фенотипа ладоней у лиц с пародонтитом отмечено преобладание на гипотенаре ульнарных дуг (A^u) и сочетанных узоров (A^u/A^c , A^u/L^R) как у женщин, так и у мужчин, что соответствует типам узоров у здоровых лиц. Однако у женщин с пародонтитом в сравнении со здоровыми отмечено статистически достоверное увеличение частоты встречаемости сочетанного узора A^u/A^c на обеих руках [(18,87±5,37) % в сравнении с (2,00±1,98) % в контроле на левой, $p<0,01$; (18,87±3,27) % в сравнении с (6,00±3,36) % в контроле на правой руке, $p<0,05$]. У больных мужчин существенные различия по отношению к здоровым лицам зафиксированы лишь на левой руке и касаются они ульнарных дуг A^u [(36,17±7,0) % против (68,00±6,59) % в контроле, $p<0,05$, сочетанных узоров A^u/A^c

Частота узорных индексов у здоровых и больных пародонтизом мужчин и женщин, жителей г. Харькова, (%±т)

Группа наблюдения	Индекс Фуругаты	Индекс Данкмейера	Индекс Пола	Дельтовый индекс
	Левая + правая рука			
Здоровые мужчины	64,93±2,14	12,29±1,22	7,99±1,22	13,29±1,52
Больные мужчины	68,30±2,15	13,26±1,56	9,06±1,32	13,34±1,57
р	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	Левая + правая рука			
Здоровые женщины	43,44±2,22	31,65±2,08	13,75±1,52	11,89±1,45
Больные женщины	62,82±2,09	19,54±1,72	12,27±1,43	12,88±1,46
р	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05

[(27,66±6,52) % против (14,0±4,91) % в контроле, $p<0,05$] и A^u/L^c [(8,51±4,07) против 0 % в контроле, $p<0,05$].

Узоры на II–IV межпальцевых подушечках у лиц с пародонтизом соответствовали таковым у здоровых лиц и были представлены дополнительными пальцевыми трирадиусами (id, iD), малыми (I) и большими (L) петлями. Однако, лишь у женщин выявлены статистически значимые различия между больными и здоровыми лицами. Это относится к большим петлям L на III подушечке [(13,21±4,65) % против (52,0±7,07) % в контроле на правой, $p<0,001$; (13,21±2,65) % против (60,0±6,93) % в контроле на левой руке, $p<0,001$] и к большим петлям L на IV межпальцевой подушечке [(26,42±6,06) % против (14,0±4,91) % в контроле на левой, $p<0,05$ и (7,55±3,63) против (34,0±6,69) % в контроле на правой руке, $p<0,001$].

Кроме того, у больных женщин достоверно чаще, чем у здоровых, встречается полное отсутствие какого-либо узора на III межпальцевой подушечке обеих рук [(75,58±6,06) % против (40,0±6,93) % в контроле на левой, $p<0,001$ и (75,47±5,91) % против (40,0±6,93) % в контроле на правой руке, $p<0,001$].

Окончания главных ладонных линий А, В, С, Д у пациентов с пародонтизом в целом совпадали с этими показателями у здоровых лиц: главная ладонная линия А преимущественно оканчивалась в 4-м поле, линия С — в 7-м и 9-м полях, линия Д — в 9-м и 11-м. Исключение составляет линия В, которая у женщин с пародонтизом оканчивалась в 5-м поле значительно реже, чем у здоровых лиц [(43,39±6,81) % против (86,0±4,96) % в контроле на левой, $p<0,001$ и (33,96±6,51) % против (88,0±4,59) % в контроле на правой руке, $p<0,001$]. А в 7-м поле линия В, наоборот, оканчивалась намного чаще у больных, чем у здоровых лиц [(52,83±6,86) % против (10,0±4,24) % в контроле на левой, $p<0,001$

и (52,83±6,86) % против (12,0±4,59) % в контроле на правой руке, $p<0,001$]. Для мужчин, страдающих пародонтизом, в окончаниях главных ладонных линий выявлены схожие тенденции: преимущественное окончание линий В в 7-м поле [(55,32±7,25) % против (14,0±4,91) % в контроле на левой, $p<0,001$ и (61,70±7,09) % против (22,0±5,86) % в контроле на правой руке, $p<0,001$], а в 5-м поле эта линия заканчивалась достоверно реже [(38,29±7,09) % против (60,0±6,93) % в контроле на левой, $p<0,001$ и (27,66±6,53) % против (46,0±7,05) % в контроле на правой руке, $p<0,001$]. Кроме того, у мужчин с пародонтизом линия А на левой руке оканчивалась в 3-м поле намного чаще, чем у здоровых лиц [(31,92±6,79) % против (8,0±3,84) % в контроле, $p<0,001$].

Среди вариантов ладонных складок у лиц как основной, так и контрольной групп превалировало их нормальное краевое окончание. Довольно часто у женщин основной группы встречалось лучевое краевое окончание дистальной поперечной складки, а у мужчин — дистальное. Но статистически достоверная разница характерна только для такого показателя, как лучевое краевое окончание ладонной складки у мужчин на правой руке: при пародонтите данный вариант встречался значительно реже, чем у здоровых (6,38±3,57) % против (26,0±6,2) % в контроле, $p<0,01$.

Таким образом, оценивая характер изменений дерматоглифических показателей у больных и здоровых лиц, следует отметить, что установленным различиям свойственен половой диморфизм. В целом спектр различий количественных и качественных показателей в группах сравнения богаче у женщин, чем у мужчин. Однако, несмотря на разнонаправленность многих дерматоглифических характеристик, у больных пародонтизом были зафиксированы и общие

тенденции. Они заключаются в том, что у представителей обоего пола на I пальце правой руки количество больших ульнарных петель L^u было снижено, а сочетанных узоров C/Y — увеличено; на IV пальце правой руки преобладали большие ульнарные петли L^u и были снижены малые — I^u ; на гипотенаре левой руки преобладали сочетанные узоры из ульнарных и карпальных дуг (A^u/A^c). И, наконец, окончание главной ладонной линии В на обеих руках чаще встречалось в 7-м поле и реже — в 5-м. Кроме того, для больных пародонтитом характерно обеднение кожного рисунка ладоней и пальцев, выражающее-

ся в отсутствии на левой руке мужчин и женщин радиальных петель L^r и отсутствии каких-либо узоров на III межпальцевой подушечке обеих рук у женщин.

Вышеизложенные данные подтверждают, что изучение дерматоглифики как одного из генетических маркеров является информативным методом оценки наследственных влияний в развитии генерализованного пародонтита. Полученный материал может быть использован для выявления предрасположенности к возникновению изучаемого заболевания и прогнозирования тяжелых вариантов его течения.

Список литературы

1. Ценов Л.М., Николаев А.И. Не решенные вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология 2001; 1–2 (19–20): 28–31.
2. Michalowic B.S. Genetic and inheritance consideration in periodontal disease (Review). Current opinion in Periodontology 1993; 7–13.
3. Гусева И.С. Морфогенез и генетика гребешковой кожи. Минск: Беларусь, 1986. 158 с.
4. Колодченко В.П. Пальцевые и ладонные дерматоглифы у больных злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата. Клиническая онкология 1985; 5: 49–52.
5. Fuiller I.C. Inherited predisposition to cancer? A dermatoglyphic study. Brit. J. Cancer. 1973; 2: 186–189.
6. Старожинская Т.А., Зосимов А.Н., Ходзицкая В.К. Особенности дерматоглифики у подростков, больных туберкулезом легких. Врачебное дело 1984; 7: 47–49.
7. Харитонов Р.А., Козлова А.И. Исследование дерматоглифических признаков для диагностики и прогноза эпилепсии. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1985; 85, 6: 861–867.
8. Савранский Ф.З., Береза Н.Н. К вопросу об использовании дерматоглифики при изучении генетических аспектов кариеса зубов. Всесоюзный съезд медицинских генетиков: Тез. докл. М., 1983: 292–293.
9. Мельничук Г.М., Ковальчук Л.С., Осипчук М.М., Мельничук С.С. Визначення спадкової схильності до захворювань тканин пародонту на основі дискримінантного аналізу дерматогліфічних показників. Буков. медичний вісник 2001; 5, 4: 84–87.
10. Atasu M., Kuru B., Yilmaz S., Firatli E., Meric H. Dermatoglyphic findings in periodontal diseases. J. Anthropology 1998; 3: 47–51.
11. Cummins H., Midlo Ch. Finger prints palms and soles: An introduction to dermatoglyphics. New York, 1961. 263 p.
12. Дерматоглифика — как метод генетического анализа: Метод. рекомендации под ред. Палаевой Н.М. Моск. НИИ им. М.Ф. Владимирского. М., 1974. 28 с.

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ДЕРМАТОКОМПЛЕКСА ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

I.I. Sokolova

Вивчений розподіл дерматогліфічних ознак у 100 хворих на генералізований пародонтит, які мають генетичну схильність до його розвитку. Виділена група найбільш інформативних та прогностично значущих дерматогліфічних ознак, які дозволять виявляти схильність до виникнення генералізованого пародонтита.

Ключові слова: генералізований пародонтит, спадкова схильність, дерматогліфічні ознаки.

SOME FEATURES DERMATOCOMPLEX OF THE PATIENTS GENERALIZED PARADONTITIS

I.I. Sokolova

The distribution dermatoglyphics of attributes at 100 patients generalized paradontitis, generically inclined to its development is investigated. The group most information and prognosis important dermatoglyphics of attributes is allocated which will allow to tap predisposition to occurrence generalized paradontitis.

Key words: generalized paradontitis, hereditary predisposition, dermatoglyphics attributes.

Поступила 22.09.04

ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ СОБСТВЕННО ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ

Е.Н. Рябоконт

Харьковский государственный медицинский университет

С помощью электромиографии изучено функциональное состояние собственно жевательных мышц у 6 детей с первично костными заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава. Выявлены особенности восстановления биоэлектрической активности обеих мышц и установлена зависимость сроков ее восстановления от характера лечения — эндопротезирования височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, эндопротезирование, собственно жевательная мышца, дети.

Объективное представление о деятельности мышц челюстно-лицевой области дают различные методы исследования. Электромиография (ЭМГ) является одним из методов изучения функционального состояния нервно-мышечного аппарата, как в норме, так и при различной патологии. Биопотенциалы мышц в покое и при активном движении отражают процессы, протекающие в периферическом нерве, нервно-мышечном синапсе и мышечном волокне.

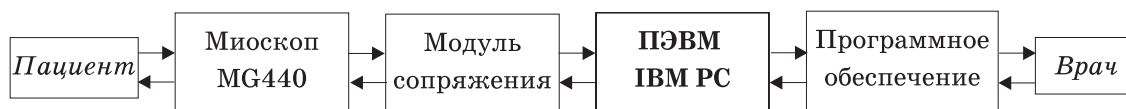
Целью исследования явилось изучение функционального состояния собственно жевательных мышц (СЖМ) до лечения, а также восстановление функции мышц в различные сроки лечения и влияние методики однополюсного эндопротезирования височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) на восстановление мышечной активности.

Материал и методы. Однополюсное эндопротезирование ВНЧС с помощью сапфировых эндопротезов выполнено 6 больным (3 девочкам и 3 мальчикам) в возрасте от 4,5 лет до 14,5 лет (средний 8,4 года). Оперативное лечение проводилось по поводу вторичного деформирующего остеоартроза (5 человек) и костного анкилоза ВНЧС (1 человек), которым сделано 6 операций. У 5 лиц патология ВНЧС сочеталась с выраженной односторонней нижней микрогенией. Основной причиной возникновения костной патологии ВНЧС были воспалительные процессы в области сустава (гематогенный остеомиелит 5 случаев) и последствия перелома

мышцелкового отростка нижней челюсти (1 больной).

Функциональное состояние СЖМ оценивали по данным интерференционной ЭМГ. Регистрацию ЭМГ-грамм производили с использованием стандартных накожных электродов на 4-канальном электромиоскопе MG-440 фирмы «Микромед» [3]. Аппарат сопряжен с персональным компьютером для последующей обработки ЭМГ информации программными средствами. Автоматизированная система исследований электромиографических сигналов разработана в МГП «Инженерное бюро ХАИ» [1]. Система создана на базе серийного миоскопа MG-440 и ПЭВМ типа IBM PC, связанных между собой модулем сопряжения и соединительными кабелями. Функциональная схема системы показана на рисунке. В программном обеспечении системы реализован алгоритм обработки ЭМГ, основанный на автоматическом подсчете средней частоты и амплитуды по методу Виллисона.

Исследование проводили по следующей методике. Для регистрации биопотенциалов СЖМ применяли биполярный способ отведения стандартными прямоугольными (12×6 мм) накожными электродами с фиксированным межэлектродным расстоянием (13 мм). Электроды накладывали по обе стороны от моторных точек СЖМ и фиксировали лейкопластырем. Для лучшего контакта электродов кожу предварительно обрабатывали смесью спирта и эфира, приме-



Функциональная схема автоматизированной системы исследований электромиографических сигналов

няли электрогель. Заземляющий электрод с марлей, увлажненной физиологическим раствором, фиксировался на тыльной поверхности нижней трети предплечья. Регистрацию биоэлектрических потенциалов производили последовательно в каждой мышце в состоянии относительного покоя (без межчелюстной фиксации) или при сомкнутых зубах (с межчелюстной фиксацией) и во время произвольного максимального сжатия челюстей. Исследование проводили в положении сидя.

Для изучения состояния нервно-мышечного состояния СЖМ при лечении больных запись биоэлектрических потенциалов проводили у 6 детей до лечения, через 7–10 суток, 3 месяца и 1 год после эндопротезирования ВНЧС. Полученные ЭМГ подвергались компьютерной обработке с помощью специальной программы.

Известно, что у детей с нормальным соотношением зубных рядов и челюстей амплитудная характеристика ЭМГ жевательных мышц меняется с возрастом и тесно связана с ростом и развитием зубочелюстной системы. Уменьшение или увеличение окклюзионных контактов влияет на электрогенез жевательных мышц [2]. Нормой для каждой возрастной группы у детей не была установлена. Поэтому, в виду отсутствия данных об индивидуальных нормах, для оценки динамики изменений биоэлектрической активности СЖМ использовали коэффициент асимметрии (K_{ac}).

K_{ac} определяли как отношение разности между средними величинами амплитуд ЭМГ СЖМ на поврежденной и здоровой сторонах к показателю средней амплитуды на не поврежденной стороне, выраженное в процентах:

$$K_{ac} = \frac{(A_{повр} - A_{зд}) \times 100\%}{A_{зд}},$$

где $A_{повр}$ — величина средней амплитуды ЭМГ на поврежденной стороне; $A_{зд}$ — величина средней амплитуды ЭМГ на не поврежденной (здоровой) стороне.

При этом K_{ac} будет отрицательным в случае снижения средней амплитуды ЭМГ на поврежденной стороне и положительным — при повышении средней амплитуды ЭМГ на пораженной стороне.

Результаты исследования обрабатывали статистически по критериям Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В наших наблюдениях до операции у 4 из 6 обследованных больных средняя амплитуда ЭМГ на больной стороне составила $(0,06 \pm 0,004)$ мВ, а на здоровой стороне — $(0,11 \pm 0,005)$ мВ ($p < 0,001$) (таблица). K_{ac} был отрицательным, что говорит о снижении средней амплитуды на больной стороне в среднем на

–45,5 %. У 2 больных этот показатель был положительным и равнялся в среднем 12,5 %, что означало о повышении его на пораженной стороне. У этих детей средняя амплитуда ЭМГ на пораженной стороне равнялась $(0,14 \pm 0,05)$ мВ, а на здоровой — $(0,12 \pm 0,04)$ мВ ($p > 0,05$).

