

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИМУСА ПРИ ОСТРОМ ИНФЕКЦИОННОМ ВОСПАЛЕНИИ

Н.А. Клименко, С.В. Татарко, И.В. Сорокина

Харьковский национальный медицинский университет

Изучено морфофункциональное состояние тимуса в динамике острого инфекционного воспаления у крыс линии Вистар. Показано, что острое инфекционное воспаление характеризуется развитием в тимусе акцидентальной трансформации, протекающей с начала воспаления и по 10-е сутки в четыре последовательных фазы и являющейся адекватным ответом тимуса на антигенное воздействие бактериальной природы. На 14-е сутки воспаления наблюдается начало восстановления лимфоидной популяции тимуса, и к 28-м суткам тимус полностью восстанавливает свою гистологическую структуру. В динамике воспаления уменьшается популяция CD3⁺-клеток в соответствии с фазами акцидентальной трансформации. При этом увеличивается содержание CD4⁺-клеток и уменьшается количество CD8⁺-клеток. С 10-х суток индекс CD4/CD8 является стабильным и близким к исходному. Количество макрофагов (ED1-клеток) возрастает на 2-е и с 5-х по 28-е сутки с пиком на 7-е. Содержание В-лимфоцитов (CD45RA⁺-клеток) увеличивается с 1-х по 28-е сутки с максимумами на 7-е и 21-е сутки. Увеличивается количество IgE⁺-, IgG⁺- и IgM⁺-клеток с максимумом на 7–10-е сутки.

Ключевые слова: острое инфекционное воспаление, тимус, гистологическая структура, иммуногистохимический статус лимфоидной популяции.

Количество исследований, посвященных изучению состояния иммунной системы при воспалении, как остром, так и хроническом, особенно в клинике, огромно, что понятно, поскольку возникновение, развитие, течение и исход воспаления определяются прежде всего реактивностью организма, главным образом иммунологической. При этом, естественно, базируются в основном на изменениях иммунологических показателей периферической крови. Однако первоочередной интерес вызывают события в органах иммунной системы, что возможно исследовать в основном экспериментально или патоморфологически. Кроме того, благодаря развитию новых иммуноморфологических методов исследования в настоящее время появилась возможность изучения более тонких механизмов иммунологической реактивности и определения их роли в физиологии и патологии.

Цель настоящего исследования — изучение морфофункционального состояния тимуса в динамике острого инфекционного воспаления у крыс.

Материал и методы. Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали введением

в область бедра суточной культуры *Staphylococcus aureus*, штамм АТСС-25923, содержащей 2 млрд микробных тел в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [1].

Начиная с 6-го часа и по 28-е сутки воспаления исследовали тимус на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм с помощью обзорной окраски гематоксилин-эозином, по ван Гизон (выявление коллагенизации), PAS-реакции (на нейтральные мукополисахариды), реакции Хейла (на гликозаминопротеогликаны), по Фельгену–Россенбеку (на ДНК), по Браше (на РНК) [2].

Имуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм прямым методом Кунса по методике Brosnan [3]. Иммунные клетки и иммуноглобулины дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА), меченных ФИТС, к антигенам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-лимфоциты-хелперы), CD8 (Т-лимфоциты-супрессоры), CD45RA (В-лимфоциты), ED1 (макрофаги), а также к IgE, IgG, IgM («Serotec», Великобритания). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, ВС-8-2, УФС-6-3.

Контролем служили интактные животные. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной программы Stadia-6.0 [4].

Результаты и их обсуждение. При гистологическом изучении выявлено, что тимус у интактных животных представлен дольками различной величины, разделенными тонкими соединительнотканными прослойками. Большинство долек тимуса хорошо сформированы, в них четко определяются гиперхромное корковое и более светлое мозговое вещества. Плотность кортикальных тимоцитов значительно превышает таковую в мозговом веществе (табл. 1). При этом относительный объем мозгового вещества немного превышает относительный объем коркового вещества долек (табл. 1). В некоторых наблюдениях отмечаются мелкие единичные дольки, в которых мозговое вещество не определяется.

Плотность тимоцитов этой зоны подвергается апоптозу, здесь часто определяются клетки с низким содержанием ДНК в ядре, признаками дистрофии, некробиоза и некроза.

Среди лимфоцитов коры определяются эпителиоретикулярные клетки. Они имеют вытянутую или звездчатую форму. Как известно, эти клетки, соединяясь своими отростками с помощью десмосом, образуют широкопетлистую сеть, в ячейках которой располагаются лимфоциты. В отдельных случаях цитоплазматические отростки одной эпителиальной клетки 2–3-го типов полностью окружают один лимфоцит или их группу. Такие клетки обозначают как клетки-«няньки» [6, 7]. Они, как известно, продуцируют местно-действующие тимические гормоны: α_1 - и β_4 -тимозины, тимопоэтин (его активный пентапептид TP5), сывороточный фактор тимуса. Эти биологически активные вещества стимулируют экспрес-

Таблица 1. Морфометрическая характеристика тимуса в динамике острого инфекционного воспаления у крыс ($M \pm m$)

Срок исследования	Плотность тимоцитов в 1 мм ² площади, экз.		Относительный объем, %	
	кора	мозговое вещество	кора	мозговое вещество
Контроль	13 425±112	10 385±109	44±13	56±18
6 часов	13 654±130	10 425±108	46±14	54±17
1-е сутки	13 426±118	10 627±115	45±11	54±13
2-е сутки	13 249±110	10 975±110 [#]	45±8	55±19
3-е сутки	11 384±128 [@]	11 012±146 [#]	40±10	60±12
5-е сутки	10 025±138 [@]	11 834±116 [@]	38±11	62±20
7-е сутки	9 658±113 [@]	12 001±124 [@]	38±7	62±14
10-е сутки	9 134±118 [@]	12 348±113 [@]	39±12	61±19
14-е сутки	10 121±120 [@]	10 967±141 [#]	40±11	60±13
21-е сутки	12 435±137 [@]	10 847±105 [#]	42±15	58±12
28-е сутки	13 385±140	10 535±108	43±16	57±14

Примечания: 1. Достоверно при сравнении с контролем: [#] $p < 0,01$; [@] $p < 0,001$. 2. $n = 6$.

Субкапсулярная зона представлена 2–3 рядами крупных клеток — лимфобластов. В этой зоне обнаруживается наибольшее количество митозов. Гистохимически в ядрах отмечается слабоположительная реакция Фельгена–Россенбека на ДНК. Цитоплазма этих клеток богата РНК, выявляющейся в виде пиронинофильной зернистости (исчезающей после обработки рибонуклеазой) по всей цитоплазме клетки. Такое соотношение нуклеопротеидов в ядре (ДНК) и цитоплазме (РНК) может свидетельствовать о высоком функциональном напряжении клетки [5].

Под субкапсулярной зоной расположены клетки внутренней зоны коры, в которой встречаются разнокалиберные лимфоциты: мелкие, средние и крупные. Поскольку боль-

шю тех или иных дифференцировочных маркеров и необходимы при многоэтапной дифференцировке Т-клеток в тимусе [8–10]. В частности, клетки-«няньки» характеризуются антигенами цитокератинов, Thy-1, I (A, B, C) и II класса (DR) системы HLA [11, 12].

Мозговое вещество долек тимусов во всех описываемых случаях наблюдений состоит в основном из малых лимфоцитов. Малые лимфоциты мозгового вещества характеризуются наличием округлого, умеренно базофильного ядра и узкого ободка цитоплазмы. Гистохимически обнаруживается умеренная по интенсивности PAS-реакция. Клеточная мембрана накапливает гликозаминопротеоглики (реакция Хейла — умеренно позитивная). В ядре ДНК находится в виде как эу-, так и гете-

рохроматина. В цитоплазме в виде пиронинофильной зернистости определяется РНК (при этом реакция Бреше расценивается как достаточно высокая).

Среди тимоцитов мозгового вещества светооптически хорошо различимы множественные эпителиоретикулоциты.

Постоянным структурным компонентом мозгового вещества тимуса в описываемых наблюдениях являются тельца вилочковой железы. В световом микроскопе определяются разнокалиберные тимические тельца: мелкие, состоящие из 3–5 клеток, средние и крупные. В средних по диаметру тельцах хорошо определяется замкнутая цепочка из 6–8 клеток эпителиального происхождения, внутри такого образования чаще всего располагаются гомогенные эозинофильные, умеренно PAS-позитивные массы, дающие яркую реакцию на общий белок. В каждой дольке отмечается от 2 до 4 телец.

При окраске гематоксилин-эозином внутридольковые периваскулярные пространства (ВПП) определяются в мозговом веществе четко, представлены тонкими периваскулярными прослойками соединительной ткани, содержащей зрелые Т- и В-лимфоциты, макрофаги, фибробласты. В корковом веществе ВПП определяются с трудом из-за высокой плотности корковых тимоцитов. При использовании иммуногистохимического исследования с МКА к коллагену IV типа ВПП выявляются четко как в коре, так и в мозговом веществе долек. При этом коллаген IV типа выявляется в виде свечения линейного характера в базальных мембранах сосудов и базальной мембране собственно паренхимы тимуса. Коллаген IV типа в норме характерен для ВПП тимуса.

При изучении морфологических особенностей тимуса в динамике острого инфекционного воспаления определено, что через 6 ч после воспроизведения воспаления гистологическое строение тимуса практически не отличается от описанного у контрольных животных. Тимусы представлены дольками различной величины, разделенными тонкими соединительнотканными прослойками. Большинство долек тимуса хорошо сформировано, в них четко определяются корковое и мозговое вещества. Плотность тимоцитов в коре выше, чем в мозговом веществе (табл. 1), и эти показатели практически не отличаются от контроля. Не отличаются от контрольных показателей и относительные объемы коры и мозгового вещества (табл. 1). Встречаются единичные дольки, в которых мозговое вещество не определяется. Субкапсулярная зона через 6 ч немного расширена относительно контроля, представлена 3–4 рядами лимфобластов. Как

известно, расширение субкапсулярной зоны характерно для акцидентальной трансформации (АТ) 1-й фазы [7]. АТ — реакция тимуса в ответ на антигенное влияние. Под субкапсулярной зоной расположены клетки внутренней зоны коры, в которой встречаются разнокалиберные лимфоциты: мелкие, средние и крупные. Интенсивность апоптоза не превышает таковую в контроле. Особенность этой зоны в описываемых наблюдениях заключается в появлении так называемой картины «звездного неба», или «дырчатого просветления», характерного для АТ 2-й фазы [7]. Со стороны лимфоидного и эпителиального компонентов мозгового вещества через 6 ч изменений относительно контроля не выявлено. Определяются разнокалиберные тимические тельца. В каждой гармонично сформированной дольке насчитывается от 2 до 4 телец. ВПП тонкие, в их составе немного увеличена относительно контроля популяция макрофагов, что связано с развивающейся АТ. При этом роль макрофагов состоит в передаче информации об антигене с Т-лимфоцитов к В-лимфоцитам периферических органов иммунной системы. Иммуногистохимически коллаген IV типа выявляется в виде свечения линейного характера в базальных мембранах сосудов и базальной мембране собственно паренхимы тимуса, что соответствует современным представлениям о физиологической норме.

Таким образом, уже через 6 ч после вызывания гнойного воспаления в области бедра в тимусе экспериментальных животных выявляются признаки антигенного воздействия в виде АТ 1-й и 2-й фаз.