Через 7–10 суток после операции средняя амплитуда на оперированной стороне равнялась $(0,04 \pm 0,01)$ мВ, а на не оперированной — $(0,1 \pm 0,01)$ мВ ($p < 0,001$). K_{ac} составил –60 %. Таким образом, после операции произошло резкое нарушение ($p < 0,001$) БЭА СЖМ на оперированной стороне, что связано с ее травматизацией и растяжением в момент операции.

Через 3 месяца после эндопротезирования ВНЧС наблюдалось улучшение функционального состояния СЖМ. Среднее значение амплитуды ЭМГ на оперированной стороне при смыкании зубных рядов достоверно повысилось на 0,04 мВ, по сравнению предыдущим сроком $(0,04 \pm 0,01)$ мВ исследования, и равнялось $(0,08 \pm 0,01)$ мВ ($p < 0,018$). На противоположной стороне среднее значение амплитуды повысилось не значительно и составило $(0,11 \pm 0,01)$ мВ ($p > 0,05$). Различия в показателях между сторонами были достоверны ($p < 0,001$). K_{ac} был равен –27 %. Прирост K_{ac} между сроками 7–10 суток и 3 месяца достоверно снизился ($p < 0,001$) и составил 32,97 %.

Еще более выраженное улучшение функционального состояния СЖМ зафиксировано через 1 год после оперативного лечения. Через 1 год среднее значение амплитуды биоэлектрических потенциалов на стороне операции повысилось по сравнению с предыдущим сроком исследования (3 месяца) на 0,02 мВ и равнялось $(0,1 \pm 0,01)$ мВ ($p > 0,05$). Это является положительным фактором, так как этот показатель приблизился к среднему значению противоположной стороны. На не оперированной стороне увеличение этого показателя произошло на 0,01 мВ, и было равно — $(0,12 \pm 0,01)$ мВ ($p > 0,05$). Различия между сторонами были не достоверны ($p > 0,05$). K_{ac} равнялся –16,7 %. Разница между K_{ac} через 3 месяца и 1 год после операции составила 10,33 % ($p > 0,05$) (таблица).

Обсуждение результатов исследования. В результате проведенного исследования выяснено, что у 4 из 6 детей с костными заболеваниями ВНЧС до операции средняя амплитуда ЭМГ СЖМ на больной стороне в среднем снижена на 45,5 %. У 2 детей она наоборот была повышена на 12,5 %. Выявленные отклонения в структуре ЭМГ СЖМ на стороне заболевания указывает на то, что

Динамика изменения средней амплитуды ЭМГ СЖМ при сжатии челюстей при костной патологии ВНЧС у детей

Срок исследования	n	Средняя амплитуда ЭМГ собственно жевательной мышцы при волевом сжатии челюстей, мВ		р между сторонами	Коэффициент асимметрии, % среднее (интервал)
		пораженная сторона среднее (интервал)	здоровая сторона среднее (интервал)		
До лечения	4	0,06±0,004 (0,05÷0,07)	0,11±0,005 (0,10÷0,12)	<0,001	-45,5 (-40÷-50)
До лечения	2	0,14±0,050 (0,09÷0,18)	0,12±0,040 (0,08÷0,16)	>0,05	+12,5 (+12,5)
После операции					
через 7–10 сут	6	0,04±0,01 (0,02÷0,06)	0,10±0,01 (0,07÷0,16)	<0,001	-60,0 (-42,9÷-77,8)
через 3 мес	6	0,08±0,01 (0,06÷0,10)	0,11±0,01 (0,08÷0,16)	<0,03	-27,03 (-9,1÷-37,5)
через 1 год	6	0,10±0,01 (0,07÷0,12)	0,12±0,01 (0,08÷0,17)	>0,05	-16,7 (-8,2÷-38,5)

при патологическом процессе, в нервно-мышечном аппарате возникают определенные функциональные нарушения, которые могут быть прямо противоположны. По-видимому, причина обычных соотношений процессов возбуждения и торможения, с преобладанием явлений ирритации в системе тройничный нерв-СЖМ, связана с патологической афферентной импульсацией в ядерный аппарат 5 пары нерва из рефлексогенной околоуставной зоны. После операции биоэлектрическая активность СЖМ на пораженной стороне резко угнетается, что объясняется травматизацией мышцы, ее растяжением и прикреплением в новом растянутом положении, разобщением боковых зубов. В процессе реабилитации происходило нарастание средней амплитуды и уменьшение асимметрии. После лечения наблюдается восстановление биоэлектрической активности СЖМ. Наиболее полное

восстановление отмечается через 1 год после операции. Различия в показателях между оперированной и не оперированной сторонами были почти одинаковыми и равнялись (0,1±0,01) мВ и (0,12±0,01) мВ, соответственно (р>0,05). Снижение средней амплитуды на больной стороне составило -16,7 % на что указывает K_{ac} с отрицательным знаком. Однако полного восстановления биоэлектрической активности СЖМ на пораженной стороне по сравнению с противоположной в эти сроки не происходит.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что эндопротезирование ВНЧС приводит к улучшению функционального состояния СЖМ. На основании нормализации функциональной перестройки СЖМ по данным ЭМГ можно судить о функциональном состоянии мышц жевательного аппарата до и после лечения и проверить эффективность лечения.

Список литературы

1. Васильева-Линецкая Л.Я., Роханский А.О. и др. Автоматизированная система исследований электромиографических сигналов человека. Открытые информационные и компьютерные интегрированные технологии: Вып. 2. Харьков, 1998: 215–220.
2. Персин Л.С. Амплитудная характеристика электромиограмм собственно жевательной и передней части височной мышц у детей с нормальным соотношением зубных рядов и челюстей в период сменного прикуса. Результаты клинических и экспериментальных исследований: Тр. ММСИ: Ч. 2. М., 1974: 47–49.
3. Четырехканальный миоскоп типа МГ-440. Руководство по эксплуатации. ССВП Микромед, 1982. 59 с.

ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЯ ВЛАСНЕ ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗІВ ПРИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА У ДІТЕЙ

Є.М. Рябоконт

За допомогою електроміографії вивчено функціональний стан власне жувальних м'язів у 6 дітей з первинно кістковими захворюваннями скронево-нижньощелепного суглоба. Виявлено особливості відновлення біоелектричної активності обох м'язів та встановлена залежність термінів її відновлення від характеру лікування — ендопротезування скронево-нижньощелепного суглоба.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, ендопротезування, власне жувальний м'яз, діти.

ELECTROMYOGRAPHY OF MASSETERS IN ENDOPROSTHESIS OF TEMPORO-MANDIBULAR JOINT IN CHILDREN

E.N. Ryabokon

The function state of masseters was studied in 6 children with is fundamental osteal diseases of a temporo-mandibular joint by the help of electromyography. The peculiarities of regeneration of bioelectric activity of both muscles are detected and the dependence of terms of it regeneration from nature of treatment — endoprosthesis of temporomandibular joint fixed.

Key words: *temporo-mandibular joint, endoprosthesis, masseter, children.*

Поступила 04.02.04

ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАГРУЗОК
ПРИ ОТКУСЫВАНИИ ПИЦЦЫ
ИСКУССТВЕННЫМИ ЗУБАМИ ФРОНТАЛЬНОГО УЧАСТКА*Р.В. Кузнецов**Харьковский государственный медицинский университет*

Для адекватного конструирования адгезивных мостовидных протезов (обоснованного определения площади окклюзионной накладки) необходимы достоверные знания в нагрузках, возникающих в том или ином участке зубного ряда. На экспериментальной модели зубо-челюстной системы в виде фантомов верхней и нижней челюстей с искусственными пластмассовыми зубами изучены нагрузки, необходимые для откусывания различных образцов 14 наиболее употребляемых продуктов питания. Применяя для обработки данных методов математической статистики, получены значения нагрузок жевания для фронтального участка зубного ряда.

Ключевые слова: *адгезивные мостовидные протезы, нагрузка откусывания, методы математической статистики*

Прочность стоматологических материалов и ортопедических конструкций всегда соотносят с предполагаемыми нагрузками на зубочелюстной аппарат. Соответствующие исследования нагрузок, сопровождающих измельчение пищи зубами, начались на заре современной стоматологии. Многочисленность последовавших работ заставляет обращаться по поводу их результатов к современным обзорным работам [1]. Они учитывают, как результаты опытов на фантомах челюстей с искусственными зубами, так и натурные испытания с помощью датчиков. Последние позволяют, прежде всего, ориентироваться в тех отличиях, которые имеют место при динамическом возникновении нагрузок по сравнению со статическими нагрузками. Медленно нарастающие нагрузки осторожного откусывания наиболее удобно моделировать в лабораторных испытаниях на различных стендах. Несмотря на большой объем полезной информации, добытой в упомянутых исследованиях, итог состоит в определении весьма широких рамок для нагрузок, приходящихся на один зуб. Они составляют по порядку от 100 Н до 1000 Н, причем предельные функциональные нагрузки, которые реально наблюда-

лись при жевании, не превосходят 350 Н [1, 2]. Поэтому клиницистам-ортопедам приходится самостоятельно выбирать себе в этих пределах конкретные ориентиры. Так по данным литературы принимается рекомендация считать усилие, действующее на возмещенный зуб при жевательном процессе равным 200 Н, а запас прочности берется в полтора раза больше, то есть, допуская усилия до 300 Н [3].

Анализ проводившихся ранее исследований, отраженных в литературе, показывает, что они ограничивались непосредственным разносторонним изучением только процесса жевания боковыми зубами [1, 4]. В настоящей статье, проводя собственные исследования в области протезирования малых включенных дефектов зубных рядов, авторы нуждались в оценках максимальных нагрузок откусывания для фронтальных зубов. Нагружение зубочелюстного аппарата при откусывании пищи не вполне подобно нагружению при жевании. Но адгезивные мостовидные протезы (АМП), которые все шире применяются последнее время для восстановления дефектов зубного ряда, обеспечивают прочность ортопедической конструкции примерно до 300 Н [5].

Поэтому, если бы следовало ожидать нагрузок при откусывании до 350 Н (как это иногда возможно при жевании зубами боковых рядов), то полноценность таких протезов была бы под вопросом. В любом случае конкретная оценка нагрузок откусывания необходима при расчете площадей адгезивных накладок АМП.

Учитывая сказанное, целью данной работы была дифференцированная оценка нагрузок на зубы фронтального участка при откусывании разной пищи.

Материал и методы. Объектом лабораторного исследования для получения такой оценки послужил стенд с подвижными челюстями и искусственными пластмассовыми зубами. Особенность постановки задачи заключалась в следующем. В стендовых испытаниях измерялись нагрузки (в процессе их медленного наращивания), при которых происходило сквозное прокусывание образцов натуральной пищи, имитирующее их откусывание при приеме пищи. Полученные данные затем подверглись статистической обработке для получения надежных оценок.

Отмеченное ниже отсутствие стабильности нагрузок откусывания и наблюдение в процессе исследований распределений, отличных от нормального, потребовали нестандартного подхода — привлечения наряду с параметрическими также непараметрических методов математической статистики, использования порядковых статистик.

Было выбрано 14 видов употребительных продуктов, требующих откусывания передними зубами с заметным усилием.

Из выбранных продуктов для их сравнительного исследования изготавливались образцы шириной (6 ± 1) мм и (11 ± 1) мм, а для исследования определенных групп продуктов — и другой ширины до 32 мм. При одинаковой ширине имелись образцы разной толщины: (4 ± 1) мм, (8 ± 1) мм, (12 ± 1) мм, $(19,0 \pm 0,5)$ мм.

Работы по измерению усилий проводились на специально оборудованных стендах. Они собирались на базе установок для промышленных лабораторий МИП-1-5035 на 100 кгс или МИП 10-1 на 10 кгс, на которые монтировался стоматологический стенд с подвижными челюстями. Испытываемые образцы закладывались между пластмассовыми зубами, на которые передавалось контролируемое усилие, позволявшее моделировать вертикальную нагрузку на зубы. Нагрузка при этом наращивалась со скоростью 0,5 кгс/сек (5 Н/с), что, по нашим предположениям, соответствует неспешному сжатию челюстей человеком при аккуратном

откусывании пищи, рекомендуемом ортопедами. Управление нагрузкой на использованных установках осуществляется ручным приводом. Нагрузка замерялась в момент полного прокусывания образца, о чем без существенных расхождений можно было судить, как визуально, так и по характерному изменению отдачи усилия с привода на руку экспериментатора. Опыты проводились в лаборатории прочности материалов машиностроительного завода им. Малышева, г. Харьков.

Результаты. Отмечено, что при изготовлении одинаковых по размеру образцов из одной и той же части однородного по виду продукта сохраняется заметный разброс результатов.

Так совпадение результатов замера нагрузки откусывания с точностью до 5 % в трех равноценных по виду и способу изготовления образцах наблюдалось только в 2,4 % случаях. Другой особенностью полученных экспериментальных данных является отсутствие для средней нагрузки откусывания единой зависимости от размеров образца для разных продуктов и необязательность монотонной зависимости от параметров для одного и того же продукта.

Поскольку продукты питания, согласно нашей постановке, представляют интерес по степени нагрузки, которая требуется при откусывании, начнем с построения классификации.

В табл. 1 показаны ранжировки рассматриваемых продуктов по нагрузке откусывания, полученные сопоставлением измерений для образцов с однотипными размерами. Продукт СР в таблице не указан, будучи в экспериментах всегда «чемпионом» по твердости (подразумевается, что он занимает место «0»). Место продукта в таблице соответствует его выборочному среднему по замерам для ряда равноценных в поясненном ранее смысле образцов.

По данным табл. 1 во множестве рассмотренных продуктов выделяются 4 кластера, которые состоят из СР, ОЛ, СП (сумма мест $\text{Сум}=0+12$), КС-СЖ ($\text{Сум}=22+32$), СВ-ЯН ($\text{Сум}=41+58$), ХМ-КВ ($\text{Сум}=71+72$), — см. вторую строку табл. 2.