На 1-е и 2-е сутки при гистологическом исследовании тимуса существенные отличия от данных на 6-й час не выявляются. В коре тимуса заметно незначительное усиление выраженности картины «звездного неба». Тем не менее при морфометрическом исследовании отмечается достоверное уменьшение плотности кортикальных тимоцитов и увеличение плотности медуллярных тимоцитов (табл. 1), что свидетельствует об активации миграции Т-лимфоцитов из коры в мозговое вещество, с одной стороны, и об усилении апоптоза кортикальных тимоцитов — с другой. Как известно, эти процессы характерны для развивающейся 3-й фазы АТ тимуса [7]. Относительные объемы коры и мозгового вещества при этом близки к контрольным показателям.

На 3-и сутки в большинстве наблюдений отмечается так называемая смазанность границы между корой и мозговым веществом долек тимуса вследствие усиленной миграции тимоцитов из коры в мозговое вещество и апоптоза кортикальных клеток. Указанные процессы характерны для 3-й фазы АТ тимуса.

К 5-м суткам развивается так называемая инверсия слоев, характерная для 4-й фазы АТ тимуса и проявляющаяся гистологически светлым корковым веществом и более темным мозговым веществом долек. При этом в корковом веществе четко определяется эпителиальный компонент, хорошо выражены ВПП. Последние характеризуются повышенной клеточностью по сравнению с таковыми во внутренних зонах коры. Среди клеточных элементов, расположенных в ВПП, определяются не только Т-лимфоциты, но и макрофаги, В-лимфоциты, плазмобласты и плазмоциты, что свидетельствует о выраженном антигенном влиянии на организм. Плотность лимфоидных клеток в коре достоверно снижена как относительно контроля, так и относительно таковой на 6-й час и 2-е сутки воспаления (табл. 1). В мозговом веществе плотность лимфоцитов достоверно повышена относительно таковой в корковом веществе этих тимусов, а также относительно плотности в мозговом веществе контрольных наблюдений (табл. 1). В связи с повышенной плотностью медуллярных тимоцитов эпителиальный компонент, тимические тельца и ВПП выявляются с трудом. Использование иммуногистохимических реакций с МКА к коллагену базальных мембран (IV типа), а также к интерстициальным коллагенам I и III типов позволяет четко выявить указанные структуры. При этом отмечается некоторое расширение ВПП как в коре, так и в мозговом веществе. Утолщаются медуллярные соединительнотканые перегородки вследствие усиленного синтеза коллагена III типа. По-видимому, в связи с описанными процессами, в первую очередь с усиленной миграцией и апоптозом кортикальных тимоцитов, относительный объем коры имеет тенденцию к уменьшению, а мозгового вещества, наоборот, — к увеличению относительно показателей тимусов контрольных животных и при воспалении в сроки 6-й час и 2-е сутки.

К 10-м суткам описанное морфофункциональное состояние тимуса сохраняется. Гистологически выявляется инверсия слоев, когда кора выглядит более светлой, чем мозговое вещество. При морфометрии определяется самый низкий при сравнении с меньшими сроками показатель плотности кортикальных тимоцитов и, наоборот, самая высокая плотность медуллярных лимфоцитов (табл. 1). Такое состояние тимуса характеризуется как 4-я фаза АТ и расценивается как адекватный ответ центрального органа иммуногенеза на выраженную (сильную) антигенную стимуляцию. Это возможно, так как АТ — физиологический, а не патологический процесс, который развивается в железе под влиянием антигенной стимуляции. Элиминация (устране-

ние) антигена приводит к полному восстановлению лимфоидной популяции тимуса с 4-й фазы АТ включительно. Тимус не восстанавливает свою структуру с 5-й фазы АТ, которая характеризуется коллапсом долек, склерозом и атрофией железы [7].

С 14-х суток в тимусе начинает восстанавливаться лимфоидная популяция. При гистологическом исследовании граница между корой и мозговым веществом в большинстве наблюдений выявляется с трудом вследствие повышения плотности кортикальных тимоцитов (табл. 1). Этот процесс продолжается и к 21-м суткам эксперимента. На 28-е сутки микроскопическая картина практически не отличается от описанной в контроле. Плотность как кортикальных, так и медуллярных тимоцитов приближается к таковой в контроле (табл. 1). Практически не отличаются от контрольных и показатели относительных объемов коры и мозгового вещества (табл. 1). Иммуногистохимическими методами удается обнаружить некоторое расширение ВПП, а также некоторое увеличение коллагена III типа, преимущественно в медуллярных соединительнотканых перегородках.

При иммуногистохимическом исследовании тимуса установлено, что у интактных животных как в коре, так и в мозговом веществе преобладали Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8). В ВПП выявлялись В-лимфоциты (CD45RA) и единичные клетки с IgM и IgG (табл. 2), что соответствует современным представлениям о физиологической норме.

В динамике воспаления экспрессия CD3⁺-клеток имела тенденцию к снижению в период со 2-х до 14-х суток с минимумом на 7-е и к 21-м суткам возвращалась к исходной (табл. 2). Количество CD4⁺-клеток, напротив, было немного повышено. Количество CD8⁺-клеток было немного ниже исходного на 1-е и 5-е сутки. Экспрессия CD45RA⁺-клеток была достоверно повышена с 1-х суток и до конца эксперимента с пиками на 7-е и 21-е сутки. Содержание ED1⁺-клеток достоверно увеличивалось на 2-е сутки, возвращалось к исходному на 3-и и затем вновь достоверно возрастало с 5-х до 28-х суток с максимумом на 7-е. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) достоверно возрастал на 1–2-е сутки, возвращался к исходному на 3-и сутки, вновь повышался на 5–7-е и с 10-х суток практически не отличался от контроля.

Экспрессия IgE⁺-клеток отсутствовала в контроле и в период с 6-го часа по 7-е сутки, а в дальнейшие сроки исследования обнаруживались следы IgE (табл. 2). Количество IgG⁺- и IgM⁺-клеток было достоверно повышено с 1-х суток и до окончания эксперимента с пиками, соответственно, на 7–10-е и 7-е сутки.

Таблиця 2. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в тимусе

Срок исследования	Клетки, экспрессирующие			
	CD3	CD4	CD8	CD45RA
Контроль	81,00±5,00	64,00±3,50	36,00±2,90	2,00±0,17
6 часов	80,00±4,60	63,00±3,45	36,00±2,80	2,00±0,20
1-е сутки	80,00±5,10	64,00±3,76	32,00±1,90	3,00±0,19 [#]
2-е сутки	79,00±4,24	66,00±4,00	34,00±2,00	3,50±0,20 [@]
3-и сутки	78,00±4,55	66,00±3,90	36,00±2,15	4,00±0,18 [@]
5-е сутки	76,00±3,90	68,00±3,80	32,00±1,95	5,50±0,21 [@]
7-е сутки	74,00±3,25	68,00±4,00	34,00±2,10	6,00±0,20 [@]
10-е сутки	76,00±4,00	66,00±3,55	36,00±2,05	5,50±0,17 [@]
14-е сутки	78,00±4,70	65,00±3,75	35,00±2,10	5,50±0,20 [@]
21-е сутки	80,00±4,50	64,00±3,00	34,00±2,00	6,00±0,19 [@]
28-е сутки	82,00±5,00	64,00±3,10	36,00±2,12	4,00±0,20 [@]

Примечания: 1. Достоверно при сравнении с контролем: * p<0,05; # p<0,01; @ p<0,001. 2. n=6.

Таким образом, при остром инфекционном воспалении тимус экспериментальных животных адекватно реагирует на антигенное воздействие бактериальной природы. В железе с 6-го часа до 10-х суток включительно прослеживается развитие АТ, протекающей в четыре последовательных фазы. С 14-х суток после воспроизведения воспаления начинается восстановление лимфоидной популяции тимуса, и к 28-м суткам тимус полностью восстанавливает свою гистологическую структуру. При этом немного расширенными остаются ВПП, по-видимому, вследствие усиления синтеза коллагена IV типа и активации иммунных клеток. Как результат активного синтеза коллагена III типа сохраняются расширенные междольковые соединительнотканые перегородки.

Иными словами, в тимусе при остром инфекционном воспалении развивается так называемая АТ [6]. АТ в настоящее время рассматривается как физиологическая реакция центрального органа иммуногенеза — тимуса — в ответ на антигенное воздействие [6]. В развитии АТ выделяют пять фаз, четыре из которых мы отмечаем в нашем эксперименте. 1-я фаза АТ, характеризующаяся расширением субкапсулярной зоны, отмечалась уже на 6-й час эксперимента. К 1-м суткам сформировалась 2-я фаза АТ — так называемое «дырчатое просветление» коры тимуса. Физиологическое значение этих фаз состоит в том, что Т-лимфоциты распознают антиген и затем информация передается к макрофагам. При этом макрофаги располагаются в центре, а Т-лимфоциты — вокруг макрофага в виде короны [7]. Ко 2-м суткам в тимусе развивается АТ 3-й фазы, характеризующаяся отсутствием четкой границы между корой и мозговым веществом, как извест-

но, вследствие усиленной миграции кортикальных тимоцитов [7], а также усиленного апоптоза [6, 7]. К 5-м суткам в тимусе отмечено развитие 4-й фазы АТ в виде инверсии слоев, которая возникает, как показано в [7], вследствие усиленной миграции кортикальных тимоцитов в мозговое вещество и их апоптоза.

Выраженная антигенная стимуляция подтверждается также состоянием ВПП, которые расширяются [7]. Расширение ВПП обусловлено скоплением в них макрофагов, В-лимфоцитов и плазмобластов. В-лимфоциты и плазмобласты не характерны для нормального тимуса [13], а появляются под влиянием антигенов, что мы и отметили в наших наблюдениях.

С 14-х суток тимус начинает восстанавливать свою структуру и, как показано в [7, 8], функцию. Известно, что восстановление структуры тимуса невозможно или заторможено с 5-й фазы АТ, характеризующейся коллапсом долек на фоне лимфоидного опустошения, а также склерозом и атрофией желез [7]. В наших наблюдениях эта фаза не отмечалась.

Выявленное нами усиление продукции коллагена IV типа в составе ВПП, а также интерстициального коллагена III типа в строме железы может быть следствием по крайней мере двух процессов — тканевой гипоксии и воспаления. Механизм усиления коллагенопродукции при этом разный. В результате гипоксии коллагенообразующая функция фибробластов усиливается непосредственно, а при воспалении основная роль в стимуляции фибробластов к коллагенообразованию принадлежит медиаторам макрофагов [5].