При этом не следует забывать, что суммы мест — случайные величины, и при окончательной классификации не следует обращать внимание на небольшие различия этих величин. Вместо этого были рассмотрены представительные выборки образцов каждого продукта, позволившие выявить для него статистическую зависимость нагрузок откусывания от параметров и полу-

Таблица 1. Экспериментальные ранги продуктов, полученные их упорядочением по величине нагрузки откусывания

Место в результате упорядочения	4 зуба ВЧ		2 зуба ВЧ		1 зуб ВЧ	
	10–12 мм	5–7 мм	10–12 мм	5–7 мм	10–12 мм	5–7 мм
1	ОЛ	ОЛ	СП	СП	СП	СП
2	КС	СП	ОЛ	ОЛ	ОЛ	ОЛ
3	ГЖ	КС	ГЖ	КС	ХК	ХК
4	СВ	ХК	СЖ	ГЖ	Ж	КС
5	ХК	ГЖ	КС	ХК	КС	СЖ
6	СП	СЖ	ХК	СЖ	СВ	ОГ
7	СЖ	СВ	СВ	СВ	ГЖ	ГЖ
8	ГВ	ГВ	ГВ	ОГ	ОГ	ЯН
9	ОГ	ОГ	ОГ	ГВ	ГВ	ГВ
10	ХМ	ЯН	ЯН	ЯН	ЯН	СВ
11	ЯН	КВ	СТ	СТ	ХМ	КВ
12	КВ	СТ	ХМ	КВ	СТ	ХМ
13	СТ	ХМ	КВ	ХМ	КВ	СТ

Примечания. Обозначение «ВЧ» подразумевает, что образцы помещались между указанным числом зубов верхней челюсти и их антагонистами нижней. В этой табл., как и всюду далее, используются следующие сокращенные обозначения продуктов:

КС — колбаса сырокопченая, КВ — колбаса вареная, СТ — сыр твердых сортов,
 ХМ — хлеб-мякоть ржаной, ХК — хлеб-корка ржаной, ГЖ — говядина жаренная,
 ГВ — говядина варенная, СЖ — свинина жаренная, СВ — свинина варенная,
 ОГ — орех грецкий, ОЛ — орех лесной, ЯН — яблоко нормальной твердости
 СП — сухарь пшеничный, СР — сахар-рафинад

Таблица 2. Классификация продуктов по нагрузке откусывания

Продукты	СР	СП	ОЛ	КС	ХК	ГЖ	СЖ	СВ	ОГ	ГВ	ЯН	ХМ	СТ	КВ
Сумма мест	0	12	10	22	26	29	32	41	49	51	58	71	72	72
Класс	Опасные		Тяжелые					Средние			Лёгкие			

читать интервальные оценки нагрузок откусывания. Это позволило, как показывается ниже, уточнить границы первоначально выделенных кластеров. Кластеры с уточненными границами определили 4 класса продуктов, как показано в 3-й строке табл. 2.

Для твердотельных продуктов результаты статистического анализа их поведения при откусывании (понимая под этим вышеописанное моделирование на стенде) показаны в табл. 3.

Особенностью твердотельных продуктов является то, что можно (на основе экспериментальных данных) пренебрегать толщиной образца. При этом можно было ожидать, что нагрузка откусывания примерно пропорциональна ширине образца или числу зубов. Для продукта ЛЮ это оправдывается, а для СП и СР — нет. Поэтому оценки для них формировались более осторожно. Это связано с сильной неоднородностью распределения нагрузки между зубами при

Таблица 3. Статистические характеристики откусывания продуктов, проявивших себя под нагрузкой (Н) как твердые тела

Продукты	4 зуба ВЧ, ширина 30–18 мм			2 зуба ВЧ, ширина 17–10 мм			1 зуб ВЧ, ширина 9–6 мм			Оценка max Н на 2 зуба	Оценка max Н на 1 зуб
	min	Е	max	min	Е	max	min	Е	max		
ОЛ	–	–	–	40	72,7	110	27	36,4	46	131	49
СП	75	145	215	100	160,0	220	50	90,0	130	229	132
СР	240	335	430	–	–	–	110	180,0	250	445	256

твердой, но неоднородной поверхности образцов. В связи с этим, равно как с большими абсолютными значениями нагрузок откусывания, продукты СР и СП целесообразно отнести к отдельному классу опасных продуктов, а ОЛ — к классу тяжелых.

Помимо рассмотренного ОЛ, к классу тяжелых естественно относить все продукты из кластера КС–СЖ (табл. 2). Особенность продуктов этого кластера состоит в том, что для них имеет место регрессия нагрузки откусывания на величину произведения ширины образца и его толщины. Этот факт был учтен при формировании представительной выборки 135 образцов тяжелых продуктов. В нее примерно с равной частотой вошли разные продукты, представленные образцами различных размеров толщиной от 4 до 19 мм и шириной от 6 до 32 мм. Распределение по этой выборке величины нагрузки откусывания, пересчитанной на один зуб, следовало бы принять в качестве эвристической характеристики данного класса продуктов. Построенное распределение представлено гистограммой на рис. 1.

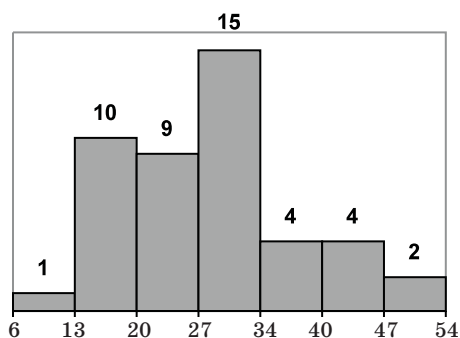


Рис. 1. Гистограмма частот для нагрузок откусывания по первоначальной выборке 135 образцов тяжелых продуктов

Очевидное отсутствие унимодальности в распределении на рис. 1 подсказывает, что при формировании выборки нарушен какой-то элемент представительности или же тяжелые продукты не образуют группы объективно близких между собой продуктов. Ответ обнаруживается, если попробовать присоединить к классу тяжелых продукт СВ — ближайший из соседнего кластера (табл. 2). Хотя в наших экспериментах в 33 % случаев нагрузка откусывания для него колебалась вокруг значения 15 Н на один зуб, сближая этот продукт с продуктами среднего класса, в остальных 67 % случаев она заключалась между 20 и 30 Н, что соответствует интервалу «провала» (от 20 до 27 Н) на рис. 1. Этим подтверждается, что СВ — недостающий элемент в ряду тяже-

лых продуктов, к которым мы его и отнесем окончательно. Расширение первоначальной выборки 135 образцов тяжелых продуктов за счет присоединения к ней 27 образцов продукта СЖ делает эмпирическое распределение величины нагрузки откусывания для этих продуктов унимодальным и гораздо более симметричным с параметрами $E=27$, $s=10$, где E — выборочное среднее, s — выборочное стандартное отклонение.

В реальной жизни мы имеем дело с бесконечно разнообразной совокупностью «образцов» тяжелых продуктов, и максимальная из зафиксированных нами нагрузок откусывания среди 162 образцов, конечно, меньше интересующего нас максимума по всей совокупности. Для его оценки воспользуемся «правилом трех сигм». Оно на основании опыта считается в прикладной математической статистике оправданным не только по отношению к нормальным распределениям (для них его надежность составляет 99,7 %), но и по отношению к любым «слабо асимметричным унимодальным распределениям». Поэтому можно считать, что $F_{\max} = 27 + 3 \times 10 = 57$, где F_{\max} — оценочная верхняя грань для нагрузок откусывания тяжелых продуктов, относимая на 1 зуб фронтального участка.

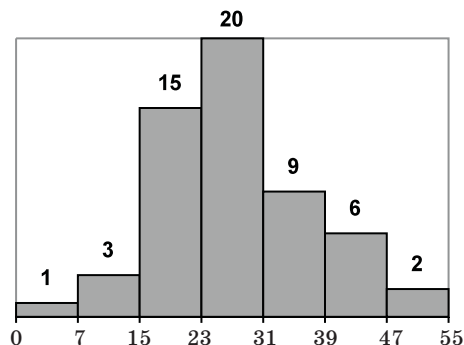


Рис. 2. Гистограмма частот для нагрузок откусывания по расширенной выборке 162=135+27 образцов тяжелых продуктов

Рассмотрев аналогично другие классы, итог подведем в форме табл. 4.

Основой достоверности наших результатов является тщательность экспериментов, скрупулезность статистического анализа и адекватная логика рассуждений. При всем этом, важным показателем достоверности обычно служит сравнение с независимо полученными ранее результатами. В нашем случае приходится сравнивать не прямо, а с некоторыми гипотетическими оценками, выводимыми при определенных допущениях из имеющихся знаний об окклюзионных силах и нагрузках жевания.

Таблица 4. Итоги статистического анализа нагрузки откусывания по представительным выборкам продуктов разных классов

Класс продуктов	Объём выборки	Диапазон, где лежат 75 % наиболее частых значений	Оценка: матем. ожидание±стандарт	Оценка максимального значения
Тяжелые	162	21–51 Н	27±10 Н	57 Н
Средние	33	5–21 Н	10±6 Н	28 Н
Лёгкие	51	2–3,5 Н	25±1,1 Н	5,8 Н

Используем следующие общие положения [1]:

- статические силы прикуса и функциональные окклюзионные силы, развиваемые при жевании в динамике, соотносятся между собой, как 10:1;
- окклюзионная сила обратно пропорциональна расстоянию от нагружаемого зуба до височно-нижнечелюстного сустава («гнатодинамометрический закон» Эккерманна).

Из немногих работ [1], посвященных нагружению фронтальных зубов у взрослых, известно, что прямые измерения окклюзионных сил, действующих на зубы фронтального участка нижней челюсти, дают для этих сил интервал от 267 до 312 Н/зуб. Указанное выше первое положение позволяет предполагать максимум функциональных окклюзионных сил равным 31 Н, что лежит между средним значением 27 Н для сил откусывания тяжелых продуктов в наших опытах и сделанной нами оценкой максимума этих сил — 57 Н.

Используем также данные о прямых измерениях нагрузок на жевательные зубы в процессе разжевывания естественных продуктов. Известно, что в жевательных циклах максимальная действующая на зубы сила достигается кратковременно, далеко не во всех циклах и практически не превосходит 13 кг (примерно 130 Н) [1]. В ссылке на другую работу для этой силы фигурирует значение 35,57 кг (на примере жевания ореха) [1]. Примем величину максимума силы, как лежащую в интервале 130–351 Н. Далее используем легко проверяемый измерением нижней челюсти факт, что расстояние от второго моляра до височно-нижнечелюстного сустава примерно в 1,5 раза меньше, чем от этого сустава до передних резцов. Следовательно, если бы нагрузка откусывания в динамике формировалась аналогично нагрузке сильнейшего из жевательных циклов, то интервал для максимума силы откусывания получался бы равным 87–234 Н. Это соответствует (табл. 2) диапазону максимальных нагрузок откусывания твердых продуктов (49–256 Н).

Таким образом, наши результаты, основанные на лабораторном моделировании откусывания пищи зубами переднего участка, оказались соотносимыми с теми гипотетическими оценками, которые можно вывести, отправляясь от ранее полученных измерений сил в естественных условиях, в том числе при естественном измельчении пищи зубами боковых участков.

Выводы

Лабораторные испытания образцов продуктов питания на специально оборудованных стендах позволили получить достаточный объем данных для достоверных оценок вертикальных нагрузок на зубы фронтального участка зубного ряда при осторожном откусывании различной пищи.

1. По своим свойствам относительно усилий, развиваемых зубами фронтального участка при откусывании, 14 рассмотренных продуктов разделены на 4 класса: опасные, тяжелые, средние и легкие. По всем классам на основе обработки статистических данных сформированы надежные оценки максимума нагрузки откусывания.

2. В соответствии с полученными оценками, средние и легкие продукты не заслуживают специального внимания, если во внимание принимать только разовые усилия, приходящиеся на зубы при осторожном откусывании пищи.

3. На основании полученных экспериментальных данных можно выделить оценки максимума нагрузки откусывания для опасных продуктов. Она составляет 256 Н на один зуб и 445 Н — на два зуба. Очевидно, что при протезировании АМП пациентам следует избегать откусывать такие продукты (натуральные сухари или сахар-рафинад).

4. Основного внимания заслуживают оценки для тяжелых продуктов. Несмотря на то, что оценка максимума нагрузки откусывания на один зуб составила 57 Н и далеко не доходит до порога прочности современных адгезивных фиксирующих материалов, этот ориентир является необходимым при расчете площади адгезивных накладок АМП, восстанавливающих малые дефекты зубного ряда во фронтальном участке.

Список литературы

1. *Логинова М.К., Гусева И.Е., Зайцева И.Е.* Ожклюзионные силы. *Стоматология* 1999; 6: 51–56.
2. *Brawley R.E., Sedwick H.J.* Studies concerning the oral cavity and saliva. II. Briting pressure. Measurements of biting pressure in children. *Am. J. Orthodont Oral Surg.* 1940; 26: 41–46.
3. *Жданов В.Е., Ковальчук И.С., Клемин В.А., Озерова Т.Л.* Обоснование конструкций адгезивных мостовидных протезов по границе соприкосновения с зубом. *Вісник стоматології* 2001; 3: 18–20.
4. *Петрикас О.А.* Современные и щадящие методы исправления дефектов зубных рядов. Новое в стоматологии. Спец. выпуск. 1998; 5.
5. *Young I.* Мономеры/полимеры, используемые в зубных адгезивах (обзор). Новое в стоматологии 1997; 8: 7–13.

ЛАБОРАТОРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАВАНТАЖЕНЬ ПРИ ВІДКУШУВАННІ ХАРЧІВ ШТУЧНИМИ ЗУБАМИ ФРОНТАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ***Р.В. Кузнецов***

Для адекватного конструювання АМП (обґрунтованого визначення площі оклюзійної накладки) необхідні достовірні знання про навантаження, що виникають в тих чи інших ділянках зубного ряду. На експериментальній моделі зубо-щелепної системи у вигляді фантомів верхньої та нижньої щелеп зі штучними пластмасовими зубами вивчені навантаження, які необхідні для відкушування різних зразків 14 найбільш застосовуваних продуктів харчування. Використання для обробки даних методів математичної статистики дозволяють отримати значення навантажень жування для фронтальної ділянки зубного ряду.

Ключові слова: адгезивні мостоподібні протези, навантаження відкушування, методи математичної статистики.

LABORATORY INVESTIGATION OF LOADS AT PINCHING OF FOOD BY ARTIFICIAL TEETH OF A FRONTAL SITE***R.V. Kuznetsov***

Authentic knowledge about pressure which appears in this or that area of dentition is necessary for an adequate constructing adhesive bridgelike dentures (well-grounded determination of the area of an occlusive bracket). Pressures necessary for biting off different samples of 14 most often consumed foods are learnt. On the experimental model of a jaw-and-teeth system in the form of phantoms of upper and law jaws with artificial plastic teeth. Using methods of mathematic statistics for processing the data, values of the chewing pressure for the front dentition are gained.

Key words: adhesive bridgelike dentures, pressures of biting off, methods of mathematic statistics.

Поступила 17.05.04

КОМПЛЕКСНАЯ РАНГОВО-РЕЙТИНГОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЗУБОДЕСНЕВЫХ ПРЕДОХРАНИТЕЛЕЙ

В.Г. Томилин

Харьковский государственный медицинский университет

Проведена комплексная рангово-рейтинговая оценка материалов, применяемых для изготовления индивидуальных зубодесневых предохранителей (ИЗДП) с учетом показателей физико-механических свойств и клинико-технологических параметров.

Ключевые слова: комплексная рангово-рейтинговая характеристика, индивидуальный зубодесневой предохранитель, физико-механические свойства, клинико-технологические параметры, «Боксил-Экстра», «Боксил», «Биопласт».

Применяемые ранее материалы для изготовления ИЗДП, характеризовались рядом свойств, изучение которых проводилось по нескольким направлениям [1].

В недавнем прошлом отечественный материал «Боксил» для изготовления зубодесневых предохранителей (ИЗДП) АО «СТОМА», г. Харьков, был снят с производства в связи с отсутствием сырья в конце 90-х годов прошлого столетия. Этот факт заставил стоматологов решать сложную задачу выбора материала, который имел бы низкую себестоимость, простую технологию изготовления, выраженные защитные свойства, обладал эластичностью, хорошей адгезией к тканям полости рта, не поддавался воздействию микрофлоры и не имел побочного действия [2, 6].

Значительные успехи были достигнуты в вопросах разработки и совершенствования полимерных базисных материалов, применяемых для изготовления съемных зубных протезов. Подвергались глубокому изучению отечественными учеными их физико-механические, технологические и биологические свойства. Стоит отметить, что уровень разработки отечественных материалов, применяемых для изготовления ИЗДП, в этот период развития стоматологической науки в тесном содружестве с материаловедением, все-таки оставался очень низким [3, 4].

На протяжении последних лет, среди разнообразных и сложных вопросов, решаемых ортопедической стоматологической наукой, вопросам травматизма зубочелюстной системы не уделялось достаточного внимания. Впрочем, так же, как и не уделялось достаточного внимания вопросам выбора материала, используемого для изготовления ИЗДП [5].

Целью работы явилось обоснование выбора материала для изготовления ИЗДП с учетом показателей физико-механических свойств и клинико-технологических параметров.

Материал и методы. По стандартной методике, изучены основные физико-механические (деформация сжатия, восстановление после деформации сжатия, прочность при сжатии, линейная усадка) и технологические свойства (общее рабочее время, время смешивания, время структуризации) следующих материалов, применяемых для изготовления ИЗДП: «Биопласт» (10 образцов), «Боксил» (10 образцов) и «Боксил-Экстра» (20 образцов). Дополнительно, к известным и часто исследуемым свойствам, нами изучена также микропористость и водопоглощение. Поскольку указанные свойства изучены на трех материалах, то это стало предпосылкой для обоснования принципов классификации и проведения обобщенной оценки их клинико-технологических и физико-механических свойств. Не противопоставляя физико-механические свойства материалов, применяемых для изготовления ИЗДП, клинико-технологическим, а для получения их взаимосвязанной обобщенной характеристики, используя при этом классический метод рангов, нами проведено ранжирование каждого из материалов по каждому из трех изученных свойств (4 физико-механических, 5 клинико-технологических, в том числе и по показателям микропористости и водопоглощения).

Основными физико-механическими свойствами материалов, применяемых для изготовления ИЗДП, рассмотренными нами, являются деформация при сжатии ($ISQ: 2,0 \leq S \leq 20,0 \%$), восстановление после дефор-

мации сжатия (ISQ: $I_{BC} \geq 96,5$ %), линейная усадка (ISQ: $L_{\Delta} \geq 5,0$ %) и прочность при растяжении (G). При этом воспроизводимость показателей физико-механических свойств материалов для ИЗДП характеризует стабильность получения указанных свойств при работе с материалом в клинике.

Обсуждение результатов. Сравнительное изучение физико-механического свойства — деформации сжатия (S) экспериментальных образцов, изготовленных из разных материалов, применяемых для изготовления ИЗДП, позволило установить, что вариабельность показателя находится в пределах установленных ISQ значений: от $(1,45 \pm 0,13)$ % у материала «Биопласт» до $(4,8 \pm 0,2)$ % у материала «Боксил-Экстра» ($p < 0,001$), табл. 1. Исходя из анализа полученных данных, по степени деформации, изученные материалы классифицированы (на основании достоверных различий на уровне 99,9 %) на материалы, обладающие низкой деформацией сжатия («Биопласт»), средней («Боксил») и выраженной («Боксил-Экстра»). Наименьшей надежностью воспроизведения этого свойства характеризуется материал «Боксил» — 87,0 %, тогда как «Биопласт» характеризуется надежностью воспроизведения на уровне 91,1 %, а наилучшей воспроизводимостью — «Боксил-Экстра» — 95,9 %.

Показатели восстановления после деформации сжатия (ISQ: $I_{BC} \geq 96,5$ %) по всем исследуемым материалам для ИЗДП находилось в пределах от $(97,5 \pm 0,03)$ % у материала «Боксил-Экстра» до $(99,9 \pm 0,04)$ % у материала «Биопласт». Базируясь на полученных экспериментальных результатах, по степени восстановления, все изученные материалы классифицированы (при достоверных различиях на уровне 99,9 %) следующим

образом: материалы, обладающие слабой («Боксил»), средней («Боксил-Экстра») и высокой («Биопласт») степенью восстановления. Наименьшей надежностью воспроизведения этого свойства обладает материал «Боксил» — 98,9 %, тогда как «Боксил-Экстра» — 99,97 %, которая достоверно ($p < 0,05$) превосходит «Биопласт», что выгодно отличает «Боксил-Экстра».

С учетом функционального назначения материалов, нами выполнено изучение этого свойства и установлено, что материал «Биопласт» характеризуется запредельным растяжением и на порядок превосходит «Боксил» и «Боксил-Экстра».

Поэтому, сравнительный анализ прочности при растяжении выполнен только для двух материалов (рис. 1). Установлено, что для исследуемых материалов прочность при растяжении находилась в пределах в $(3,6 \pm 0,2)$ Н/мм² — у материала «Боксил», и $(4,11 \pm 0,15)$ Н/мм² — у материала «Боксил-Экстра». Следует также отметить, что материал «Боксил» характеризуется меньшей надежностью воспроизведения этого свойства прочности (94,5 %), которая достоверно ($p < 0,05$) выше у материала «Боксил-Экстра» (96,4 %).

Показатели линейной усадки экспериментальных образцов материалов, колебались в пределах от $(1,20 \pm 0,08)$ % у материала «Боксил», и до $(0,20 \pm 0,04)$ % у материала «Боксил-Экстра» ($p < 0,001$).

Полученные данные относительно степени линейной усадки изученных материалов, позволили классифицировать их (при достоверности различий 99,9 %) на материалы, обладающие слабой («Боксил-Экстра») и высокой («Боксил», «Биопласт») степенью линейной усадки. Наименьшую надежность воспроизведения этого свойства

Таблица 1. Результаты доклинических испытаний: сравнительная характеристика физико-механических свойств материалов для зубо-десневых предохранителей

Физико-механические и технологические свойства материалов*	Материалы, применяемые для изготовления ИЗДП		
	«Биопласт»	«Боксил»	«Боксил-Экстра»
Деформация при сжатии	1,45±0,13	2,30±0,30	4,8±0,2
Восстановления после деформации сжатия	99,95±0,03	95,0±1,1	97,5±0,03
Прочность при растяжении (разрыве)	запред.	3,6±0,2	4,11±0,15
Линейная усадка	1,18±0,02	1,20±0,08	0,20±0,04
Общее рабочее время	—	121,2±5,9	94,2±3,1
Время смешивания	—	5,5±0,6	5,3±0,4
Время вулканизации/охлаждения	—	115,7±5,2	88,9±6,3
Водопоглощение, %	0,17±0,05	0,010±0,001	0,009±0,001
Микропористость материала	0,149±0,007	0,127±0,003	0,113±0,003

имеет материал «Боксил» — 93,4 %, тогда как «Биопласт» и особенно «Боксил-Экстра» — характеризуются высокой ($p < 0,05$) надежностью воспроизведения — 98,31 % и 99,98 %, соответственно (рис. 2).

пласт», «Боксил» и «Боксил-Экстра». К изучаемым свойствам отнесены: общее рабочее время, время смешивания и время вулканизации (охлаждения вулканизата). Кроме того, с учетом функционального применения



Рис. 1. Сравнительная характеристика физико-механических свойств материалов, применяемых для изготовления ИЗДП (стандартизованные показатели; ISQ=1,00)

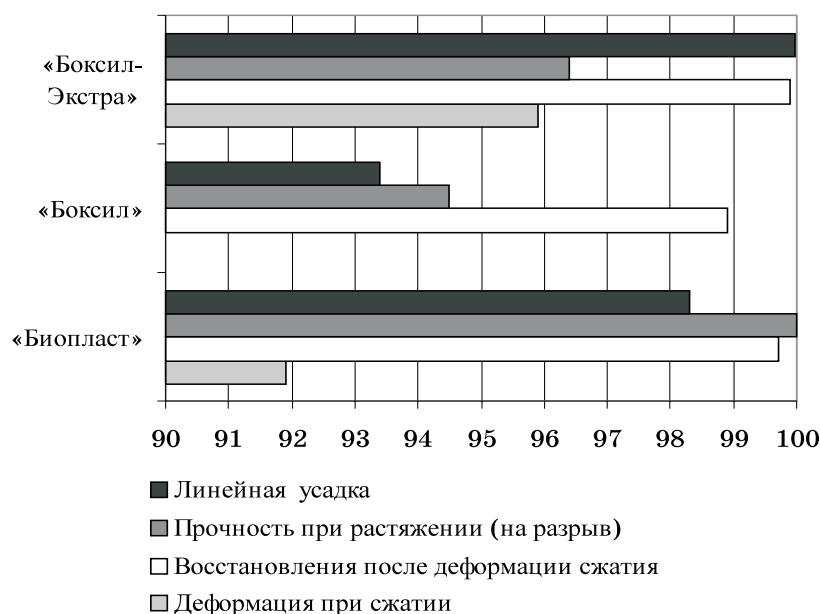


Рис. 2. Уровни воспроизведения физико-механических свойств материалов, применяемых для изготовления ИЗДП (стандартизованные показатели; оптимальное воспроизведение — 100,0 %)

С целью обоснования выбора материала, применяемого для изготовления ИЗДП нами в условиях экспериментальной лаборатории АО «СТОМА» детально изучены клинико-технологические свойства материалов «Био-

материала, нами изучены водопоглощение и микропористость материалов для ИЗДП.

Показатель общего рабочего времени по изученным материалам колебался в пределах (94,2÷121,2) с, при этом — $T_{\text{общ}}$ материа-

ла «Боксил» ($121,2 \pm 5,9$) с — было достоверно ($p < 0,05$) больше соответствующего показателя материала «Боксил-Экстра» ($94,2 \pm 3,1$) с. Оба материала по этому показателю соответствуют требованиям ISQ, однако, как установлено нами новый отечественный материал «Боксил-Экстра» обладает более высокой надежностью воспроизведения — 96,7 %, что наряду с сокращением $T_{\text{общ}}$ выгодно отличает его от материала «Боксил».

В последующем, с учетом всех изученных нами свойств выполнена обобщенная рангово-рейтинговая оценка материалов «Биопласт», «Боксил» и «Боксил-Экстра» (табл. 2), что позволило получить обобщен-

Экстра». По результатах комплексной рейтинговой оценки (клинико-технологических и физико-механических свойств) установлено, что лучшим материалом является «Боксил-Экстра», имеющий обобщенную оценку ($1,61 \pm 0,22$), худшим — «Боксил» с оценкой ($2,06 \pm 0,18$), а материал «Биопласт» занимает промежуточное положение ($1,83 \pm 0,30$) и хотя по обобщенной оценке достоверно не отличаются ($p < 0,05$) от материала «Боксил-Экстра», однако характеризуется высокой вариабельностью интегрального показателя (значит: при клиническом применении не может давать устойчивого качества ИЗДП).

Таблица 2. Рангово-рейтинговая обобщенная оценка технологических и физико-механических свойств материалов, применяемых для изготовления ИЗДП

Критерии рангово-рейтинговой оценки стоматологических материалов, применяемых для изготовления ИЗДП	Материалы, применяемые для изготовления ИЗДП		
	«Биопласт»	«Боксил»	«Боксил-Экстра»
Общее рабочее время*	1,5	1,5	1,5
Время смешивания*	1,5	1,5	1,5
Время вулканизации*	1,5	1,5	1,5
Деформация сжатия	1	2	3
Восстановление после деформации сжатия	1	3	2
Прочность при растяжении (на разрыв)	1	3	2
Линейная усадка	3	2	1
Водопоглощение вулканизата	3	2	1
Микропористость вулканизата	3	2	1
Обобщённый ранг клинико-технологич. свойств	$2,10 \pm 0,37$	$1,70 \pm 0,12$	$1,30 \pm 0,12$
Обобщённый ранг физико-механических свойств	$1,50 \pm 0,50$	$2,50 \pm 0,29$	$2,00 \pm 0,41$
Суммарный рейтинг материала для ИЗДП	$1,83 \pm 0,30$	$2,06 \pm 0,18$	$1,61 \pm 0,22$

* ранг у всех материалов 1,5, поскольку критериями ISQ не регламентируется

ный ранг отдельно по клинико-технологическим и физико-механическим свойствам, а также суммарный рейтинговый показатель по каждому из материалов. По обобщенному показателю физико-механических свойств наилучший рейтинг имеет материал «Биопласт» — 1,50; наихудшая рейтинговая оценка у материала «Боксил» — 2,5, тогда как материал «Боксил-Экстра» характеризуется средним рангом, составляющим 2,0.

По обобщенному показателю клинико-технологических свойств наилучший рейтинг имеет материал «Боксил-Экстра» (1,30), а самый низкий ранг материал «Биопласт» — 2,1. Отдельно следует отметить, что материал «Боксил» по обобщенной рейтинговой оценке клинико-технологических свойств очень близок к материалу «Боксил-

Приведенная система обобщенной оценки может стать основой не только классификации стоматологических материалов для ИЗДП, но и методологической базой для проблемно-целевой оптимизации изученных нами материалов.

Выводы

1. Разработанный нами отечественный материал характеризуется рядом свойств, которые обеспечивают наилучший рейтинг клинико-технологического качества индивидуальных зубодесневых предохранителей.

2. По обобщенному показателю качества новый отечественный материал «Боксил-Экстра» превосходит структурный отечественный аналог «Боксил», и функциональный зарубежный аналог «Биопласт».

3. По обобщенному показателю клинико-технологических свойств наилучший рейтинг имеет материал «Боксил-Экстра» (1,30), а самый низкий ранг материал «Биопласт» — 2,1. Отдельно следует отметить, что материал «Боксил» по обобщенной рейтинговой

оценке клинико-технологических свойств очень близок к материалу «Боксил-Экстра».

4. Свойство водопоглощения материала «Боксил-Экстра» и его микропористость выгодно отличает его от отечественного и импортного аналога.

Список литературы

1. Домбровский А.А. Применение различных материалов при изготовлении защитно-челюстных шин для боксеров. Ученые РМИ-практике здравоохранения. Рига, 1966: 43–45.
2. Томілін В.Г. Обґрунтування застосування нового вітчизняного матеріалу «Боксил-Екстра» для виготовлення індивідуальних зубоясенних запобіжників. Галицький лікарський вісник. Івано-Франківськ, 2003; 10, 1, частина II: 157–159.
3. Жуков К.В. Современные полимерные материалы для стоматологических съёмных протезов. Международный медицинский журнал. 1997; 4: 79–81.
4. Голік В.П., Куліш С.А., Бок В.І. Фізико-механічні властивості нового силіконового еластичного матеріалу «Малоксил». Український медичний альманах 2000; 2: 51–52.
5. Чуїко А.Н., Клочан С.Н. Особенности нагружения и защиты фронтальной области верхней челюсти при повреждающем воздействии. Стоматолог 2002; 10 (54): 33–37.
6. Пат. 54935А Україна, С08L83/04. Матеріал для боксерських шин «Боксил-Екстра». Деклараційний патент України 54935А Україна, С08L83/04. Голік В.П., Томілін В.Г., Довгопол Ю.І., Голобородьська А.М., Янішен І.В. Харківський державний медичний університет (UA). № 2002054264; Заявл. 24.05.2002; Опубл. 17.03.2003, Бюл. № 3.

КОМПЛЕКСНА РАНГОВО-РЕЙТИНГОВА ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ, ЗАСТОСОВУВАНИХ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ЗУБЮЯСЕННИХ ЗАПОБІЖНИКІВ

В.Г. Томілін

Проведено комплексну рангово-рейтингову оцінку матеріалів, що застосовуються при виготовленні індивідуальних зубоясенних запобіжників (ІЗЯЗ) з урахуванням показників фізико-механічних властивостей і клініко-технологічних параметрів.