Результаты иммуногистохимического исследования различных клонов иммунокомпетентных клеток в тимусе также свидетельствуют о выраженной антигенной стимуляции

в динамике острого инфекционного воспаления у крыс, ($M \pm m$) %

рецепторы		Иммуноглобулинпродуцирующие клетки		
ED1	CD4/CD8	Е	G	М
4,00±0,25	1,70±0,07	–	0,50±0,01	0,30±0,01
4,20±0,30	1,75±0,09	–	0,50±0,02	0,30±0,01
4,50±0,25	2,00±0,07*	–	0,90±0,01 [®]	0,60±0,02 [®]
5,00±0,27*	1,94±0,08*	–	1,00±0,03 [®]	0,80±0,01 [®]
4,00±0,30	1,83±0,08	–	1,00±0,02 [®]	0,90±0,03 [®]
7,00±0,31 [®]	2,00±0,10*	–	1,20±0,03 [®]	1,00±0,02 [®]
9,00±0,24 [®]	2,00±0,09*	–	1,40±0,04 [®]	1,20±0,04 [®]
8,50±0,22 [®]	1,83±0,09	Следы Ig	1,40±0,03 [®]	1,00±0,02 [®]
8,00±0,25 [®]	1,86±0,10	Следы Ig	1,35±0,02 [®]	0,93±0,02 [®]
7,00±0,28 [®]	1,88±0,09	Следы Ig	1,20±0,02 [®]	0,90±0,01 [®]
6,00±0,24 [®]	1,77±0,07	Следы Ig	0,80±0,02 [®]	0,60±0,01 [®]

и адекватной реакции тимуса. Так, в динамике воспаления уменьшается популяция CD3⁺-клеток в соответствии с фазами АТ. Это происходит вследствие усиленного апоптоза и миграции CD3⁺-клеток [8, 14]. В то же время среди популяции CD3⁺-клеток увеличивалось содержание CD4⁺-клеток. Как известно, именно эти клетки распознают антиген, поступивший в организм [15]. При повышении количества CD4⁺-клеток обычно уменьшается относительное количество CD8⁺-клеток [8, 14], что отмечается и в наших наблюдениях.

С 10-х суток, когда, по-видимому, началось восстановление лимфоидной популяции тимуса, иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) приблизился к контролю, что свидетельствует о сохранении иммунологической (иммунной) стабильности в лимфоидной популяции тимуса [8].

Увеличение количества макрофагов (ED1⁺-клеток) на 2-е сутки, возможно, связано с тем, что в тимусе осуществляется передача информации с Т-лимфоцитов к макрофагам. Затем к 3-м суткам количество ED1⁺-клеток уменьшается (возможно, макрофаги частично разрушаются, а частично мигрируют в кровь и периферические иммунные органы для передачи информации об антигене В-лимфоцитам). Затем популяция макрофагов в тимусе опять увеличивается к 5–7-м суткам, возможно, для фагоцитоза апоптозно измененных лимфоцитов. К 10-м суткам их количество постепенно возвращается к исходному, так как антигенное воздействие уменьшается и тимус восстанавливается, но на 28-е сутки остается больше контроля.

Количество В-лимфоцитов (CD45RA⁺-клеток) увеличивается с 1-х суток и остается высоким до 21-х, снижаясь, но оставаясь выше исходного на 28-е сутки. Это связано с анти-

генной стимуляцией, что проявляется в необходимости продукции антител. В-лимфоциты мигрируют из крови в ткань тимуса, по-видимому, частично трансформируясь в плазмобласты — продуценты антител [14, 15]. Сказанное подтверждается увеличением количества IgE⁺-, IgG⁺- и IgM⁺-клеток в тимусе. Эти клетки могут иметь двоякое происхождение. С одной стороны, это могут быть трансформированные В-лимфоциты [7], а с другой — иммунобласты, поступившие с кровью.

Выводы

1. Острое инфекционное воспаление характеризуется развитием в тимусе акцидентальной трансформации, протекающей с начала воспаления и по 10-е сутки в четыре последовательных фазы и являющейся адекватным ответом тимуса на антигенное воздействие бактериальной природы. На 14-е сутки воспаления наблюдается начало восстановления лимфоидной популяции тимуса, и к 28-м суткам тимус полностью восстанавливает свою гистологическую структуру. Отсутствие 5-й фазы акцидентальной трансформации свидетельствует о высоких компенсаторно-приспособительных возможностях тимуса в условиях воспаления умеренной интенсивности и распространенности с благоприятным исходом.

2. Адекватность развития акцидентальной трансформации действующему антигену (инфекционной природы) подтверждается не только гистологической структурой тимуса, но и иммуногистохимическим статусом лимфоидной популяции тимуса. В динамике воспаления уменьшается популяция CD3⁺-клеток в соответствии с фазами акцидентальной трансформации. При этом среди популяции CD3⁺-клеток увеличивается содержание CD4⁺-

клеток и уменьшается количество CD8⁺-клеток. С 10-х суток индекс CD4/CD8 является стабильным и близким к исходному. Количество макрофагов (ED1-клеток) возрастает на 2-е и с 5-х по 28-е сутки с пиком на 7-е. Содержание В-лимфоцитов (CD45RA⁺-клеток) увеличивается с 1-х по 28-е сутки с максимума-

ми на 7-е и 21-е сутки. Увеличивается количество IgE⁺-, IgG⁺- и IgM⁺-клеток с максимумом на 7–10-е сутки.

Перспективы дальнейших исследований в этом направлении состоят, в частности, в выяснении морфофункциональных особенностей периферических органов иммунной системы.

Список литературы

1. Чернух А.М. Инфекционный очаг воспаления. М.: Медицина, 1965. 323 с.
2. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. 340 с.
3. Brosnan M. Immunofluorescence vysetrovanie formalfinovego materialu. Cs. Patol. 1979; 15, 4: 215–220.
4. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. М.: Информатика и компьютеры, 1999. 341 с.
5. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.
6. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека. М.: Медицина, 1987. 256 с.
7. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса. СПб.: СОТИС, 1996. 271 с.
8. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000. 568 с.
9. Andrews P., Shortman K. The limited immunocompetence of thymocytes within murine thymic nurse cells. Eur. J. Immunol. 1989; 15: 1043–1048.
10. Von Gaudecker B. The development of the human thymus microenvironment. The Human Thymus; Ed. by H. Müller-Hermilink. Berlin, 1986: 2–43.
11. Janossy G., Bofill M., Treidosiewicz L. et al. Cellular differentiation of lymphoid subpopulations and their microenvironments in the human thymus. The Human Thymus; Ed. by H. Müller-Hermilink. Berlin, 1986: 89–125.
12. Wekerle C., Muller-Hermilink H. The thymus in myasthenia gravis. The Human Thymus; Ed. by H. Müller-Hermilink. Berlin, 1986: 179–207.
13. Горышина Е.Н., Чага О.Ю. Сравнительная гистология тканей внутренней среды с основами иммунологии; Под ред. А.А. Заварзина. Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1990. 319 с.
14. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология; Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 582 с.
15. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М. Контроль и регуляция иммунного ответа. Л.: Медицина, 1981. 311 с.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА ПРИ ГОСТРОМУ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАПАЛЕННІ

М.О. Клименко, С.В. Татарко, І.В. Сорокіна

Вивчено морфофункціональний стан тимуса у динаміці гострого інфекційного запалення у щурів лінії Вістар. Показано, що гостре інфекційне запалення характеризується розвитком у тимусі акцидентальної трансформації, яка перебігає з початку запалення і по 10-ту добу у чотири послідовні фази і є адекватною відповіддю тимуса на антигенний вплив бактеріальної природи. На 14-ту добу запалення спостерігається початок відновлення лімфоїдної популяції тимуса, і до 28-ї доби тимус цілком відновлює свою гістологічну структуру. У динаміці запалення зменшується популяція CD3⁺-клітин відповідно до фаз акцидентальної трансформації. При цьому збільшується вміст CD4⁺-клітин і зменшується кількість CD8⁺-клітин. З 10-ї доби індекс CD4/CD8 є стабільним і близьким до вихідного. Кількість макрофагів (ED1-клітин) зростає на 2-гу і з 5-ї по 28-му добу з піком на 7-му. Вміст В-лімфоцитів (CD45RA⁺-клітин) збільшується з 1-ї по 28-му добу з максимумами на 7-му і 21-шу добу. Збільшується кількість IgE⁺-, IgG⁺- і IgM⁺-клітин з максимумом на 7-му–10-ту добу.

Ключові слова: гостре інфекційне запалення, тимус, гістологічна структура, імуногістохімічний статус лімфоїдної популяції.

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE THYMUS AT ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATION

N.A. Klimentko, S.V. Tatarko, I.V. Sorokina

The morphofunctional state of the thymus in acute infectious inflammation dynamics at Wistar rats. It was shown, that acute infectious inflammation is characterized by development of accidental transformation in thymus, which starts from the beginning of inflammation up to 10th day, has 4 consecutive phases and is an adequate response of thymus to antigen impact of bacterial nature. On 14th day of inflammation it can be seen regeneration of lymphoid population of thymus and on 28th day histological structure of thymus is totally recovered. In inflammation dynamics CD3⁺-cell population is decreased according to phases of accidental transformation. At that the number of CD4⁺-cells is increased and the number of CD8⁺-cells is decreased. Starting from 10th day CD4/CD8 index is stable and close to initial value. The number of macrophages (ED1-cells) is increased by 2nd day and between 5th and 28th days with peak on 7th day. The number of B-cells (CD45RA⁺-cells) is increased starting from 1st day up to 28th day with maxima on 7th and 21st days. The number of IgE⁺-, IgG⁺- и IgM⁺-cells is increased with peaks on 7th and 10th days.

Key words: acute infectious inflammation, thymus, histological structure, immunohistochemical state of lymphoid population.

Поступила 15.01.08

ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА ПРИ НАРУШЕНИЯХ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И КИСЛОРОДНОГО БАЛАНСА МОЗГА, ВЫЗВАННЫХ ОБЩЕЙ ШИРОКОПОЛОСНОЙ ВИБРАЦИЕЙ

А.Г. Белякова, И.Д. Сапегин

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

В хронических экспериментах на бодрствующих кроликах с вживленными в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус электродами методом водородного клиренса установлено, что общая широкополосная вибрация вызывает замедление мозгового кровотока, угнетение реакций сосудов на ингаляцию CO_2 (KpCO_2) и O_2 (KpO_2). Методом полярографии зарегистрировано снижение напряжения O_2 (pO_2) в тех же структурах. Протекторное действие изучаемого препарата основано на сочетании мембранопротекторного, антигипоксического и антиагрегантного эффектов. L-лизина эсцинат препятствует изменению кровотока в гипоталамусе, вызывает его увеличение в коре и незначительное снижение в таламусе. На фоне действия данного препарата степень снижения pO_2 уменьшалась примерно наполовину в коре и гипоталамусе, а в таламусе появлялось незначительное снижение pO_2 . L-лизина эсцинат вызывал небольшое угнетение вазодилаторной реактивности в таламусе и коре, в гипоталамусе KpCO_2 существенно не изменялся, влияния на KpO_2 не выявлено. Полученные данные показывают целесообразность дальнейшего исследования L-лизина эсцината в качестве средства профилактики нарушений мозгового кровообращения и связанных с ними изменений в тканях мозга при действии общей широкополосной вибрации. После клинических испытаний препарат может быть включен в комплексную терапию цереброваскулярных нарушений при вибрационной болезни от действия общей вибрации.

Ключевые слова: *вибрация, мозговое кровообращение, L-лизина эсцинат.*

Среди различных форм профессиональной патологии значительное место занимает вибрационная болезнь, обусловленная воздействием на организм промышленных вибраций — местной и общей. Общая вибрация оказывает воздействие через опорные поверхности. В результате страдают прежде всего нижние конечности, а также наблюдаются выраженные изменения функционального состояния вестибулярного аппарата и мозговой гемодинамики [1]. В периферическом звене сосудистой системы по мере увеличения стажа работы в контакте с вибрацией происходит закономерное снижение интенсивности пульсового кровенаполнения и реактивности сосудов [2]. Методом реоэнцефалографии у людей с вибрационной болезнью выявлено снижение кровенаполнения мозга, прогрессирующее снижение тонуса и эластичности сосудов [3]. Радиоизотопными исследованиями с радиоактивным инертным газом ^{133}Xe показано значительное замедление мозгового кровотока [4]. Изменения биопотенциалов мозга, выявленные методом электроэнцефалографии, указывают на увеличение биоэлектрической активности, которое коррелирует с увеличением потребления кислорода тканями мозга и активности

фермента сукцинатдегидрогеназы [5]. У лиц с вибрационной болезнью определена активация перекисного окисления липидов, являющаяся одной из универсальных стрессовых реакций, ведущая к повреждению мембран клеток и сосудов и увеличению их проницаемости. Наблюдался также и рост агрегации тромбоцитов, являющийся причиной их повышенного слипания и ухудшения кровообращения на уровне капилляров [5–7].