Ключові слова: комплексна рангово-рейтингова характеристика, індивідуальний зубоясенний запобіжник, фізико-механічні властивості, клініко-технологічні параметри, «Боксил-Екстра», «Боксил», «Биопласт».

COMPLEX GRADE RATING ESTIMATION OF MATERIALS, APPLICABLE FOR FABRICATION INDIVIDUAL DENT-GINGIVAL PROTECTIVES

V.G. Tomilin

Complex grade rating estimation of materials for fabrication individual dent-gingival protectives (IDGP) has been conducted. Physical-mechanical properties and clinical-technological parameter has been considered.

Key words: complex grade rating estimation, the individual dent-gingival protectives, physical-mechanical properties, clinical-technological parameters, «Boksil-Extra», «Boksil», «Bioplast».

Поступила 12.10.04

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ОЦІНКА ІМУНОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ЛІПОСОМАЛЬНИХ ФОРМ КАШЛЮКОВИХ АНТИГЕНІВ
ПРИ НЕПАРАНТЕРАЛЬНОМУ МЕТОДІ ВВЕДЕННЯ

О.Б. Колоколова, Є.М. Бабич, Л.Г. Везуб, В.М. Щетініна, Г.С. Чайка

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

Визначені найбільш перспективні методи одержання протикашлюкових антигенних препаратів. Встановлено, що використання ліпосомальних форм комплексу кашлюкового антигену, сконструйованого з клітинних стінок та соматичного антигену, одержаного методом ЕДТА-екстракції, при пероральному введенні лабораторним тваринам забезпечує формування напруженого протикашлюкового імунітету. Розроблена комбінована схема вакцинації, яка складається з одноразового щеплення тварин АКДП-вакциною з подальшим пероральним введенням ліпосомальної форми протикашлюкового антигенного препарату.

Ключові слова: кашлюкові антигени, ліпосоми, антитіла, лабораторні тварини.

Практика багаторічної вакцинопрофілактики кашлюку сприяла значному зниженню захворюваності на цю інфекцію. Однак, деякі питання залишаються не вирішеними. Важливою сучасною проблемою є захворюваність на кашлюк щеплених дітей, особливо дітей 6–7 років. В зв'язку з цим, актуальним є питання про введення існуючий в Україні календар профілактичних щеплень другого ревакцинуючого щеплення проти кашлюку дітям у віці 6–7 років. Перспективною є також розробка слабореактогенних та малоалергенних вакцинних препаратів, які можуть забезпечити формування напруженого імунітету в ранні терміни після імунізації. Проблема створення ефективних протикашлюкових препаратів вирішується в багатьох країнах світу [1–5]. Більш ефективними та нешкідливими є протикашлюкові препарати, які виготовлені на основі ацелюлярних вакцин [6–8]. Встановлено, що патогенність кашлюкового мікробу обумовлена наявністю 5 основних антигенів: кашлюкового токсину, філаментозного гемаглютинину, пертактину та аглютиногенів першого та другого типу. В зв'язку з цим, розробка сучасних кашлюкових ацелюлярних вакцин базується на використанні декількох антигенів (від 2 до 5).

Перевага ацелюлярних вакцин у порівнянні з цілюклетинними препаратами за

ступенем реактогенності на сьогоднішній день не викликає сумнівів, тому удосконалення багатоконпонентних препаратів пов'язано з використанням безклітинних вакцин. В США, Японії, Германії, Австрії, Італії, Швейцарії, Швеції та інших країнах вже використовуються вакцини з ацелюлярним кашлюковим антигеном [9–12].

Крім того, одним з перспективних напрямків удосконалення імунопрофілактичних препаратів Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) в 1990 році означила розробку вакцин для непарантерального введення.

Метою досліджень було вивчення імуногенних властивостей розроблених нами ліпосомальних форм кашлюкових антигенів з різним хімічним складом білкових, ліпідних та полісахаридних компонентів при ентеральному методі введення.

Матеріали та методи. Імуногенність різних антигенних комплексів в значній мірі залежить від метода їх вилучення із клітин. В наших попередніх дослідженнях проводився пошук оптимальних методів вилучення соматичних антигенів з виробничих штамів мікробів кашлюку екстрагентами з різним механізмом деструктивної дії на клітини, з порушенням різних видів зв'язку: гідрофобних (метанол, етанол), Ван-дер-ваальсових (фізіологічний розчин), коор-

динаційних (етилендіамінтетраацетат — ЕДТА). Було встановлено, що найбільш «м'яким» методом вилучення антигенів є метод екстракції ЕДТА.

Враховуючи те, що імуногенні властивості кашлюкового мікробу пов'язані головним чином з антигенами клітинної стінки, в подальших експериментах для пероральної імунізації тварин ми використовували комбінований препарат, який містив комплекс соматичних антигенів, отриманих методом ЕДТА-екстракції, та антигени клітинної стінки кашлюкового мікробу.

Для одержання антигенів методом екстракції (ЕДТА) мікробні клітини розтирали з кварцевим піском в фарфоровій ступці, додавали 0,5 % розчин ЕДТА до утворення білої липкої маси. Співвідношення біомаси та розчину ЕДТА становило 1:5–1:50. Одержаний ЕДТА-екстракт діалізували 48 годин проти проточної водопровідної води, а потім — 24 години проти дистильованої води з частою зміною діалізаційних вод.

Для одержання клітинних стінок мікробні клітини *V. pertussis* дезінтегрували та проводили диференційне центрифугування при 3000 g, 6000 g та 1600 g. Після останнього центрифугування осадок являв собою клітинні стінки кашлюкового мікроба. До осадку додавали фізіологічний розчин. Враховуючи, що одержані антигенні субстанції мали певні токсичні властивості, проводили його детоксикацію лізином в концентрації 140 мкг/мл при температурі +36 °С протягом 14 діб.

За хімічним складом екстракти, вилучені методом ЕДТА, мали білково-ліпідно-вуглеводну природу (1,4–7,9 мг/мл білка, 0,5–1,5 мг/мл вуглеводів, 0,08–0,09 мг/мл ліпідів). Антигени клітинних стінок містили 14–16 мг/мл білка, 2,3–2,6 мг/мл вуглеводів та 0,06–0,08 мг/мл ліпідів.

Для забезпечення захисту від деструкції травневими ферментами готували ліпосомальні форми антигенних комплексів, для чого використовували нейтральні мультіламельні фосфатиділетаноламінові ліпосоми (ЗАТ «Біолек»).

Антигенна активність препаратів визначалась за допомогою методу подвійної радіальної імунодифузії з комерційною протикашлюковою сироваткою і характеризувалась наявністю 1–2 ліній преципітації.

Дослідження були проведені на 15 кролях породи шиншила, вагою 3,5 кг, розподілених на 3 групи (одну дослідну та дві контрольні). Тваринам як дослідної, так і першої контрольної групи, проводили первинну імунізацію шляхом підшкірного введен-

ня 1 мл АҚДП-вакцини в дозі 20 МОМ (міжнародних одиниць мутності), яка в 2 рази перевищувала першу вакцинуючу дозу АҚДП-вакцини, передбачену інструкцією до застосування цього препарату.

Схема подальшої імунізації тварин дослідної групи складалась з перорального введення ліпосомальної форми комплексу кашлюкових антигенів, яке проводили через один місяць після первинної імунізації триразово з інтервалом в один день. Сумарна доза перорально введеного білка становила 85 мг.

Тварини першої контрольної групи одержували тільки одне підшкірне щеплення АҚДП-вакциною в дозі 20 МОМ. Контрольні тварини другої групи були імунізовані триразово підшкірно однаковими дозами АҚДП-вакцини з інтервалом в один місяць. Сумарна доза становила 30 МОМ на цикл імунізації.

Ефективність імунізації оцінювали за титрами протикашлюкових аглютининів в сироватках крові тварин, які визначали за допомогою реакції аглютинації на 7, 14, 21, 28, 42, 60 та 90 добу після закінчення циклу імунізації.

Результати досліджень. Проведені дослідження показали перспективність використання комплексного протикашлюкового ацелюлярного препарату, який складається з клітинних стінок та екстрагованого ЕДТА цитоплазматичного компонента мікробів кашлюку. Вивчення імуногенної активності такого комплексного антигенного препарату свідчить про можливість використання його в якості препарату для імунізації при пероральному методі введення. Однак для створення напруженого протикашлюкового імунітету потрібно введення значних доз антигену протягом 2–3 циклів імунізації. Тому було використано комбінований метод імунізації, який складався з одноразового парентерального щеплення комерційною вакциною з подальшим пероральним введенням ліпосомальної форми ацелюлярного препарату.

Вивчення динаміки накопичення специфічних антитіл в сироватці крові кролів першої контрольної групи після одноразового підшкірного введення АҚДП-вакцини в дозі 20 МОМ дозволило відмітити, що, починаючи з 7-го дня після закінчення імунізації виявлявся значний рівень протикашлюкових аглютининів, подальший підйом яких реєстрували на 14 добу, після чого титр антитіл залишався на досить високому рівні до кінця спостережень (таблиця).

Так, на 28-й день спостережень середній арифметичний титр антитіл становив 1:448,

Динаміка формування специфічних антитіл в сироватках крові кролів при пероральній імунізації ліпосомальними формами кашлюкових антигенів

Група кролів	Кратність введення АКДП-вакцини	Середні арифметичні титрів аглютининів в різні терміни після імунізації						
		7 доба	14 доба	21 доба	28 доба	60 доба	90 доба	120 доба
Дослідна	Одноразово у поєднанні з пероральним ацелюлярним протикашлюковим препаратом	1:536	1:1312	1:2048	1:4096	1:1152	1:512	1:288
I контрольна	Одноразово	1:128	1:304	1:384	1:448	–	–	–
II контрольна	I введення	1:72	1:82	1:115	1:123	–	–	–
	II введення	1:141	1:180	1:210	1:240	–	–	–
	III введення	1:140	1:320	1:347	1:640	1:645	1:304	1:180

що в 3,6 рази перевищувало рівень протикашлюкових аглютининів у тварин другої контрольної групи, які одержували вдвічі меншу дозу АКДП-вакцини (10 МОМ).

Вивчення формування імунітету у тварин дослідної групи дозволило встановити, що проведена через 1 місяць після одноразового введення АКДП-вакцини подальша триразова пероральна імунізація ліпосомальною формою кашлюкового антигену приводила до значного зростання титрів протикашлюкових антитіл.

Порівняння напруженості імунітету у тварин після завершення циклу імунізації дослідної та другої контрольної групи свідчить про те, що комбінований (парентеральний з пероральним) метод введення антигенів має перевагу перед традиційною схемою парентерального щеплення. Титри аглютининів на 14–28 добу після закінчення циклу імунізації в 6,4 рази були вищими в групі тварин, імунізованих за допомогою комбінованої схеми введення препаратів, і трималися на значному рівні на протязі 4 місяців (термін спостереження).

Слід відзначити, що рівень протидифтерійних та протиправцевих антитіл на 28-й день становив 1:2560 та 1:5120 у кролів дослідної і другої контрольної групи відповідно, і тримався на досить високому рівні протягом 2 місяців, починаючи знижуватись лише на третьому місяці спостережень.

Таким чином, аналіз одержаних даних показав високу імуногенність ліпосомальної форми ацелюлярного кашлюкового препарату при використанні комбінованої схеми імунізації експериментальних тварин.

Отримані результати диктують доцільність подальшого вивчення тривалості імунітету, створеного шляхом пероральної імунізації ліпосомальними формами кашлюкових антигенів при використанні їх в якості препарату для ревакцинації.

Крім того, незважаючи на труднощі, які виникають при використанні мукозальних вакцин із-за необхідності багаторазового введення значних доз антигену, суттєві переваги пероральної імунізації та результати експериментальних досліджень обґрунтовують доцільність використання ліпосомальних форм ацелюлярного протикашлюкового препарату з метою формування протикашлюкового імунітету в ранні терміни після імунізації.

Висновки

1. Визначені перспективні методи одержання протикашлюкових антигенів, а саме, метод механічної дезінтеграції з подальшим виділенням клітинних стінок шляхом диференційного центрифугування та метод екстракції ЕДТА соматичних субстанцій мікробних клітин.
2. Імунізація лабораторних тварин при пероральному методі введення ліпосомальних форм отриманих ацелюлярних антигенних комплексів забезпечує формування у них напруженого протикашлюкового імунітету.
3. Розроблена схема комбінованої вакцинації з застосуванням одноразового підшкірного щеплення АКДП-вакциною та подальшого перорального введення ліпосомальних форм кашлюкових антигенів. Така схема імунізації сприяє формуванню протективного рівня протикашлюкових антитіл в скорочені терміни та тривалому зберіганню аглютининів на захисному рівні (до 4 місяців), що має суттєве значення в протиепідемічній практиці.

Список літератури

1. Медуницин Н.В. Вакцинология. М., 1999. 279 с.
2. Семенов Б.Ф. Взгляд на вакцинацию в XXI веке. Материалы международной организации «Инициатива в области вакцинации детей», 9–10 ноября 1998 г., Женева.
3. Гендон Ю.З. Разработка мукозальных гриппозных инактивированных вакцин. Журнал микробиологии 2003; 4: 110–117.
4. Гордон Ада. Вакцины и вакцинация. Междунар. мед. журнал 2000; 1: 1–13.
5. Онищенко Г.Г. Заболеваемость инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики в Российской Федерации и задачи по их ликвидации. Журнал микробиологии 2003; 2: 16–28.
6. Семенова И.Б., Ремова Т.Н., Бажанова И.Г. и др. Оценка иммуномодулирующей активности новых препаратов для профилактики коклюша - бесклеточной коклюшной вакцины и АКДС-вакцины с бесклеточным компонентом. Журнал микробиологии 2004; 1: 45–49.
7. Захарова Н.С., Ремова Т.Н., Бажанова И.Г. и др. Бесклеточная коклюшная вакцина на основе природного комплекса антигенов, выделенных из супернатанта синтетической среды культивирования. Журнал микробиологии 1997; 3: 67–70.
8. Москаленко Е.П., Хаитов Р.М., Ильина С.И. и др. Разработка бесклеточной коклюшной вакцины на основе синтетических носителей. Аллергология и иммунология 2000; 1, 3: 88–89.
9. Bernstein H.H., Rothstein E.P., Pichichero M.E. et al. Reactogenicity and immunogenicity of three-component pertussis vaccine administered as the primary series to 2, 4 and 6 month old infants in United States. Vaccine 1995; 13: 1631–1635.
10. Schmitt H.J., Wirsing von Konig C.H., Neiss A. et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. JAMA 1996; 275, 1: 37–41.
11. ACIP. Pertussis. Vaccination: Use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of Advisory Committee of Immunization Practices. March 28, 1997; 46 (RR-7): 1–25.
12. Mortimer E.A., Kimura M., Cherry J.D. et al. Protective efficacy of Takeda acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoid following household exposure of Japanese children. Am. J. Dis. Child 1990; 144: 899–904.

ОЦЕНКА ИММУНОГЕННЫХ СВОЙСТВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ КОКЛЮШНЫХ АНТИГЕНОВ ПРИ НЕПАРЕНТЕРАЛЬНОМ МЕТОДЕ ВВЕДЕНИЯ

О.В. Колоколова, Е.М. Бабич, Л.Г. Вerezub, В.Н. Щетинина, Г.С. Чайка

Определены наиболее перспективные методы получения противокклюшных антигенных препаратов. Установлено, что использование липосомальных форм комплекса коклюшных антигенов, сконструированного из клеточных стенок и соматического антигена, полученного методом экстракции ЭДТА, при пероральном введении лабораторным животным обеспечивает формирование напряженного противокклюшного иммунитета. Разработана комбинированная схема вакцинации, которая включает однократное введение животным АКДС-вакцины с последующим пероральным введением липосомальной формы антигенного препарата.

Ключевые слова: коклюшные антигены, липосомы, антитела, лабораторные животные.

APRAISAL OF IMMUNOGENIC PROPERTIES OF LYPOSOMAL FORMS OF WHOOPING—COUGH ANTIGENS BY NONPARENTERAL INTRODUCTION

O.V. Kolokolova, Ye.M. Babich, L.G. Verezub, V.N. Schetinina, G.S. Chaika

The most perspective methods of receipt of antiwhooping-cough antigenic preparations were determined. It is established that peroral introduction to rabbits lyposomal forms of antigenic complex, composed of microbial cellular walls and somatic antigen extracted from microorganisms by EDTA solution, induces the formation of strained antiwhooping-cough immunity. Combined scheme of immunization, which includes one-fold vaccination by ADTP-vaccine and following peroral introduction lyposomal form of antigenic preparation, is worked out.

Key words: antigens of whooping-cough, liposomes, antibodies, immunization, rabbits.

Поступила 12.10.04

ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

А.В. Сирица

Харьковский государственный медицинский университет

В последние годы туберкулез стал более распространен среди детского населения, что свидетельствует об увеличении резервуара инфекции. Рост заболеваемости детей туберкулезом обуславливает увеличивающийся контингент детей с измененной иммунологической реактивностью. При сохранении современной эпидемической ситуации количество инфицированных туберкулезом детей будет увеличиваться.

Ключевые слова: туберкулез, дети, инфицированность, заболеваемость, иммунный статус.

Многолетний опыт борьбы с туберкулезом позволил разработать ряд методов профилактики этой болезни, позволяющих сдерживать рост инфицированности и заболеваемости. Однако урбанизация, рост численности населения, растущая бедность населения, распространение ВИЧ-инфекции в популяции людей [1], а также недостаточная финансовая поддержка программ борьбы с туберкулезом [2] обуславливают сложившуюся критическую ситуацию в отношении туберкулеза.

С начала 90-х годов отмечается рост заболеваемости и смертности от туберкулеза в странах Восточной Европы, в том числе в Украине. С 1995 г. в Украине развитие эпидемического процесса приняло форму прогрессирующей эпидемии. С 1990 по 2002 г. заболеваемость туберкулезом выросла в 2,36 раза (с 32,0 до 75,6 на 100 тысяч населения), а летальность — в 2,52 раза (с 8,1 до 20,4 на 100 тысяч населения) [3].

На сегодняшний день Украина относится к категории стран с высоким уровнем распространенности этого заболевания (3-я категория в соответствии с критериями ВООЗ) [4].

Следует отметить тенденцию к «омоложению» туберкулеза и вовлечение в эпидемический процесс детского населения. За период с 1991 по 2000 г. показатель заболеваемости детей туберкулезом вырос в 1,9 раза (с 4,7 до 9,0 на 100 тысяч детского населения). В структуре заболеваемости доля детей с туберкулезом органов дыхания (особенно с первичным туберкулезным комплексом) выросла в 1,8 раза (с 3,8 в 1991 г. до 7,0 в 2000 г. на 100 тысяч детского населения). Следует отметить, что в 1998 году заболеваемость туберкулезом органов дыхания достигла максимального уровня — 8,3 на 100 тысяч детского населения, а в 2000 году

снизилась до 7,0 на 100 тысяч детского населения на фоне тенденции к увеличению заболеваемости всеми формами туберкулеза, что указывает на рост заболеваемости внелегочным туберкулезом среди детей [5].

По мнению многих специалистов: дети являются индикатором эпидемической ситуации, так как, во-первых, являются наиболее контролируемой частью населения, что позволяет получать более объективные и достоверные сведения о развитии туберкулеза среди детского населения; во-вторых, у детей преобладает экзогенное инфицирование и, следовательно, рост заболеваемости туберкулезом среди детей отражает увеличение общего количества больных туберкулезом (резервуара туберкулезной инфекции), особенно, бактериовыделителей [6]. За 1991–2000 г. болезненность всеми формами туберкулеза увеличилась вдвое (с 12,0 до 24,8 на 100 тысяч детского населения), а болезненность туберкулезом органов дыхания — с 9,4 до 19,2 на 100 тысяч детского населения [5].

Следует помнить о существовании периодов в процессе роста и развития ребенка, когда способность организма к адаптации снижена, а восприимчивость к экзогенному воздействию высокая. Именно эта особенность, характерная для детского населения, позволяет объяснить высокую инфицированность детей (в первую очередь детей, которые находятся в контакте с больными туберкулезом) [7].

Ребенок, инфицированный туберкулезом, считается практически здоровым, однако исследование иммунной реактивности у детей и подростков через 2–5 лет после выража туберкулиновой реакции выявило снижение неспецифических показателей (достоверное снижение уровня розеткообра-

зующих лимфоцитов и иммуноглобулина А). Результаты исследования свидетельствуют о сохранении измененной иммунной реактивности в течение длительного времени (возможно, в течение всей жизни) [6]. При воздействии на организм ребенка ряда факторов латентная форма туберкулезной инфекции способна трансформироваться в заболевание туберкулезом. В связи с этим, особого внимания заслуживают инфицированные туберкулезом дети, с сопутствующими неинфекционными (рахит, гипотрофия и др.) и инфекционными (грипп, бронхит, пневмония и др.) заболеваниями; инфицированные туберкулезом дети, находящиеся в контакте с больными туберкулезом; инфицированные туберкулезом дети из социально неблагополучных семей.

Исследования иммунного статуса детей больных разными формами туберкулеза выявили изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. А именно: снижение количественных и качественных показателей клеточного иммунитета (дефицит общего количества и функциональной активности Т-лимфоцитов) и изменение механизмов гуморального иммунитета. При этом установлено, что степень выявленных изменений в иммунном статусе больных в значительной мере зависит от возраста, формы туберкулезного процесса и характера его течения [8].

Возможно, изменения в иммунном статусе больных туберкулезом могут влиять на восприимчивость к инфекционным агентам, формирование адекватного иммунного ответа, сохранение напряженности ранее приобретенного специфического иммунитета к другим инфекциям. Подобные вопросы пока не достаточно изучены.

Список литературы

1. Ткаченко Л.В., Сухорукова А.Б., Обоскалова Д.С. Особенности распространения туберкулеза на фоне эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе. *Эпидемиология, экология и гигиена*. Харьков, 2003: 126–127.
2. Хоменко А.Г. Туберкулез в России. *Врачебная практика* 1999; 4–10.
3. Мельник В.М. Етіопатогенез, класифікація, діагностика і лікування легеневого та позалегового туберкульозу. *Мистецтво лікування* 2003; 4: 35–41.
4. Петренко В.І. Епідеміологія туберкульозу. *Мистецтво лікування* 2003; 4: 42–46.
5. Мельник В.М., Миколишин Л.І., Кучер Т.С., Антоненко Л.Ф. Епідеміологія туберкульозу у дітей в Україні. *Український пульмонологічний журнал* 2002; 3: 34–36.
6. Сиренко И.А. Туберкулез у детей в современных условиях: проблемы раннего выявления и профилактики. *Врачебная практика*, 1999: 16–18.
7. Васильев А.В. Детский туберкулез — отражение проблем современности. *Проблемы туберкулеза* 1995; 5: 3–5.
8. Потапенко Е.И. Иммунологическая реактивность при туберкулезной патологии у детей. *Проблемы туберкулеза* 1995; 5: 44–46.
9. Митинская Л.А., Елуфимова В.Ф., Юхименко Н.В. и др. Совершенствование противотуберкулезной помощи детям по профилактике и выявлению туберкулеза. *Туберкулез и экология* 1995; 2: 7–9.
10. Семенов Б.Ф. Новые положения концепции вакцинопрофилактики детских инфекций. *Аллергология и иммунология* 2002; 3, 3: 380–384.

В проведении противотуберкулезной работы ведущая роль отводится вакцинации и ревакцинации БЦЖ, химиопрофилактике. По некоторым данным заболеваемость туберкулезом среди привитых детей равна 2 на 100 тысяч, тогда как среди непривитых — 30 на 100 тысяч детского населения [9]. Опыт разных стран показал, что прививки БЦЖ вакциной защищают ребенка в первый год жизни от наиболее тяжелых форм туберкулеза (милиарной и менингеальной форм). Однако, как следует из данных 90-х годов, иммунопрофилактика не влияет на общий уровень заболеваемости туберкулезом. Это обусловлено, во-первых, значимостью социальных факторов и, во-вторых, недостаточной эффективностью БЦЖ вакцинации среди взрослого населения [10].

Выводы

1. Заболеваемость туберкулезом среди детского населения наиболее объективно характеризуют эпидемическую ситуацию.
2. У детей инфицированных и больных туберкулезом отмечается дефицит общего количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, снижение уровня иммуноглобулина А.
3. Сложившаяся эпидемическая ситуация в отношении туберкулеза может свидетельствовать о недостаточной эффективности действующих программ борьбы с этой инфекцией.
4. С целью рационализации и повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении туберкулеза, следует провести анализ действующей системы эпидемиологического надзора за данной инфекционной болезнью.

ПРОЯВИ ЕПІДЕМІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ

Г.В. Сіріца

В останні роки туберкульоз набуває все більшого розповсюдження серед дитячого населення, що свідчить про збільшення резервуару інфекції. Ріст захворюваності на туберкульоз серед дітей обумовлює зростаючий контингент дітей зі зміненою імунологічною реактивністю. Якщо сучасна епідемічна ситуація не зміниться — число інфікованих на туберкульоз дітей буде збільшуватися.

Ключові слова: туберкульоз, діти, інфікованість, захворюваність, імунний статус.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PEDIATRIC TUBERCULOSIS

A.V. Siritsa

During the last years tuberculosis has spread widely among children, which is the sign of growing of the infection reservoir. The increase of the number of cases in children causes the growing group of children with modified immunological reactivity. Given the present epidemic situation does not improve, the number of infected and sick children will increase.

Key words: tuberculosis, children, the number of cases, immune status.

Поступила 01.04.04

ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ*И.Ю. Багмут**Харьковский государственный медицинский университет*

Изложены причины и оценка степени эпидемиологического неблагополучия туберкулезной инфекции в условиях пандемии. Показана эпидемиологическая ситуация в Украине, в том числе, в Харьковской области среди детей. Приводятся выводы об основных причинах, обуславливающих быстрое распространение, а также рекомендации по улучшению эпидемической ситуации туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: пандемия, туберкулез, эпидемическое распространение, высокорезистентные бактериовыделители.

В настоящее время сохраняется тенденция эпидемического распространения туберкулезной инфекции как во всем мире, так и в Украине. Треть населения земного шара поражена этой инфекционной болезнью — к 2001 г. зарегистрировано 60 млн. человек. По данным [1] ежегодно в мире заболевают туберкулезом около 10 млн. человек. Умирают — 4–6 млн. больных.

Активизация эпидемического процесса туберкулезной инфекции в настоящее время заставляет серьезно задуматься об этой проблеме. Пандемия туберкулеза остается одной из актуальных проблем здравоохранения мирового сообщества.

По данным ВОЗ в течении 1990–1999 г., в мире регистрировалось 30 млн. смертельных исходов от туберкулеза, из которых 140 000 — в экономически высокоразвитых странах. В последние годы зафиксировано увеличение заболеваемости туберкулезом во многих странах мира: Австрии, Дании, Ирландии, Италии, Нидерландах, Норвегии, Испании, Швейцарии и США [2]. Необходимо отметить высокую заболеваемость туберкулезом лиц проживающих в

ряде стран Центральной и Восточной Европы, в том числе и в Украине. В Латвии от полирезистентных форм туберкулеза страдает 1/3 инфицированных микробактериями больных [2]. В Великобритании, в апреле 2001 г. зарегистрирована самая крупная вспышка туберкулеза за последние 20 лет, поразившая в одном из колледжей 50 детей [7]. В Германии рост заболеваемости туберкулезом отмечается у рабочих мигрантов из Турции, бывшей Югославии, среди ВИЧ-инфицированных, наркоманов, алкоголиков и других социально неблагополучных групп населения [2, 4].

Во Франции за последние 10 лет заболеваемость остается достаточно устойчивой [2, 3]. Здесь проблема эпидемического распространения туберкулеза связана с миграцией (главным образом арабов из Франкофонной Африки), маргиналами, алкоголизмом, употреблением наркотиков и ВИЧ-инфекцией.

В США эпидемическому распространению туберкулеза способствуют группы риска, включающие инфицированных наркоманов, эмигрантов из эндемических ареалов

и социально-экономических маргиналов (в частности бездомных) [3]. Важным и серьезным аспектом этой проблемы остается повышенная заболеваемость туберкулезом подростков, особенно молодых негров. Последняя категория рассматривается как группа высокого риска, требующая целевой программы по сокращению передачи туберкулеза [5]. В США проблема туберкулеза решается благодаря энергичным усилиям по ее контролю. Важным аспектом этой проблемы является учет роста показателей лекарственно-устойчивых форм этой патологии, включая полирезистентные формы туберкулеза, лечение которых мало эффективно и в сто раз дороже «нерезистентных» случаев. Высокой заболеваемостью туберкулезом характеризуются страны Африки, Азии, Латинской Америки [2, 3]. Очень высокие показатели лекарственной устойчивости в ряде стран Латинской Америки: в Колумбии — 67–83 %, в Боливии — 25,4–41 %, в Доминиканской Республике — 43,8 % (полирезистентные формы — 10,2 %) [3]. Так же высокими оказываются показатели лекарственной устойчивости среди больных туберкулезом в странах Азии: в Китае — 53,8 % (полирезистентные формы — 16,6–39,9 %) и в Таиланде — 23,8 % (полирезистентные формы — 7,14 %) [3].

В России росту заболеваемости туберкулезом способствовало ухудшение ситуации по недостаточному финансированию, резко возросшим миграционным процессам, конфликту в Чечне, Ингушетии и Дагестане, рост числа лиц без определенного места жительства и общее снижение жизненного уровня населения, а также недостаточность мер по предотвращению роста туберкулеза в местах лишения свободы, лекарственной устойчивости [6–8].

По данным ВОЗ, с 1995 г. Украина вошла в число стран, охваченных эпидемией туберкулеза, когда число больных в стране, согласно общей статистике, составило 577 321 человек. В последние годы общее количество больных увеличилось на 17,0 % и составляет 675 382 человека.

Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются в Юго-восточном регионе Украины. Уровень заболеваемости туберкулезом в 2001 г. возрос в 1,7 раза, смертность в 2,8 раза. Рост смертности от туберкулеза свидетельствует о недостаточной диагностике этой инфекции [1, 9, 10]. По видимому одними из причин роста эпидемической ситуации в Украине считается недостаток ассигнований на эффективные лекарственные препараты, на аппаратуру для ди-

агностики и лечения, а так же на подготовку специалистов. Рост в Украине бактериовыделителей с 61,1 на 100 тыс. населения в 1997 г. до 67,2 на 100 тыс. населения 1999 г., то есть на 10 % явилось следствием возникших трудностей с выявлением чувствительности микробактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам из-за недостатка лабораторной базы. Следствием чего явилась первичная и вторичная химиорезистентность микобактерий туберкулеза [1, 11, 12].