Эсцин препятствует возникновению эксудативной реакции и уменьшает количество имеющегося эксудата и содержащегося в нем белка и лейкоцитов в ответ на введение БАВ (простагландинов E_1 и E_2 , гистамина, серотонина) и экзогенные повреждения (ожог, ультрафиолетовое облучение, электрическую, холодовую и механическую травмы) [8]. Эсцин уменьшает содержание АТФ в венозных эндотелиальных клетках в условиях гипоксии. Это снижает воспалительный процесс, агрегацию нейтрофилов, повреждение вен [9].

Эсцин повышает венозное давление [9], улучшает эластичность вен, а также реологические свойства крови в результате противодействия возникновению стаза в капиллярах путем угнетения активности гиалуронидазы,

стимуляції антитромботическої активності сироватки крові, блокуючи угнетення синтезу антитромбіна клітками ретикуло-ендотеліальної системи. Крім того, есцин нормалізує рівновагу між внутрисудинним тиском і міцністю стінки судин [10].

Цілью нашого дослідження явилась оцінка захисного впливу L-лізину есцинату в стосунку до порушень кровопостачання і кислого балансу мозку при моделюванні впливу загальної широкополосної вібрації.

Матеріал і методи. Проведено 40 хронічних експериментів на 10 беспородних кроликів. Загальну широкополосну вібрацію створювали за допомогою сконструйованого в нашій лабораторії спеціального стенда [11]. При визначенні характеристик вібростенда за допомогою віброшумомера ВШВ-003-М2 за ГОСТами 12.1.012-90 і 12.1.050-86 виявлено, що шум і вібрація вібростенда перевищують широкополосні. Рівень шуму не перевищує гранично допустимий для людей, професійно не пов'язаних з постійними джерелами шуму. Рівень вібрації на середніх і високих частотах (від 8 Гц і вище) перевищує гранично допустимий рівень для працівників, не пов'язаних з постійними джерелами вібрації, але не перевищує граничний рівень для тих, у кого вібрація вважається професійно шкідливою.

Для визначення об'ємної швидкості місцевого кровотоку, реактивності судин, тиску кислого в структурах мозку кори великих півкуль, таламуса і гіпоталамуса використовували голчасті платинові електроди. Імплантацію електродів в мозок здійснювали за допомогою трепанационних отворів методом стереотаксису під етамінало-натрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньовентрально) за 3 тижні до початку дослідження. Координати необхідних структур мозку визначили за допомогою стереотаксических досліджень на мозку кролика [12]. Об'ємну швидкість місцевого кровотоку і реактивності судин досліджували методом реєстрації кліренсу водороду [13]. Насичення мозкової тканини водородом проводили за допомогою інгаляції 5% суміші водороду (з електрохімічного генератора водороду СГС-2) і повітря в стосунку 40–60 с за допомогою маски, сконструйованої в нашій лабораторії. Швидкість кліренсу водороду вимірювали полярографічним методом за допомогою приладу «Фізіоблок-01» і світлового осциллографа з реєстрацією на ультрафіолетовій папері; отримані дані перераховували в мл/мин × 100 г тканини за відомою формулою [14].

Оцінку реактивності судин проводили за вазодилататорною і вазоконстрикторною коефіцієнтами реактивності. Вазодила-

таторний коефіцієнт реактивності ($KpCO_2$) визначали як відношення кровотоку на фоні інгаляції 7% суміші вуглекислого газу і повітря до початкового значення кровотоку в даний момент. Вазоконстрикторний коефіцієнт реактивності (KpO_2) отримували аналогічно за допомогою інгаляції чистого кислого. Тиск кислого в мозку (pO_2) реєстрували полярографічним методом, а зміни оцінювали в $\pm\%$ до початкових значень. Як потенціального церебрального протектора досліджували препарат «L-лізину есцинат» виробництва Артеріум (Україна). 0,1% розчин препарату вводили в краєву вену вуха кролика за розрахунку 0,15 мг/кг негайно перед початком впливу вібрації, одразу після реєстрації контрольних значень. Далі виконували динамічну реєстрацію показників. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою критерію Стюдента.

Результати. Вібрація викликала невелике, але достовірне уповільнення місцевого кровотоку в корі і гіпоталамусі з тенденцією до часткової нормалізації в стосунку до експерименту (рис. 1). L-лізину есцинат перешкоджає зміні кровотоку в гіпоталамусі, викликає його збільшення в корі і незначительне зменшення в таламусі. На фоні впливу L-лізину есцинату ступінь зменшення pO_2 зменшувалася приблизно наполовину в корі і гіпоталамусі, а в таламусі відзначалося незначительне зменшення pO_2 .

$KpCO_2$ без застосування препаратів невелике, але достовірно зменшувалося в гіпоталамусі і збільшувалося в таламусі (рис. 2). Під впливом L-лізину есцинату спостерігалося невелике угнетення вазодилататорної реактивності в таламусі і корі, а в гіпоталамусі суттєві зміни не виявлені. Найбільш вираженими без застосування препаратів були зміни KpO_2 , який в корі і гіпоталамусі був зменшеним в стосунку до всього експерименту, а в таламусі — тільки через 2 години від початку експерименту. L-лізину есцинат не мав однозначного впливу на даний показник реактивності.

Обговорення результатів. Впливу віброускорень в першу чергу підлягають рідкокристаллическі структури ендотеліальних судин і нервових елементів [6]. При цьому відбувається механічне пошкодження мембран, що веде до збільшення проникності судин і розвитку набутку тканини, а також до запуску процесів агрегації тромбоцитів і погіршенню реологічних властивостей крові [7, 15], що в кінці приводить до погіршенню доставки кислого тканинам і зменшенню артеріо-венної різниці по O_2 [15]. З боку нервових елементів мають місце мікророзриви

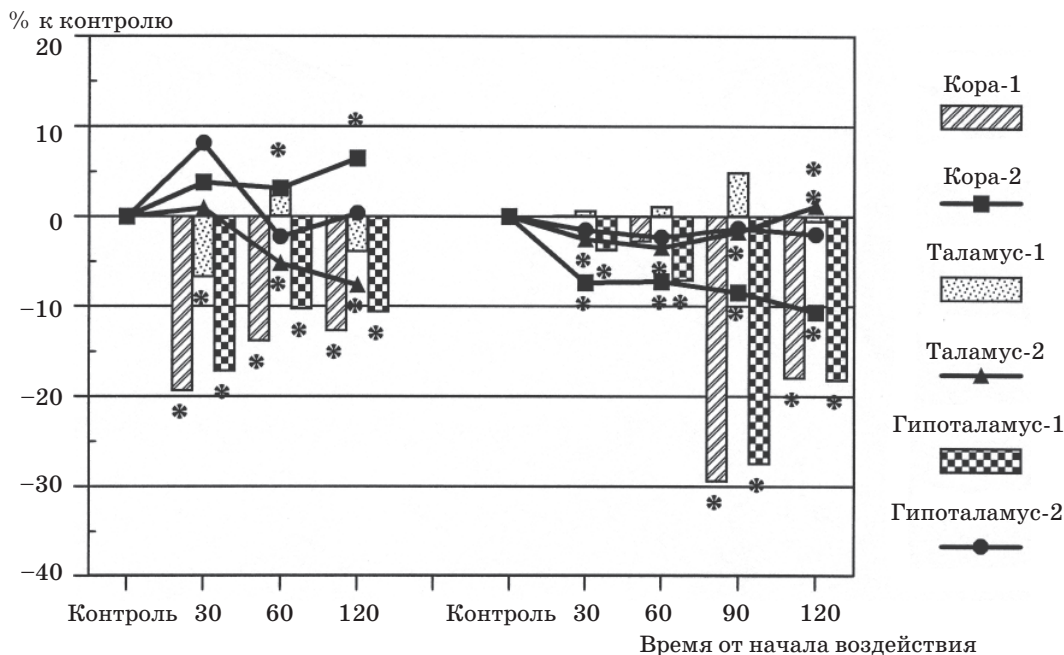


Рис. 1. Динамика локального мозгового кровотока (слева) и напряжения кислорода (справа) в коре больших полушарий, таламусе и гипоталамусе бодрствующих кроликов при вибрации без применения препаратов (1) и на фоне действия L-лизина эсцината (2): * p<0,05

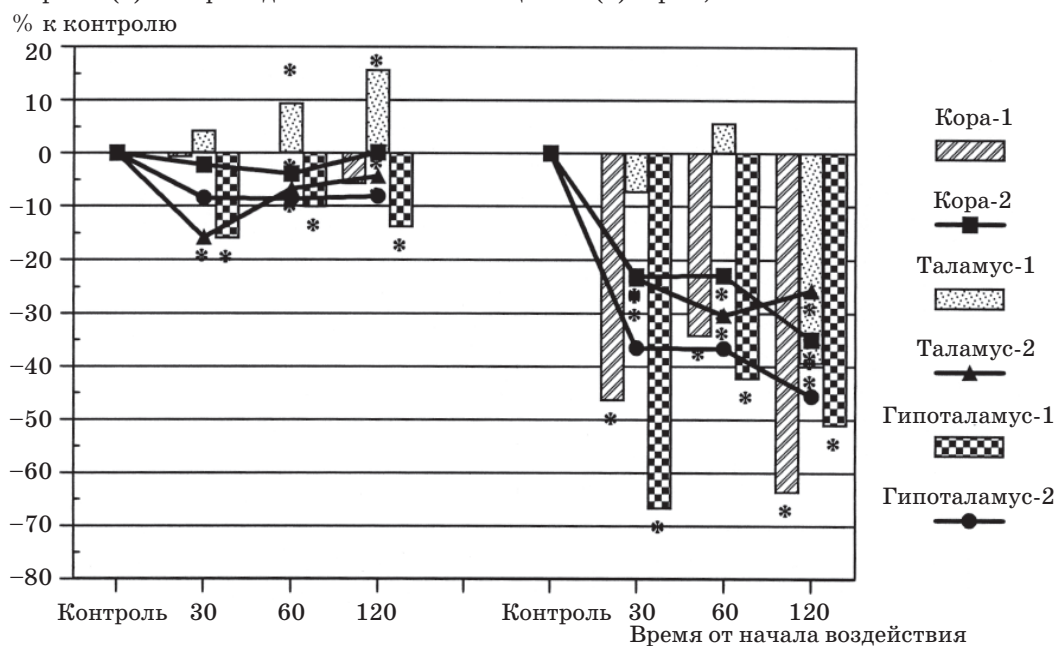


Рис. 2. Динамика вазодилаторного (слева) и вазоконстрикторного (справа) коэффициентов реактивности в коре больших полушарий, таламусе и гипоталамусе бодрствующих кроликов при вибрации без применения препаратов (1) и на фоне действия L-лизина эсцината (2): * p<0,05

миелиновых оболочек нервов [16] и, следовательно, ухудшение проведения импульсов, что на периферии проявляется снижением чувствительности [17]. Повреждение эндотелия сосудов влечет за собой нарушение функции α -адренорецепторов и дефицит эндотелиального релаксирующего фактора [16, 18]. В результате спазмированные за счет механического раздражения эндотелия сосуды также в

значительной степени теряют нервную и гуморальную регуляцию. Всем этим, по-видимому, и объясняются наблюдаемые нами уменьшение объемной скорости кровотока, угнетение реактивности структур мозга и снижение pO_2 . Действие L-лизина эсцината направлено на следующие патогенетические звенья.

Защитное действие L-лизина эсцината связано с выраженными мембранотропными

свойствами. Связываясь с липидами биологических мембран, он увеличивает текучесть липидного биослоя. Мембраностабилизирующий эффект эсцинола, эсцина и эскулозида продемонстрирован в опытах по изучению резистентности эритроцитов к осмотическому гемолизу [19, 20].

Эскулозид (эскулин) благодаря угнетению активности гиалуронидазы стабилизирует капилляры, стимулирует антитромбическую активность сыворотки крови, блокирует угнетение синтеза антитромбина клетками ретикуло-эндотелиальной системы.

Кроме того, эсцин улучшает реологические свойства крови [19, 20].

Протекторное действие L-лизина эсцината при вибрации мы связываем с антиагрегантным и мембранопротекторным свойствами. Улучшение реологических свойств крови

и функций мембран эндотелия сосудов ведет к улучшению транскапиллярного обмена и, соответственно, к уменьшению гипоксии и гиперкапнии. Уменьшение гипоксии гладкомышечных клеток обеспечивает усиление рефлекторной вазоконстрикции и дальнейшее замедление кровотока.

Полученные данные показывают целесообразность дальнейшего исследования L-лизина эсцината в качестве средства профилактики нарушений мозгового кровообращения и связанных с ними изменений в тканях мозга при действии общей широкополосной вибрации. По нашему мнению, исследованный препарат не может быть средством монотерапии, но после клинических испытаний может быть включен в комплексную терапию цереброваскулярных нарушений при вибрационной болезни от действия общей вибрации.

Список литературы

1. Дрогичина Э.А., Метлина Н.Б. К классификации вибрационной болезни. Гигиена труда и проф. заболевания 1967; 5: 27–31.
2. Кордюков Н.М. Состояние общей и регионарной гемодинамики у лиц, работающих с ручным механизированным инструментом вращательного действия. Шум и вибрация 1976; 114: 66–67.
3. Асадулаев М.М. Клинико-реовазографические и реоэнцефалографические параллели при вибрационной болезни. Гигиена труда 1985; 9: 39–41.
4. Липинецкая Т.Д., Комлева Л.М., Никитина Л.С. Функциональное состояние головного мозга, центральное и периферическое кровообращение при вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации. Гигиена труда 1988; 7: 42–44.
5. Минасян С.М., Баклаваджян О.Г., Саакян С.Г. Влияние общей вибрации на электрическую активность и окислительный метаболизм в различных структурах мозга. Гигиена труда и проф. заболевания 1989; 12: 22–26.
6. Айзенштадт В.С., Карханин Н.П., Есин М.С., Каришников А.В. Значение жидкокристаллического состояния биогенных структур в патогенезе вибрационной болезни (обзор литературы). Гигиена труда 1986; 6: 41–43.
7. Аксенова В.М., Гоголева О.И. Состояние перекисного окисления липидов и агрегация тромбоцитов при вибрационной болезни. Гигиена труда 1992; 2: 25–27.
8. Спасиченко П.В., Чайка Л.А. Эсцинат лизина — новый отечественный препарат для лечения отека мозга при острой черепно-мозговой травме. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія 2000; 1 (Д): 147–149.
9. Bogelet C., Roland I.H., Ninane N. et al. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. Eur. J. Pharmacol. 1998; 345, 1: 95.
10. Calabrese C., Preston P. Report of the results of a double-blind, randomized, single-dose trial of a topical 2 % escin gel versus placebo in the acute treatment of experimentally-induced hematoma in volunteers. Planta Med. 1993; 59, 5: 394–396.
11. Сапегин И.Д. Влияние общей широкополосной вибрации на кровообращение, напряжение кислорода и водно-электролитный баланс в тканях мозга бодрствующих кроликов. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского 1999; 35, I: 264–271.
12. Monier M., Gangloff M. Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit. Amsterdam: Elsher Publishing Company, 1961. 145 p.
13. Демченко И.Т. Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса. Физиол. журн. СССР 1981; 67, 1: 178–183.
14. Lassen N., Ingvar D.N. Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. Euphrentia 1961; 17: 42–45.
15. Сухаревская Т.М., Лосева М.И., Болотнова Т.В. Клеточно-мембранные аспекты патогенеза гипоксии при вибрационной болезни от действия локальной вибрации. Тер. архив 1991; 63, 2: 84–88.
16. Ho S.T., Yu H.S. Ultrastructural changes of the periphera nerve induced by vibration: An experimental study. Brit. J. Industr. Med. 1989; 46, 3: 157–164.
17. Kakigi R., Shibasaki H. Mechanisms of pain relief by vibration and movement. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992; 55, 4: 282–286.
18. Gemne G. Pathophysiology of white fingers in workers using hand-held vibrating tools. Nagoya J. Med. Sci. 1994; 57: 87–97.

19. Иванов Л.В., Хаджай А.И., Чуева И.И., Василевский В.Ю. Воздействие эсцина на биологические мембраны. Хим.-фарм. журн. 1988; 22, 12: 1417–1421.

20. Куцук Р.В., Зузук Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (обзор литературы). Провизор 2002; 4: 28–32; Провизор 2002; 5: 36–40.

ПРОТЕКТОРНА ДІЯ L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТУ ЩОДО ПОРУШЕНЬ КРОВОПОСТАЧАННЯ ТА КИСНЕВОГО БАЛАНСУ МОЗКУ, ВИКЛИКАНИХ ЗАГАЛЬНОЮ ШИРОКОСМУГОВОЮ ВІБРАЦІЄЮ

А.Г. Белякова, І.Д. Сапегін

В хронічних експериментах на ненаркотизованих кроликах з імплантованими в кору великих півкуль, таламус та гіпоталамус електродами методом водневого кліренса доведено, що загальна широкосмугова вібрація викликає уповільнення мозкового кровотоку, пригнічення реакцій судин на інгаляцію CO_2 (KpCO_2) та O_2 (KpO_2). Методом полярографії зареєстровано зниження напруги O_2 ($p\text{O}_2$) в тих самих структурах. Протекторна дія препарату, що вивчався, ґрунтується на сполученні мембранопротекторного, антигіпоксичного і антиагрегантного ефектів. L-лізину есцинат перешкоджає зміні кровотоку в гіпоталамусі, викликає його збільшення в корі та незначне зниження в таламусі. На тлі дії даного препарату ступінь зниження $p\text{O}_2$ зменшувався приблизно наполовину в корі та гіпоталамусі, а в таламусі спостерігалось незначне зниження $p\text{O}_2$. L-лізину есцинат викликав невелике пригнічення вазодилататорної реактивності в таламусі та корі, в гіпоталамусі KpCO_2 суттєво не змінювався, впливу на KpO_2 не виявлено. Отримані дані підтверджують доцільність подальшого вивчення L-лізину есцинату в якості засобу профілактики порушень мозкового кровообігу та пов'язаних з ними змін у тканинах мозку під час дії загальної широкосмугової вібрації. Після клінічних випробувань препарат може бути залучений до комплексної терапії цереброваскулярних порушень при вібраційній хворобі від дії загальної вібрації.

Ключові слова: вібрація, мозковий кровообіг, L-лізину есцинат.

THE PROTECTIVE L-LYSINE ESCINAT EFFECT UPON THE DISTURBANCES OF BLOOD SUPPLY AND OXYGEN BALANCE OF THE BRAIN CAUSED BY FULL-FREQUENCY VIBRATION

A.G. Belyakova, I.D. Sapegin

Chronic experiments on conscious rabbits with needle-shaped platinum electrodes implanted into the brain cortex, thalamus and hypothalamus were made. The modeling of wide-frequency vibration causes slowing down of cerebral circulation, oppression of reaction of vessels on inhalation of CO_2 and O_2 during the method of hydrogenous road clearance. The method of polarography shows the drop of O_2 tension in the same structures. Protective action of L-lysine escinat is based on the combination of membrane-stabilizing, antihypoxic, antiaggregant effects. L-lysine escinat prevents from change of circulation in hypothalamus, causes growth into the brain cortex and minor lowering in thalamus. The drug reduces the degree of dropping of oxygen tension by the half in the brain cortex and hypothalamus. The minor dropping of oxygen tension is determined in thalamus. The obtained results allow to recommend L-lysine escinat for clinical examinations as an agent for the prophylaxis of cerebral circulation disturbances in vibration disease.

Key words: vibration, brain circulation, L-lysine escinat.

Поступила 29.10.07

РАК ЖЕЛУДКА: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ С ПОЗИЦИЙ ПАТОМОРФОЛОГА

И.И. Яковцова, В.Д. Садчиков, М.В. Садчикова, С.В. Ищенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

На операционном материале изучена своевременность диагностики рака желудка в Харьковском регионе за четыре десятилетия (1960–2000 гг.). Существенных ее изменений по десятилетиям не отмечено. Ранние формы заболевания в первое десятилетие указанного периода по различным лечебным учреждениям составили 2–4 %, а в последнее — 3–6 %. Наиболее частыми причинами несвоевременной диагностики карцином желудка служат отсутствие активной, целенаправленной тактики их выявления на уровне поликлинического звена здравоохранения, изменение в последние десятилетия частоты разных типов рака желудка и, соответственно, его клинического «лица» в целом, проведение фиброгастроскопии без биопсии, неполноценность биоптического материала.

Ключевые слова: рак желудка, клиническая диагностика, фиброгастроскопия.

Рак желудка (РЖ) в Украине несмотря на наблюдаемое в последние три десятилетия снижение заболеваемости остается на одном из основных мест среди висцеральных локализаций злокачественных новообразований. Остается неудовлетворительной и своевременность его клинической диагностики. Почти 85 % больных с впервые выявленным РЖ не переживает 5-летний срок, а половина из них после верификации заболевания умирает в течение первого года [1]. Следует отметить, что в США и странах Западной Европы 5-летняя выживаемость больных РЖ составляет 45–55 %, а в Японии достигает 65 %.

Цель настоящего исследования — анализ некоторых аспектов своевременной клинической диагностики РЖ с позиций клинического патолога.

Материал и методы. По данным архивного операционного материала ЦПАО 2-й горбольницы за 1960–2000 гг., ПАО Харьковско-го областного клинического онкологического диспансера (ХОКОД) за 1987–2000 гг., ПАО НИИ общей и неотложной хирургии (НИИОНХ) за 1971–2000 гг. изучали частоту РЖ различной степени распространенности, а также новообразований экспансивного (ЭРЖ), инфильтративного (ИРЖ) и неклассифицируемого (НкРЖ) типа [2, 3].

Результаты фиброгастроскопий, выполненных в указанных лечебных учреждениях у 154 больных РЖ, сопоставляли с результатами гистологического исследования биопсийного и операционного материала.