Нельзя не отметить все увеличивающийся рост заболеваемости туберкулезом в Украине среди детей с 4,6 до 7 на 100 тыс. населения — за последние 10 лет [13]. Надо так же отметить, что рост заболеваемости туберкулезом детей Харьковской области 1990 г. проходил на фоне общего подъема заболеваемости туберкулезом. За этот период детская заболеваемость возросла в 3,6 раза. К 2000 г. обличалась незначительная стабилизация заболеваемости туберкулезом. Общая заболеваемость в нашем регионе была такая же, как и на Украине, где она за 90-е годы возросла на 69 %, заболеваемость детей за этот период возросла на 93 %. Надо отметить рост удельного веса детей Харьковской области в эпидемическом процессе, в структуре заболеваемости туберкулезом по Харьковской области. В 1990 г. он составил по области 8,6 %, а к 1992 г. был равен 14,5 %, то есть практически повысился в 1,7 раза [14]. Рост заболеваемости среди детей связывают с сохранением высокого числа бактерио-выделителей среди впервые выявленных больных, что приводит к увеличению резервуара туберкулезной инфекции. В результате чего дети чаще инфицируются, а туберкулезная инфекция наряду с лимфатической системой поражает бронхолегочную систему детей [12]. Серьезной проблемой в росте эпидемической ситуации туберкулезной инфекции остаются группы риска с асоциальным поведением, эмигранты, наркоманы, трудные подростки 13–14 лет. Важнейшим источником туберкулеза остаются пенитенциарные учреждения. Высокий рост общей заболеваемости требует проведения как противоэпидемических, так и профилактических мероприятий, что возможно лишь при оптимизации эпидемического надзора за туберкулезной инфекцией.

Выводы

1. К основным причинам эпидемического распространения туберкулезной инфекции в странах Восточной Европы и России

привели группы риска с асоциальным поведением, миграция населения, наркомания, рост туберкулезной инфекции ВИЧ инфицированных. Пандемия туберкулезной инфекции в начале 21 века обусловлена формированием высокорезистентных штампов микобактерий туберкулеза

2. Распространение туберкулезной инфекции в развитых странах способствовали группы риска: мигранты, маргиналы, больные СПИДом.

3. Росту заболеваемости в Украине способствовало с одной стороны: дефицит денежных средств для диагностики лечения,

с другой стороны: рост бактериовыделителей и формирование химиорезистентных микобактерий у впервые выявленных лиц туберкулезных больных, с третьей стороны: рост заболеваемости в пенитенциарных учреждениях.

4. Росту заболеваемости детей Харьковской области способствовало большое количество бактериовыделителей среди впервые выявленных больных. Улучшение современной ситуации по туберкулезу среди детей Харьковской области возможно лишь при оптимизации эпидемического надзора за туберкулезной инфекцией.

Список литературы

1. Мельник В.М. Этиопатогенез, выявление и диагностика туберкулеза. Доктор 2002; 1: 64–71.
2. Вартамян Ф.Е., Шаховский К.П. Туберкулез: проблемы и научные исследования в странах мира. Проблемы туберкулеза М.: Медицина, 2002; 2: 48–50.
3. Отчет регионального директора ЕРБ ВОЗ 1998–1999 гг. Копенгаген, 2000: 16.
4. Ильина Т.Я., Жангиреев А.А., Перзадаева К.А., Сидоренко О.А. Результаты внедрения расширенной программы ВОЗ по выявлению и лечению больных туберкулезом органов дыхания. Проблемы туберкулеза М.: Медицина, 2002; 6: 15–17.
5. Sotiros D. Chaparas. Иммунитет при туберкулезе. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения 1982; 60, 4: 1–136.
6. Приймак А.А., Кучеров А.Л. Состояние противотуберкулезной помощи в России. Мат. 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1–4 июня, 1996 г. С. 10.
7. Хоменко А.Г. Туберкулез в России. Врачебная практика 1999; 1: 4–10.
8. Нуратинов Р.А., Вердиева Э.А., Юзбеков Д.С., Казиахмедов З.А. Совершенствование бактериологической диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза 2002; 5: 49–52.
9. Мельник В.М. Нова стратегія профілактики і лікування туберкульозу: за і проти. Укр. пульмонологічний журнал 1994; 4: 12–19.
10. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Основні тенденції епідеміологічної ситуації з туберкульозу та неспецифічних хвороб органів дихання в Україні. Укр. пульмонологічний журнал 1996; 7: 5–9.
11. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Медико-соціальні та організаційні аспекти фтизіопульмонології. Мат. II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. К., 1998: 22.
12. Карпов А.В. Экономическая целесообразность и медицинская эффективность методов активного выявления туберкулеза. Проблемы туберкулеза 2000; 2: 3–5.
13. Костроміна В.П. Туберкулез у дітей в сучасних умовах. Ма. II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. К., 1998: 46–48.
14. Сиренко И.А., Подопригора Н.М., Кундиус Б.М., Жидко Т.И. Динамика и структура заболеваемости детей туберкулезом в Харьковской области. Укр. пульмонологічний журнал 2001; 3: 55–56.

ПРИЧИНИ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТУБЕРКУЛЕЗНУ ІНФЕКЦІЮ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ

І.Ю. Багмут

Викладено причини та оцінку ступеня епідеміологічного неблагополуччя туберкульозної інфекції в умовах пандемії. Надано епідеміологічну ситуацію в Україні, у тому числі, у Харківській області серед дітей. Надаються висновки про основні причини, які обумовлюють швидке розповсюдження а також рекомендації з поліпшення епідеміологічного стану туберкульозної інфекції.

Ключові слова: пандемія, туберкульоз, епідемічне розповсюдження, високорезистентні бактеріовиділітелі.

THE CAUSES OF TUBERCULAR INFECTION CAUSES UNDER PANDEMIA CONDITIONS

I.Yu. Bagmut

There have been stated the causes and evaluation of the extent of tubercular infection epidemiological trouble under pandemia conditions. There has been shown the epidemiological situation in Ukraine including Kharkiv region among children. There have been produced the conclusions, concerning, the main reasons causing the spread of tubercular infection and also recommendation for improvement of the epidemiological situation.

Key words: tuberculosis, spreading of epidemic, highly-stable bacteria secretors.

Поступила 01.04.04

ІНФОРМАЦІЯ

про роботу спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03
при Харківському державному медичному університеті у 2004 році
по захисту докторських і кандидатських дисертацій
за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія (медичні науки),
14.03.04 — патологічна фізіологія (медичні науки)
(Наказ ВАК України від «01» червня 2004 р. № 349).

У 2004 році проведено захист 4 докторських та 9 кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія.

Із них вже затверджено ВАК України 4 докторських і 4 кандидатських дисертацій, 5 кандидатських дисертацій знаходяться на розгляді.

Короткий аналіз дисертацій, розглянутих радою протягом звітного року.

Докторські дисертації:

1. Макар Богдан Григорович. «Становлення і топографо-анатомічні взаємовідношення стінок носа з суміжними структурами в постнатальному онтогенезі людини» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі анатомії людини Буковинської державної медичної академії МОЗ України (м. Чернівці). Науковий консультант: проф. В.М. Круцяк, доктор медичних наук, завідувач кафедри анатомії людини Буковинської державної медичної академії МОЗ України (м. Чернівці).

Дисертація присвячена вивченню динаміки формування стінок носа та суміжних із ними структур у постнатальному періоді онтогенезу людини. За допомогою адекватних морфологічних методів простежено становлення й зміну синтопії складових носової ділянки, періоди інтенсивного та уповільненого їх росту, прогресивні і інволютивні процеси та мінливість у всі вікові періоди після народження.

Визначено особливості будови стінок носа, приносних пазух, слезовідвідних шляхів, слизової оболонки та її залоз, кровоносних судин та нервів. Встановлено послідовність заміни хрящової тканини носової перегородки на кісткову, утворення дефінітивної форми лемеша. З'ясовано, що носове устя носо-слезової протоки до юнацького віку зміщується краніально. Пневматизація приносних пазух відбувається нерівномірно. Варіантність і мінливість найбільш характерна для лобових пазух. Слизова оболонка носової ділянки та її залози в кожному віковому періоді мають свої особливості. Найбільша концентрація залоз знаходиться в середній частині нижньої і середньої носових раковин, відповідних носових ходів, носової перегородки, стінках та природних отворах приносних пазух, які межують із носовою порожниною.

Найбільша концентрація кровоносних судин знаходиться в передньонижній частині носової перегородки. Наприкінці зрілого і початку літнього періоду зменшується піднебінна судинна сітка. Крилопіднебінний вузол має трикутну, багатокутну, овальну або конусоподібну форму. Визначено синтопію вузла і нервів на зовнішні структури стінок носа, що може бути орієнтиром при хірургічних маніпуляціях на нервах крило-піднебінного вузла.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес кафедр анатомії людини і топографічної анатомії та оперативної хірургії медичних ВНЗів і в практику ЛОР відділень обласних і міських лікарень України.

2. Калашнікова Світлана Миколаївна. «Морфологія судинно-нервових взаємовідношень щитоподібної залози людини» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі ана-

томії людини Харківського державного медичного університету. Науковий консультант: доктор медичних наук, проф. В.М. Лупир, завідувач кафедри анатомії людини Харківського державного медичного університету.

Дисертація присвячена вивченню морфології щитоподібної залози, її артерій, вен та нервів на етапах онтогенезу людини. В роботі були використані макромікроскопічні, морфометричні, ін'єкційні, гістологічні, гістохімічні та математичні методи дослідження.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що для будови щитоподібної залози характерна виражена індивідуальна анатомічна мінливість залежно від розмірів часток, наявності пірамідального відростка, виразності перешийка, а також від статі, віку й типу статури. Виділено вісім основних форм будови щитоподібної залози. Для кожної форми щитоподібної залози визначені варіанти розподілу щитоподібних артерій, вен, нервів. Вони мають більш виражену мінливість у будові, ніж артерії. Будова нервів щитоподібної залози пов'язана з особливостями розподілу гілок верхніх і нижніх щитоподібних артерій, між нервами наявна велика кількість зв'язків, для нервів характерна виражена асиметрія. Місцями найбільш частого проникнення нервів у залозу є верхні, нижні полюси часток, бічний край залози. Міелоархітектоніка нервів щитоподібної залози характеризується віковими кількісними і якісними змінами. Початок мієлінізації нервів відзначається в плодів 32 тижнів гестації. У постнатальному онтогенезі визначається продуктивний розвиток мієлінових волокон, що характеризується збільшенням загальної кількості волокон і диференціюванням волокон середнього й товстого діаметра. В осіб зрілого віку в нервах переважають безмієлінові нервові волокна, у спектрі мієлінових волокон у всіх вивчених вікових групах основну масу складають волокна тонкого діаметра. Структурно-функціональною одиницею щитоподібної залози є судинно-нервово-тканинний комплекс, який складається з судинного компонента (резистивних, обмінних і емкісних мікросудин), тканинного (групи просторово інтегрованих тиреоїдних фолікулів) та нервового компонента (внутрішньоорганних нервів, що розподіляються в стромі і супроводжують судини, і нервових закінчень).

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес ряду кафедр анатомії людини і топографічної анатомії та оперативної хірургії медичних ВНЗів України.

3. Ольховський Василь Олексійович. «Макромікроскопічна та мікроскопічна анатомія нервів і судин шлунка людини на етапах онтогенезу» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі анатомії людини Харківського

державного медичного університету. Науковий консультант: доктор медичних наук, проф. В.М.Луїр, завідувач кафедри анатомії людини Харківського державного медичного університету.

Дисертація присвячена вивченню закономірностей макромікроскопічної і мікроскопічної анатомії поза- та внутрішньоорганних нервів і судин шлунка людини, зокрема визначенню етапів кількісної та якісної перебудови мієлоархітекtonіки нервових провідників шлунка на етапах онтогенезу, а також дослідженню варіантної анатомії шлунка з позицій індивідуальної анатомічної мінливості органів та систем тіла людини. При цьому використовували комплекс сучасних морфологічних, морфометричних методів дослідження та метод скануючої електронної мікроскопії корозійних препаратів мікроциркуляторного русла шлунка.

Внаслідок тонкого препарування за методом В.П. Воробйова уточнені головні позаорганні джерела іннервації шлунка та описані крайні форми галузження переднього і заднього блукаючих стовбурів: розсіпна й концентрована. У внутрішньоорганному розподілі передніх шлункових нервів встановлено п'ять основних варіантів їх будови залежно від особливостей формування блукаючого стовбура та подальшого його галузження в різних частинах шлунка, а в галузненні задніх шлункових нервів — три основних варіанти.

Для мієлоархітекtonіки шлункових нервів блукаючих стовбурів та черевного сплетення (паравазальні нерви шлунка) різних вікових груп характерно значне переважання безмієлінових нервових волокон. Процеси становлення мієлінового компонента в досліджених нервах збігаються у часі та за направленістю. З віком у всіх нервах шлунка на фоні наростання загальної кількості мієлінових волокон відбувається збільшення різноманітності мієлінових волокон за їх діаметром, у бік збільшення відносного вмісту в них середніх, товстих й дуже товстих волокон. При цьому шлункові нерви фактично не відрізняються за своєю мієлоархітекtonікою — в усіх вікових групах переважають тонкі мієлінові волокна.

Отримані за допомогою методу скануючої електронної мікроскопії зліпки корозійних препаратів мікросудин м'язового шару шлунка людини зрілого віку показують, що мікроциркуляторне русло шлунка людини представлено усіма ланками, включаючи артеріоли, прекапілярні артеріоли, капіляри, посткапілярні венули та власне венули.

Типовим анатомічним варіантом будови шлунка є його вертикальне положення у поєднанні з гострим кутком переходу в нього стравоходу (кут Гіса) та з його гачкоподібною формою, який зареєстровано серед (78,0±2,1) % обстежених осіб.

4. Кащенко Світлана Аркадіївна. «Взаємоз'язок морфогенезу кісткового скелету з органами імунної системи при імуностимуляції і імуносупресії в онтогенезі (анатомо-експериментальне дослідження)» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі нормальної анатомії Луганського державного медичного університету. Науковий консультант: лауреат Державної премії України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор В.Г. Ковешніков, Луганський державний медичний університет, завідувач кафедри нормальної анатомії людини.

Дисертація присвячена вивченню взаємоз'язку морфогенезу кісткового скелета з органами імунної системи на різних етапах онтогенезу при різних станах імунного статусу. У роботі були використані анатомічні, морфометричні, гістологічні, біомеханічні, біохімічні, імунологічні, електронно-мікроскопічні методи дослідження, а також рентгеноструктурний та кореляційний аналіз.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що ступінь вираженості реактивності з боку кісткової системи залежить від морфологічного стану тимуса, селезінки, пахвових лімфатичних вузлів, від імунного статусу та віку організму.

Використання тимектомії та циклофосфану, що викликають імуносупресію, призводить до зміни ультраструктури кристалів гідроксіапатиту, що негативно відображається на процесах мінералізації, призводить до зниження міцності кісток і гальмує темпи їх приросту. У статевонезрілих і репродуктивних щурів дефіцит тимічних гормонів та введення циклофосфану супроводжується пригніченням кісковоутворюючої функції епіфізарних хрящів.