По картам реанамнеза 180 больных РЖ определяли частоту, характер и длительность диспептической симптоматики при разных

типах карцином. Эти показатели сопоставляли с таковыми в историях болезни.

Результаты и их обсуждение. Всего на архивном операционном материале выявлено 2 845 случаев РЖ (в ЦПАО — 1 358; в ХОКОД — 588; в НИИОНХ — 899). 24 случая исключены из анализа, так как по описаниям макро- и микроскопического исследования нельзя установить распространенность опухолевого процесса.

Тип новообразования верифицирован в 2 135 наблюдениях; в остальных случаях из-за распространенности поражения операция ограничилась лапаротомией: диагноз РЖ был установлен по предшествующей операции гастробиопсии или внутриоперационной биопсии.

По местной распространенности опухолевого процесса (26,0±0,8) % новообразований относились к рТ1 и рТ2, ранние РЖ составили (5,4±0,4) %. Однако если учесть, что данные показатели отражают лишь наблюдения, в которых пациенты подверглись операциям, то в целом при РЖ они будут существенно ниже.

В качестве одной из причин поздней диагностики РЖ указывается длительное «немое» течение заболевания и отсутствие при нем специфичной симптоматики. Если с последним положением можно согласиться, то первое вряд ли соответствует действительности. Рак не возникает в здоровом желудке, ему всегда предшествуют и сопутствуют предраковые заболевания, среди которых центральное место занимает хронический гастрит (ХГ). Мы располагаем результатами гистотопографического исследования около 300 желудков, рецензированных по поводу карцином. Во всех случаях, в том числе и при раннем раке, в сли-

зистой оболочке обнаружены изменения, соответствующие той или иной форме ХГ.

Совместно с онкологами нами проведен анализ специально составленных карт ретроспективного анамнеза заболевания у 180 больных РЖ. Более чем у 90 % пациентов имелась диспептическая симптоматика, предшествующая установлению диагноза РЖ и, как правило, имеющая длительную, исчисляемую годами историю. Это касалось и тех больных, у которых в истории болезни указания на подобную симптоматику отсутствовали или была отмечена ее кратковременность (до полугода и менее). Такое положение, на наш взгляд, обусловлено тем, что больные с течением времени привыкают к появляющейся у них диспептической симптоматике и начинают ее воспринимать как нормальное для них явление. Поэтому при сборе анамнеза заболевания врач должен не ограничиваться общим вопросом к больному: «Что Вас беспокоит?», а акцентировать внимание пациента на наличии у него конкретных признаков диспепсии.

Результатом привыкания больного к своему состоянию является поздняя обращаемость за медицинской помощью. Нисколько не умаляя роли онкологических учреждений, их технического оснащения и уровня квалификации специалистов, нужно подчеркнуть, что выявление ранних форм заболевания лежит на плечах поликлинического звена здравоохранения. Честь преодоления феномена поздней обращаемости больных РЖ (как, впрочем, и другой онкологической патологии) принадлежит участковому терапевту и семейному врачу. Это возможно на основе активной или даже, можно сказать, агрессивной тактики диагностики заболевания с широким привлечением фиброгастроскопии (ФГС). Именно такая тактика позволила японским исследователям долю раннего РЖ среди впервые выявленных карцином повысить до 50–70 % [4, 5].

Необходимо отметить еще один аспект клинической диагностики РЖ. Карциномы желудка — гетерогенная группа новообразований, среди которых выделено два основных типа опухолей: кишечный, или ЭРЖ, и диффузный, или ИРЖ [2, 3]. Эти типы различаются по эпидемиологии, пато- и морфогенезу, морфологии, биологическому поведению и др. ЭРЖ возникает на фоне мультифокального атрофического ХГ, а при ИРЖ преобладают формы гастрита, сопровождающиеся гиперплазией фовеолярного слоя при частой сохранности железистого аппарата слизистой оболочки желудка, по крайней мере, фундального его отдела. Указанное находит отражение в клинических проявлениях заболевания. При ЭРЖ доминирует симптоматика, характерная для ХГ со сниженной, а при ИРЖ —

сохраненной или даже повышенной кислотопродуцирующей функцией желудка.

Снижение заболеваемости РЖ в последние три-четыре десятилетия произошло преимущественно за счет карцином экспансивного типа, что привело к изменению соотношения частоты ЭРЖ и ИРЖ.

Если, по нашим наблюдениям, четыре десятилетия тому назад среди всех карцином желудка на ЭРЖ приходилось около 55 %, на ИРЖ — около 30 %, а на НкРЖ — 13–15 % новообразований, то в разные годы последнего десятилетия эти показатели составили соответственно 14–16; 68–71 и 12–14 %. Изложение же клинических проявлений РЖ и в современных руководствах по онкологии осталось ориентированным в основном на экспансивный тип опухолей.

Различия в морфогенезе и, соответственно, в клинических проявлениях ЭРЖ и ИРЖ объясняют, казалось бы, парадоксальный факт более частого обнаружения ранних форм карцином желудка у больных, оперированных urgently, чем у оперированных в плановом порядке. У первых ранний РЖ по разным клиникам г. Харькова составил от 6,5 до 10,0 %, а у вторых — от 3 до 6 %, при этом соотношение ранних экспансивных и инфильтративных карцином составило 1:4 и 1:2.

Инфильтративные опухоли в значительно большей степени, чем экспансивные, имеют склонность к раннему эрозивному и изъязвлению. Поэтому при них чаще наблюдается язвенная симптоматика и эрозивно-язвенные осложнения, в том числе и требующие urgentного хирургического лечения. В этих случаях указанные особенности ИРЖ выступают в роли «союзника» своевременной диагностики.

Следует остановиться еще на одной стороне рассматриваемой проблемы: ФГС и ранняя диагностика РЖ. Ведущая роль ФГС среди методов обследования больных, используемых для распознавания карцином желудка, не вызывает сомнений. За последние два-три десятилетия значительно расширилась сеть эндоскопических кабинетов, но существенных подвижек в диагностике ранних форм РЖ не произошло.

Так, на операционном материале ЦПАО 2-й горбольницы установлено, что до внедрения ФГС (1960–1979 гг.) и после ее внедрения (1980–2000 гг.) доля РЖ с pT1 и pT2 была одинаковой — (25,2±1,8) и (25,3±1,6) %. Достоверно не изменилась и частота раннего РЖ — (4,7±0,9) и (5,4±0,8) %. При этом в первую половину второго десятилетия доля карцином с pT1 и pT2 увеличилась до (31,5±2,4) %: pT1 — до (7,4±1,3) % и pT2 — до (24,1±2,2) %, тогда как во вторую — снизилась до (19,3±2,0) %: pT1 — до (3,5±0,9) % и pT2 —

до (15,8±1,8)%. Указанные изменения коснулись преимущественно мужчин и, надо полагать, отражают социально-экономическое положение в стране.

Основная причина такого положения, на наш взгляд, заключается в том, что внедрение новых диагностических технологий не изменило психологии врачей поликлинического звена, не изменило их полупассивную тактику диагностики РЖ на активную, целенаправленную на выявление больных с диспептической симптоматикой, нуждающихся в ФГС.

Существует и ряд других условий, определяющих диагностические возможности и ограничения ФГС. Такое условие, как уровень квалификации эндоскописта, выполняющего ФГС, и патологоанатома, изучающего гастробиоптаты, не подлежит дискуссии.

Непременным условием эндоскопического исследования является обязательная биопсия. Визуальная оценка состояния слизистой оболочки желудка не всегда позволяет верифицировать сущность имеющихся в ней изменений. Нам неоднократно приходилось сталкиваться с ситуацией, когда при первой гастроскопии эндоскопист ограничивался только визуальной оценкой, а в биоптатах, взятых через короткое время при повторной ФГС, или в операционном материале был выявлен рак.

В заключениях первого эндоскописта фигурировали хроническая язва желудка (7), эрозивный гастрит (4), полная эрозия (2), гипертрофическая гастропатия (1) и даже «неизменная» слизистая оболочка желудка (1).

В целом из 154 наблюдений, в которых сопоставляли результаты ФГС с результатами морфологического исследования биопсийного и/или операционного материала, совпадение визуального эндоскопического и гистологического диагнозов имелось в 82,5% случаев. При ЭРЖ этот показатель был выше, чем при ИРЖ (89,6 и 77,0%), а при продвинутых карциномах, — выше, чем при РРЖ (85,7 и 75,5%). Наиболее часто неверная визуальная оценка выявленных при эндоскопии изменений отмечена в случаях раннего РЖ инфильтративного типа.

Еще одно важное условие ФГС — полноценность взятых биоптатов. Она обеспечивается

их множественностью и достаточной глубиной иссечения. Практика показывает, что в среднем при ЭРЖ элементы опухоли обнаруживаются в одном из двух биоптатов, а при ИРЖ — в одном из четырех.

Биоптаты следует иссекать на всю глубину слизистой оболочки, особенно при ИРЖ. При этом типе карцином на ранних этапах развития опухоль растет в толще слизистой оболочки и, если не образуется эрозия, сохраняется интактным фовеолярный слой. Даже более продвинутый ИРЖ распространяется преимущественно в толще слизистой оболочки, а экспансия его на поверхность последней наблюдается лишь на ограниченных участках. Недостаточная глубина иссечения биоптатов в таких случаях влечет за собой ложноотрицательное заключение патоморфолога о наличии у больного рака. Успокаивается больной, успокаиваются лечащий врач и эндоскопист, а опухоль продолжает прогрессировать.

О возможностях и ограничениях морфологической диагностики РЖ по гастробиоптатам мы сообщали ранее [6, 7]. Следует подчеркнуть, что при любых сомнениях о характере изменений в гастробиоптатах патологоанатому необходимо прибегнуть к консультации гистологических препаратов у своих коллег. Если сомнения не разрешены, нужна повторная ФГС с биопсией.

Выводы

Диагностика ранних форм рака желудка в Украине неудовлетворительна. Для ее улучшения необходимо:

- на уровне поликлинического звена здравоохранения целенаправленно активно выявлять лиц с диспептической симптоматикой и широко использовать при их обследовании фиброгастроскопию;
- при анализе диспептической симптоматики учитывать ее особенности при экспансивном и инфильтративном раке желудка, а также происшедшее изменение частоты этих типов новообразований;
- фиброгастроскопию проводить с обязательным взятием полноценных биоптатов, учитывая особенности морфологии и роста различных типов карцином.

Список литературы

1. *Лицишина Е.М.* Современная диагностика рака желудка: подход к количественной оценке качества. Злоякісні новоутворення шлунка: Мат. наук.-практ. конференції. Кіровоград, 1998: 89–91.
2. *Lauren P.* The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at histo-clinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965; 64: 31–49.
3. *Ming S.-Ch.* Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475–2485.
4. *Eguchi T., Takahashi Y., Yamagata M.* Gastric cancer in young patients. *J. Am. Coll. Surg.* 1999; 188, 1: 22–26.
5. *Tachibana M., Takemota Y., Monden N. et al.* Clinicopathological feature of early gastric cancer: result of 100 cases from a rural general hospital. *Eur. J. Surg.* 1999; 165, 4: 319–325.

6. Василенко И.В., Садчиков В.Д., Галахин К.А. и др. Предрак и рак желудка. Этиология, патогенез, морфология, лечебный патоморфоз. К.: Книга плюс, 2001. 225 с.

7. Садчиков В.Д., Галахин К.А., Садчикова М.В. Трудности и пути их преодоления при диагностике рака желудка по гастробиоптатам. Проблемы мед. науки та освіти 2001; 2: 61–63.

РАК ШЛУНКА: ДЕЯКІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ З ПОЗИЦІЙ ПАТОМОРФОЛОГА

I.I. Yakovtsova, V.D. Sadchikov, M.V. Sadchikova, S.V. Ischenko

На операційному матеріалі вивчено своєчасність діагностики раку шлунка в Харківському регіоні за чотири десятиріччя (1960–2000 рр.). Суттєвих її змін по десятиріччях не відмічено. Ранні форми захворювання у перше десятиріччя вказаного періоду по різних лікувальних установах становили 2–4 %, а в останнє — 3–6 %. Найчастішими причинами невчасної діагностики карцином шлунка були відсутність активної, цілеспрямованої тактики їх виявлення на рівні поліклінічної ланки охорони здоров'я, зміна в останні десятиріччя частоти різних типів раку шлунка і, відповідно, його клінічного «обличчя» в цілому, проведення фіброгастроскопії без біопсії, неповноцінність біоптичного матеріалу.

Ключові слова: рак шлунка, клінічна діагностика, фіброгастроскопія.

CANCER OF STOMACH: SOME ASPECTS OF CLINICAL DIAGNOSTICS FROM POSITIONS OF PATHOMORPHOLOGIST

I.I. Yakovtsova, V.D. Sadchikov, M.V. Sadchikova, S.V. Ischenko

On operating material the timeliness of diagnostics of cancer of stomach in Kharkov region for four decades was investigated (1960–2000 years). Notable differences on decades are not marked. The early stages of disease of the indicated period on different hospitals in the first decade made 2–4 %, and last — 3–6 %. The most frequent reasons of ill-timed diagnostics of carcinomas of stomach are absence of active, purposeful tactic of their identification at the level of polyclinic link of health protection. The other reason is change in the last decades of frequency of different types of cancer of stomach and accordingly its clinical «face» in general, conducting of fibrogastroscopic investigation without a biopsy, inferiority of bioptic material.

Key words: cancer of stomach, clinical diagnostics, fibrogastroscopic investigation.

Поступила 10.01.08

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ ПРИ АНОМАЛИЯХ ЕЕ РАЗВИТИЯ И ПОЛОЖЕНИЯ

Т.А. Веліева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Приведены результаты макро- и микроскопического исследований слизистой оболочки толстой кишки при аномалиях ее развития и положения, сопровождающихся хроническим колостазом. Показано, что при ректороманоскопическом исследовании у 88,37 % больных, а при морфологическом — у 96,3 % больных хронический колостаз при долихоsigме сопровождается воспалительными изменениями, что, по-видимому, связано с постоянным воздействием каловых масс на слизистую оболочку толстой кишки, нарушением микроциркуляции и регионарного кровотока. Дана сравнительная оценка степени информативности ректороманоскопического и морфологического исследований по выявлению воспалительных изменений. Совпадение результатов отмечено в 93 % случаев.

Ключевые слова: аномалии развития и положения толстой кишки, хронический запор, хронический проктосигмоидит, дети.

Заболевания толстой кишки занимают значительное место в структуре хронических заболеваний пищеварительной системы [1, 2]. В последние годы наряду с воспалительными заболеваниями толстой кишки (хроническим колитом, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона) и функциональными расстройствами (синдромом раздраженного кишечника) привлекают к себе внимание состояния, обусловленные аномалиями развития и положения толстой кишки [2, 3]. Данные [4] свидетельствуют о том, что в большинстве случаев подобные аномалии приводят к нарушению проходимости толстой кишки с развитием хронического толстокишечного стаза. В связи с этим своевременная диагностика аномалий развития и положения толстой кишки и коррекция нарушений, связанных с этими аномалиями, представляют собой одну из актуальных задач детской гастроэнтерологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния слизистой оболочки (СО) толстой кишки у детей при аномалиях ее развития и положения, протекающих с хроническим колостазом, а также сравнительная оценка степени информативности ректороманоскопического и морфологического исследований по выявлению воспалительных изменений.

Материал и методы. Под наблюдением в детском гастроэнтерологическом отделении 19-й детской клинической больницы г. Харькова в период 2003–2006 гг. находилось 124 ребенка с аномалиями развития и положения толстой кишки, выявленными при ирригографическом исследовании.

Состояние СО толстой кишки при ее аномалиях изучали с использованием ректороманоскопического и морфологического исследований. При ректоскопическом исследовании изучали макроскопическое состояние СО толстой кишки. Для микроскопического изучения состояния СО толстой кишки у 43 больных с аномалиями развития и положения были взяты биоптаты из СО сигмовидной кишки. Микропрепараты окрашивали галлоцианином по Эйнарсону, ставили ШИК-реакцию.

Морфологическое исследование проведено совместно с профессором, доктором медицинских наук Г.И. Губиной-Вакулик (ХНМУ).

Результаты и их обсуждение. Данные ирригографического исследования показали, что наиболее частой аномалией толстой кишки является долихоsigма. Этот диагноз поставлен 109 (87,2 %) детям. Значительно реже встречались синдром Пайра (трансверзоптоз) — у 9 (7,2 %) больных и долихоколон — у 7 (5,6 %) детей. Все выявленные аномалии развития и положения толстой кишки клинически проявлялись хроническим колостазом различной степени выраженности.

Согласно результатам ректороманоскопического исследования 43 больных с хроническим колостазом на фоне долихоsigмы, видимые признаки воспаления СО толстой кишки не были обнаружены у 5 (11,6 %) больных, у 38 (88,37 %) больных выявлен катаральный проктосигмоидит, из них у 22 (44,19 %) детей — умеренно выраженный проктосигмоидит, а у 16 (37,2 %) — выраженный.

При микроскопическом исследовании биоптатов СО сигмовидной кишки у этих боль-

ных СО толстой кишки не изменена только у 2 (4,7 %) детей, а у остальных больных [у 41 (95,3 %)] выявлены признаки хронического колита. Выделены две основные морфологические формы — хронический колит без атрофии СО толстой кишки (3 ребенка; 7 %) и хронический колит с атрофией СО толстой кишки (40 больных; 93 %).

Гистологически выявленные при исследовании биоптатов признаки хронического колита однотипны при разных причинах его развития [5, 6], поэтому в данном исследовании мы сделали попытку оценить особенности повреждения и регенерации СО воспаленной сигмовидной кишки у пациентов с аномалиями развития и положения толстой кишки.

В случаях отсутствия макроскопических признаков острого воспаления на фоне долихосигмы отмечается некоторое разрежение размещения крипт в СО и утончение слоя гладкой мускулатуры подслизистого слоя. При этом бокаловидные клетки наполнены муцином, имеющим относительно невысокую оптическую плотность, определяемую при постановке ШИК-реакции. При окраске микропрепаратов галлоцианином по Эйнарсону многочисленные апоптотические тельца отмечены не только в поверхностном эпителии, но и в эпителии крипт при сохранении целостности эпителиального покрова. Это свидетельствует об ускорении обновления эпителия сигмовидной кишки у больных с долихосигмой даже в период ремиссии. Собственная пластинка СО насыщена лимфоцитами и макрофагами с относительно небольшим количеством плазмоцитов. Наличие тонких коллагеновых волокон под базальной мембраной крипт и кое-где в толще собственной пластинки СО свидетельствует о том, что в данный момент у пациента — ремиссия хронического катарального колита, а единичный или множественные острые периоды оставили перечисленные последствия; к тому же эпителий СО ускоренно гибнет и восстанавливается.

При умеренно выраженных признаках катарального проктосигмоидита, выявленных ректороманоскопически (слизистая умеренно розового цвета, с незначительным отеком и гиперемией), микроскопически обнаружены признаки обострения воспаления. Покровный эпителий в большинстве биоптатов сохраняет целостность при усиленном апоптозе эпителиоцитов, однако встречаются участки как его атрофического состояния (эпителиоциты ниже нормальных, количество эпителиоцитов на единицу длины эпителиального покрова уменьшено), так и его гиперплазии, т. е. размещения эпителиоцитов в 2–3 ряда. В слое покровного эпителия имеются круглоядерные лейкоциты. Базальная мембрана поверхност-

ного эпителия в большинстве случаев отсутствует, появляется гомогенная эозинофильная полоса, иногда склерозирующаяся, которая отделяет слой эпителия от собственной пластинки СО. Бокаловидные клетки синтезируют муцин повышенной и умеренной оптической плотности, которая определяется на микропрепаратах с постановкой ШИК-реакции. Количество криптальных эпителиоцитов, расположенных на унифицированном отрезке базальной мембраны, увеличено и уменьшено соответственно изменению плотности муцина. В просвете крипт иногда обнаруживаются десквамированные эпителиоциты. Такие вариации качества муцина и количества эпителиоцитов можно объяснить тем, что на более ранних этапах воспалительной реакции имеет место компенсаторная гиперпролиферация эпителия параллельно с незначительным уплотнением муцина, что усиливает его защитные свойства. Недостаточное восстановление погибающих эпителиоцитов сочетается с разжижением муцина.

При выраженных признаках катарального проктосигмоидита, выявленных ректороманоскопически (ярко-красный цвет слизистой, выраженный отек), микроскопически отмечено более интенсивное повреждение как поверхностного, так и железистого эпителия с большим количеством апоптотических телец в слое эпителия. Гомогенный слой разной толщины замещает базальную мембрану поверхностного эпителия. Лейкоцитарный инфильтрат собственной пластинки СО местами особенно густой, макрофагально-лимфоцитарный с большой примесью плазмоцитов. Обращает на себя внимание наличие локусов отсутствия базальной мембраны и у крипт. В этих локусах на эпителии снаружи зафиксированы круглоядерные лейкоциты. Есть они и в толще эпителиального пласта крипт. Такая картина может быть расценена как атака иммунокомпетентных клеток на эпителий, лишенный базальной мембраны. Пролиферация эпителиоцитов замедлена, так как на унифицированном отрезке базальной мембраны крипт находится все меньше эпителиоцитов. Образование муцина у всех больных с данной патологией снижено, но его оптическая плотность повышена вплоть до очень высокой.

Таким образом, морфологический и морфометрический анализы биоптатов СО сигмовидной кишки у больных с долихосигмой позволили кроме подтверждения диагноза хронический проктосигмоидит обнаружить следующие особенности. В случаях ремиссии колита и наиболее легкого его обострения наблюдается гиперпролиферация эпителиоцитов крипт и увеличение их количества (они расположены на 60 мкм длины базальной

мембраны продольного среза крипты). Кроме того, имеет место незначительное повышение плотности муцина. Оба этих факта, по нашему мнению, можно считать компенсаторно-защитными реакциями. Более тяжелое течение проктосигмоидита сопровождается уменьшением количества эпителиоцитов на данном отрезке базальной мембраны крипты, т. е. процесс пролиферации эпителиоцитов становится не таким быстрым, как процесс их гибели. Количество муцина в бокаловидных клетках уменьшается, но его плотность увеличивается. Именно в этих случаях микроскопически обнаружены участки «обнажения» СО, т. е. депителизации поверхности. Данные результаты позволяют предположить возможное формирование аутоиммунного компонента (межуточное воспаление) в течение катарального проктосигмоидита при аномалиях развития и положения толстой кишки, сопровождающихся хроническим колостазом [4].