Кандидатські дисертації:

1. Ткаченко Костянтин Дмитрович. «Індивідуальна анатомічна мінливість цистерни бічної ямки великого мозку та її взаємовідношення з магістральними мозковими судинами» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Луганського державного медичного університету. Науковий керівник: Овк Ю.М., доктор медичних наук, проф., заслужений працівник народної освіти України, завідувач кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Луганського державного медичного університету.

Дисертація присвячена вивченню вікових, статевих та індивідуальних особливостей будови цистерни бічної ямки великого мозку людини та їх прикладному значенню. Використовувалися морфометричні, краніометричні, ін'єкційні методики дослідження з проведенням анатомо — експериментальних операцій на павутинній оболоні великого мозку.

Встановлено, що розміри та форма цистерни бічної ямки великого мозку знаходиться в залежності від віку, статі та форми черепа людини. Виділено дві крайні форми будови цистерни бічної ямки великого мозку: вузька та довга — у доліхоцефалів, коротка та широка — у брахіцефалів. Значна перевага подовжжних розмірів характерна для доліхоцефалів, поперекових — для брахіцефалів. Анатомо-експериментально розроблено методи виявлення павутинної оболони головного мозку в інтраопераційних умовах та спосіб її роз'єднання.

Оперативні втручання на павутинній оболоні головного мозку в ділянці цистерни бічної ямки великого мозку необхідно виконувати з урахуванням індивідуальної мінливості розмірів цистерни та судин розташованих в її межах, що дає можливість поліпшити виконання етапів операцій.

2. Придубцький Олексій Костянтинович. «Структурне забезпечення трофіки емалевого органа зубних зачатків людини в ембріогенезі» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі анатомії людини Української медичної стоматологічної академії. Науковий керівник: Ю.П. Костиленко, доктор медичних наук, проф., завідувач кафедри анатомії людини Української медичної стоматологічної академії.

Дисертація присвячена вивченню принципу структурної організації мікроциркуляторних процесів, які забезпечують гістогенез твердих тканин молочних зубів на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку. За допомогою виготовлення напівтонких зрізів препаратів емалевого органу на різних стадіях розвитку зуба отримані пріоритетні дані про особливості структурного забезпечення процесів обміну між кров'ю і шаром преенамелобластів на стадії їх диференціювання в енамелобласти та перших відкладень дентину і емалі.

Конкретно встановлено, що зовнішній епітелій емалевого органа знаходиться в близьких структурно-функціональних взаємовідношеннях з гемокіркуляторним руслом, закладеним в сполучотканинний стромі зубного мішечка, при цьому, ендотеліальна стінка обмінних мікросудин, міжклітинна речовина зубного мішечка і шар зовнішнього епітелію формують гематоцелюлярний бар'єр, розташований на шляху транспорту фільтрату плазми крові в колоїдний вміст пульпи емалевого органа.

За період від трьох до шести місяців ембріонального розвитку докорінно змінюється структурна організація гемомікроциркуляторного русла коронкової частини емалевого органа, що призводить до формування портальної системи кровообігу.

3. Бойко Ігор Васильович. «Структура міжтканинних взаємовідношень інтактного зуба людини та їх стан при карієсі» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі анатомії людини Української медичної стоматологічної академії. Науковий керівник: Ю.П. Костиленко, доктор медичних наук, проф., завідувач кафедри анатомії людини Української медичної стоматологічної академії.

Дисертація присвячена вивченню структурної організації твердих тканин та пульпи інтактних зубів людини, їх взаємовідношення та стану при карієсі.

В роботі використано принципово новий, розроблений нами метод підготовки прижиттєво збережених зубів для багаточисельних морфологічних досліджень твердих і м'яких тканин зуба.

Нами встановлено пориста будова стінок дентинних каналців у вигляді наявності в них зневапнених вікончатих зон, виділених нами під назвою пенетрованих локусів.

Доведено, що бічні відгалуження дентинних каналців імітують кальцифіковані пучки колагенових волокон, які зв'язують між собою стінки суміжних дентинних каналців. Дентинні каналці дихотомічно діляться. Описано наявність в дентині окремих зон, що мають конусоподібну або пірамідальну форму, які вершиною спрямовані до предентину, а основою — до емалево-дентинної межі.

Установлено, що на межі з емаллю дентин відокремлюється тонкою межовою кальцифікованою пластинкою органічної речовини, що є тканиною основою для консолідації дентину з емаллю. Вперше представлені візуальні дані про мікроскопічну структуру емалі.

Доведено, що деструктивні зміни дентину при середньому хронічному карієсі пов'язані з осередковою реакцією пульпи, яка відповідає проекції місця ураження твердих тканин. Найспецифічнішою ознакою патоморфологічної картини хронічного карієсу при альтерації є втягування або переміщення дентинобластів у дентинні каналці предентину.

4. Болгова Олена Сергіївна. «Морфофункціональні особливості щитоподібної залози під впливом тимектомії та введення тимогена в різні вікові періоди» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі нормальної анатомії людини Луганського державного медичного університету. Науковий керівник: доктор медичних наук, проф., Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України В.Г. Ковешніков, завідувач кафедри нормальної анатомії людини Луганського державного медичного університету.

Дисертація присвячена вивченню морфології щитоподібної залози та її функції в нормі, після тимектомії (модель імунодефіцитного стану) і після введення тимогена (аналога одного з пептидів тімуса). Експериментальна робота проведена на 360 білих щурах різних вікових серій.

Вперше отримані дані, які характеризують морфофункціональні зміни щитоподібної залози щурів різних вікових періодів під впливом тимектомії і введення тимогена. Виразність і спрямованість цих змін залежала від віку тварин, виду впливу і тривалості експерименту. Вперше в щитоподібній залозі щурів описані солідні клітинні гнізда, які раніше були виявлені у інших видів ссавців. Вперше досліджена динаміка змін ультрамікроскопічної будови тироцитів щурів після тимектомії, а також в умовах введення тимогена.

Встановлено кореляційні залежності між досліджуваними параметрами і визначена статистична достовірність впливу умов експерименту. Знайдено фор-

мули регресійної залежності рівня трийодтироніна в сироватці крові щурів від терміну експерименту.

5. Горбаченко Олег Борисович. «Топографія, зв'язки та структурна організація вушного вегетативного вузла у людей зрілого та похилого віку» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Української медичної стоматологічної академії. Науковий керівник: А.О. Терещенко, доктор медичних наук, професор кафедри анатомії людини Харківського державного медичного університету МОЗ України.

Дисертація присвячена вивченню індивідуальних особливостей топографії, зв'язків та внутрішньої будови вушного вузла у людей зрілого та похилого віку. З використанням сучасних методик морфологічних досліджень вивчалася будова вузла, його оболонка та зв'язки. Визначена топографія вушного вузла у осіб зрілого та похилого віку. Вивчена внутрішня будова вузла, його оболонка та зв'язки. Визначена топографія вушного вузла у осіб з різними формами мозкового відділу голови.

За зовнішньою будовою виділяється два типи вушного вузла. До першого типу, який складає 98 % випадків, відносяться компактні вузли. Дуже рідко (не більше 2 %) вушний вузол уявляє сукупність декількох мілких вузликів — дисперсний тип вушного вузла. За своєю сумарною величиною вони відповідають розмірам вузлів компактного типу.

В залежності від форми мозкового і лицевого відділів черепа існує два положення вушного вузла з боку зовнішньої основи черепа відносно овального отвору і нижньощелепного нерва. У осіб з брахіцефалічною формою голови і хемопрозопічною формою лица вушний вузол займає задньо-верхнє положення (37,74 %), у доліхоцефалів з лептопрозопічною формою лица він займає передньо-нижнє положення (35,7 %).

Вікова перебудова проявляється в зменшенні кількості нейронів.

6. Талаш Валентин Васильович. «Морфологічні особливості перебігу раневого процесу в оперованих матці та її придатках при застосуванні шовного матеріалу біофілу (анатома-експериментальне дослідження)» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі анатомії людини Української медичної стоматологічної академії. Науковий керівник: А.О. Терещенко, кандидат медичних наук, професор кафедри анатомії людини ХДМУ.

Дисертація присвячена вивченню особливостей впливу шовного матеріалу біофілу на перебіг раневого процесу в оперованих матці та її придатках у порівнянні з кетгуттом та вікрилом і обґрунтуванню його застосування при операціях на внутрішніх статевих органах у жінок.

При виконанні дисертаційної роботи вивчалися процеси репаративної регенерації в тканинах матки та її придатків в дослідках на 75 кролицях породи шиншила, вагою від 3200 до 4500 грамів. Основну групу (ОГ) склали 25 кролиць, у яких під час операції застосовували шовний матеріал біофіл. Групу порівняння № 1 (ГП № 1) склали 25 тварин, яким зашивання оперованих органів проводили кетгуттом, а групу порівняння № 2 (ГП № 2) склали 25 кролиць, яким застосовували синтетичний шовний матеріал вікріл.

Автором на основі анатома-експериментальних досліджень доведено, що біофіл, на відміну від кетгутту, і, в меншій мірі, вікрилу, не справляє негативного впливу на перебіг раневого процесу, викликає мінімально виражені запальні зміни в захисних тканинах внутрішніх статевих органів без алергічного компоненту, що призводить до більш ранньої нормалізації показників гомеостазу, запобігає розвитку злукуючого процесу черевної порожнини. Таким чином, результати експериментальних досліджень обґрунтовують можливість застосування шовного матеріалу біофілу при операціях на внутрішніх статевих органах у жінок.

7. Власова Олена Вікторівна. «Морфо-функціональні показники адаптаційно-компенсаторних можливостей серцево-судинної системи при хронічній фтористій інтоксикації» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі анатомії людини Української медичної стоматологічної академії. Науковий керівник: доктор медичних наук, проф. Костиленко Ю.П., завідувач кафедри анатомії людини Української медичної стоматологічної академії.

Дисертація присвячена вивченню морфо-функціональних аспектів патогенезу ураження серцево-судинної системи при хронічній фтористій інтоксикації та лікувально-профілактичних можливостей його корекції.

В роботі використано сучасні морфологічні методи (серійні напівтонкі зрізи, трансмісійна та скануюча електронна мікроскопія) у поєднанні з електрофізіологічними методами дослідження (реовазографія) з статистичним аналізом кількісних показників.

Встановлено, що тривалий надлишковий вміст фтору в організмі експериментальних тварин викликає в міокарді деструкцію міжм'язово-волоконних анастомозів (порушення паралельних зв'язків між м'язовими волокнами), пошкодження спеціалізованих з'єднувальних структур в зоні вставних дисків (порушення послідовних зв'язків між кардіоміоцитами), а також патологічні зміни майже усіх органел міофібрил кардіоміоцитів.

Доведено, що до перебудови обмінних мікросудин і змін процесів мікроциркуляції в міокарді тварин при хронічній фтористій інтоксикації відноситься підвищення активності люмінальної поверхні ендотеліального шару кровеносних капілярів, посилення мікропіноцитозного транспорту, зменшення у капілярах еритроцитів, а також розвиток венозної гіперемії, яка супроводжується підвищенням гідратації інтерстиція в міокарді.

В експериментальних умовах проведено вивчення лікувально-профілактичних властивостей гліцерофосфату кальція та яблучного пектину. При хронічній фтористій інтоксикації, введення тваринам гліцерофосфату кальція та яблучного пектину дає достовірно регструєме покращення вивчених нами морфологічних та функціональних показників, що дає змогу рекомендувати їх як лікувально-профілактичний засіб при флюорозі.

8. Масловський Олександр Сергійович. «Індивідуальна анатомічна мінливість коронок різців людини» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі анатомії людини Харківського державного медичного університету. Науковий керівник: В.М. Лупир, доктор медичних наук, проф. кафедри анатомії людини ХДМУ.

Дисертація присвячена вивченню індивідуальної анатомічної мінливості передніх зубів (різців) людини. Дослідження виконано на базі обстежених 416 зубів людей чоловічої і жіночої статі у віці 18–22 років. При цьому вивчалися гіпсові моделі, виготовлені за допомогою маси «Стомафлекс» із супергіпсу з наступним зміцненням цоколя моделі звичайним.

Метою роботи було з'ясування залежності лінійних параметрів коронок різців від ряду факторів. Основними методами виконання роботи були морфометрія, віртуальне моделювання і статистична обробка з дисперсійним аналізом.

Стандартними тарованими інструментами вимірялися медіальна та латеральна висоти коронки, її ширина по ріжучому краю, і в пришийковому відділі, кути між медіальною і латеральною висотами та ріжучим краєм, тобто вимірювалися розміри клінічної коронки зубів. Для об'єктивізації отриманих даних був розроблений спосіб віртуального моделювання форми коронки зуба.

Існує достовірна асиметрія — ліві зуби більші за праві; досить виражений статевий диморфізм — у 13 % випадків у чоловіків зуби більші, ніж у жінок. Виявилася математично достовірна залежність верхніх зубів від піднебінного покажчика — верхні зуби в 0,03 % випадків збільшуються разом з ним. Збільшуються зуби також зі зміною лицевого кута від орто- до прогнатії. Візуально відмічалася збільшення зубів зі зміною форми обличчя від круглої до ромбічної, але математично це не підтвердилося.

Таким чином, визначений характер індивідуальної анатомічної мінливості різців людини, що може бути врахований фахівцями.

9. Колісник Ігор Леонідович. «Морфофункціональні особливості надниркових залоз та їхніх нервів у нормі та під впливом фосфорвмісних детергентів (анатома-експериментальне дослідження)» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія. Робота виконана на кафедрі анатомії людини Харківського державного медичного університету. Науковий керівник: А.О. Терещенко, кандидат медичних наук, професор кафедри анатомії людини ХДМУ.

Дисертація присвячена вивченню особливостей макромікроскопічної анатомії та міслоархітектоніки позаорганичних нервів надниркових залоз людини в нормі, а також гістоморфометричним параметрам надниркових залоз щурів у нормі та під впливом фосфорвмісних детергентів.

У роботі використаний комплекс сучасних морфологічних, гістологічних, електронно-мікроскопічних, експериментально-морфологічних, гістохімічних, біохімічних і статистичних методів дослідження.

У результаті дослідження вперше вивчена внутрішньостовбурна будова паравазальних нервів надниркових залоз людини зрілого віку у зв'язку з варіантами судин, що кровопостачають орган. Виявлено особливості внутрішньостовбурної будови паравазальних нервів основних і додаткових артерій надниркових залоз людини зрілого віку. Уперше вивчений вплив нової групи фосфорвмісних детергентів на морфофункціональний стан надниркових залоз експериментальних тварин, в основі якого лежить механізм стимуляції процесів свободнорадикального перекисного окислювання ліпідів. Уперше на великому експериментальному матеріалі встановлено, що вплив фосфорвмісних детергентів на організм призводить до змін у будові надниркових залоз щурів, які спостерігаються на всіх рівнях структурної організації. Уперше визначений комплекс субмікроскопічних перебудов, що виникають під впливом на організм експериментальних тварин фосфорвмісних детергентів. На основі отриманих макромікроскопічних препаратів позаорганичних нервів надниркових залоз людини зрілого віку створені оригінальні анатомічні схеми досліджених нервів, які можуть бути використані в практиці абдомінальної хірургії.

*В.М. Лупир, голова спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03, доктор мед. наук, професор
А.О. Терещенко, вчений секретар спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03, професор*