Для оценки степени информативности ректороманоскопического и морфологического исследований СО толстой кишки по выявлению воспалительных изменений при аномалиях ее развития и положения, сопровождающихся хроническим колостазом, мы сопоставили результаты этих исследований и получили, что в 93 % случаев они совпадают.

Выводы

1. Аномалии развития и положения толстой кишки в большинстве случаев сопровождаются воспалительными изменениями со стороны слизистой оболочки толстой кишки, что, по-видимому, наряду с другими факторами обусловлено явлениями хронического колостаза в результате постоянного воздействия

плотных каловых масс на стенку толстой кишки, нарушения микроциркуляции и регионарного кровотока в толстой кишке.

2. Воспалительные изменения определяют необходимость включения в комплексную терапию хронического толстокишечного стаза, развившегося на фоне аномалий развития толстой кишки, средств, направленных на ликвидацию воспалительного процесса.

3. Уменьшение образования муцина бокаловидными клетками делает поверхностный эпителий доступным для воздействия повреждающих факторов, находящихся в полости кишки, что требует применения муцинозамещающей терапии. Необходимо также применение лекарственных средств, ускоряющих дифференцировку эпителиоцитов, что обеспечит формирование базальной мембраны и прервет развитие аутоиммунного компонента воспаления, а это, в свою очередь, резко уменьшит скорость отшелушивания эпителия.

4. Информативность ректороманоскопического и морфологического исследований при выявлении воспалительного процесса толстой кишки при ее аномалиях, протекающих с синдромом хронического колостаза, достаточно высокая — 93 %, что позволяет рекомендовать использовать ректороманоскопическое исследование в педиатрической практике как достаточно информативное, малоинвазивное и экономически обоснованное.

Основываясь на результатах данного исследования и учитывая особенности повреждения и регенерации слизистой оболочки воспаленной кишки, целесообразно в перспективе разработать схему дифференцированной терапевтической коррекции у больных с аномалиями развития и положения толстой кишки.

Список литературы

1. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Симптомокомплекс хронического запора у детей. Харьков: Консум, 2004. 156 с.
2. Белоусова О.Ю. Воспалительные и функциональные заболевания толстой кишки у детей в свете МКБ-10. Проблемы мед. науки та освіти 2004; 1: 24–26.
3. Loening-Baucke V. Controversies in the management of chronic constipation. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2001; 32: 38–39.
4. Ленюшкин А.И. О хронических запорах у детей. Детский доктор 2000; 1: 28–31.
5. Ташкэ К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию. Будапешт, 1980. 191 с.
6. Хэм А., Кормак Д. Гистология; В 5 т. М.: Мир, 1983. Т. 4. 244 с.
7. Лукьянова Е.М., Денисова М.Ф. Язвенный колит у детей (клиника, диагностика, лечение). К., 2004. 78 с.

ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ ПРИ АНОМАЛІЯХ ЇЇ РОЗВИТКУ ТА ПОЛОЖЕННЯ

Т.А. Велисва

Наведено результати макро- і мікроскопічного досліджень слизової оболонки товстої кишки при аномаліях її розвитку та положення, які супроводжуються хронічним колостазом. Показано, що при ректороманоскопічному дослідженні у 88,37 % хворих, а при морфологічному — у 96,3 % хворих хронічний колостаз супроводжується запальними змінами, що, можливо, пов'язано зі стійким впливом калових мас на слизову оболонку товстої кишки, порушенням мікроциркуляції та регіонарного кровотоку. Дана порівняльна оцінка ступеня інформативності ректороманоскопічного і морфологічного досліджень з виявлення запальних змін. Збіг результатів відмічено у 93 % випадків.

Ключові слова: аномалії розвитку і положення товстої кишки, хронічний запор, хронічний проктосигмоїдит, діти.

HISTOLOGICAL FEATURES OF MUCOUS MEMBRANE OF LARGE INTESTINE IN CHILDREN WITH IT'S DEVELOPMENTAL AND POSITION ANOMALY

T.A. Veliyeva

The results of macroscopic and microscopic researches of large intestine mucous membrane under it's developmental and position anomaly with chronic colostasis was performed. It was shown, that chronic colostasis by dolichosigmoid is accompanied by inflammatory variation at 88,37 % patients during rectoromanoscopy and at 96,3 % patients during morphologic investigation. It was united with constant influence of fecal masses on the mucous membrane of large intestine, violation of microcirculation and regional blood flow. The comparative assessment of the range of self-descriptiveness of the rectoromanoscopy examination and morphological research was performed.

Key words: *developmental and position anomaly of large intestine, chronic constipation, chronic proctosigmoiditis, children.*

Поступила 21.11.07

СУДОВО-МЕДИЧНА ДІАГНОСТИКА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В ОРГАНАХ СТРЕС-РЕАГУЮЧОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВСТАНОВЛЕННІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО ПЕРІОДУ У ЗАГИБЛИХ

Ю.В. Довженко

Харківський національний медичний університет

Вивчено динаміку морфофункціональних змін в структурах епіфіза мозку, гіпофіза та надниркових залоз у посттравматичному періоді у загиблих від механічної травми та виявлено варіанти гістологічної картини морфофункціональних змін в цих ендокринних залозах для встановлення тривалості посттравматичного періоду у даних загиблих. Уперше встановлено своєрідні гістологічні прояви морфофункціонального стану головних ендокринних залоз — епіфіза мозку, гіпофіза і надниркових залоз, які зумовлюють стрес-реакцію при тяжкій, небезпечній для життя механічній травмі, в 3 часових інтервалах посттравматичного періоду у постраждалих.

Ключові слова: *механічна травма, посттравматичний період, епіфіз мозку, гіпофіз, надниркові залози, морфофункціональний стан, судово-медична діагностика.*

Одним із принципових питань, яке може бути поставлено слідством перед судово-медичною експертизою, є питання про тривалість посттравматичного періоду (ПТП) [1–3]. Крім того, при можливому визначенні судово-медичними методами давності настання смерті відповідь на дане питання дозволить визначити також і час нанесення травми постраждалому.

У зв'язку з тим що смертельна механічна травма зумовлює розвиток найтяжчого гострого стресу, спрямованого на відновлення і підтримку гомеостазу, метою даного дослідження було вивчення морфофункціональних особливостей трьох найважливіших ендокринних залоз, що беруть участь в організації стресу, а саме: епіфіза мозку, гіпофіза і надниркових залоз.

Матеріал і методи. Проведено аналіз 106 випадків смерті в результаті тяжкої механічної травми. Вік загиблих становив 12–86 років, близько 3/4 загиблих — чоловіки і жінки середнього віку, тобто працездатні, серед них переважали чоловіки (близько 70 %).

У 43,5 % випадків загиблі під час одержання травми знаходилися в стані алкогольної інтоксикації (48 осіб), з них у 71 % випадків виявилось сильне і тяжке сп'яніння, у 19 % — сп'яніння середнього ступеня, у 10 % — сп'яніння легкого ступеня. У 56,5 % випадків потерпілі загинули, будучи тверезими (58 осіб).

Тільки в 41 (38,7 %) випадку із матеріалів справ був відомий час, що пройшов від моменту травмування до смерті постраждалого, при-

чому практично у всіх випадках смерть наступала через автомобільні травми і падіння з висоти. Питання про тривалість ПТП у постраждалих після одержання механічної травми були поставлені співробітниками правоохоронних органів перед судово-медичною експертизою в 39 (36,6 %) випадках, у тому числі й у всіх випадках вбивств. Відповідь судово-медичних експертів ґрунтувалася на результатах судово-гістологічних досліджень, а також на підставі виявлення ознак запальних реакцій у місцях пошкоджень та стану крові в кровоносній системі й порожнинах серця.

Результати досліджень трактували в залежності від наявності чи відсутності алкогольної інтоксикації у постраждалого.

Дослідження проводили у динаміці розвитку самого стресу, тобто в міру того як збільшувалася тривалість ПТП.

Епіфіз мозку, гіпофіз і надниркові залози у 29 випадках з відомою тривалістю ПТП вивчали в динаміці збільшення показника тривалості ПТП, причому окремо для тверезих постраждалих і постраждалих з алкогольною інтоксикацією.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження показали, що в епіфізі мозку виявляються морфологічні ознаки послідовного наростання саме індоламінопродукції від моменту одержання травми до ~2 год життя після травми. При цьому незалежно від вікових та інших індивідуальних особливостей вихідного морфофункціонального стану паренхіми цієї нейроендокринної залози при смерті, що настала практично відразу, індоламінвмі-

пуючі пінеалоцити мають запаси індоламінів (серотонін, мелатонін). Вказане при звичайному гістологічному дослідженні виявляється у вигляді наявності прозорих вакуолей. При цьому ядро практично не стимульованих пінеалоцитів виглядає невеликим, кутастим, досить темним і однотонним через дрібнодисперсний стан хроматину. Середня площа ядер досліджених пінеалоцитів становить $(19,1 \pm 0,5)$ мкм².

Якщо постраждалий прожив декілька десятків хвилин (у нашому матеріалі 20–30 хв; 1–2 год) після одержання найтяжчої травми, ми спостерігали спочатку невелику активацію ядер та картину різкої витрати вмісту прозорих вакуолей, що відбувається відразу. Цитоморфологічними ознаками посилення роботи ядра стали збільшення його розмірів, дрібне просвітлення дифузійного хроматину. Останнє ми пов'язуємо з активацією зчитування інформаційної рибонуклеїнової кислоти, що сполучається з ознаками виведення із клітин гормонів, які утворюються, без формування запасів. Наведене ми спостерігали до 2 год після одержання травми, що стала смертельною. За отриманими даними щодо ролі епіфіза мозку в організації стресової реакції, основним індоламіном, найімовірніше, є серотонін. Забарвлення мікропрепаратів галоціаніном, при якому виявляють сумарні нуклеїнові кислоти, показало наявність у цитоплазмі багатьох пінеалоцитів, забарвлених в сіро-чорний колір, дрібних включень неправильної форми, що розцінюємо як наявність фагоцитованих функціонуючими пінеалоцитами апоптозних тілець, що утворилися при загибелі (апоптозі) інших пінеалоцитів, внаслідок «зношеності». Такий апоптоз О.М. Крючков називає форсованим апоптозом дистресу [4].

У термін 5–6 год після травми в епіфізі мозку відмічається розрідження паренхіми, поява свіжих, дрібних мозкових піщин, які характеризуються базофільністю. Ці піщини є кальцифікованими загиблими окремими пінеалоцитами чи комплексами загиблих пінеалоцитів. Відсутність фрагментації загиблих клітин і фагоцитозу апоптозних тілець можна пояснити дуже високим вмістом кальцію у високоактивних пінеалоцитах і швидкою їх кальцифікацією. Через 1 добу і 1 тиждень після травми з'являються і кількісно збільшуються поліпептидпродукуючі пінеалоцити. Вони мають кругле ядро і більш щільну еозинофільну цитоплазму. Ядра пінеалоцитів, основною функцією яких є продукція індоламінів, зменшуються за розміром, у їх цитоплазмі з'являються прозорі вакуолі. Останнє свідчить про зниження активності процесів виведення і формування деяких запасів гормонів.

Виявлено, що алкогольна інтоксикація слабкого і середнього ступеня дещо зменшує первинну реакцію пінеалоцитів на травму, але динаміка цих змін не відрізняється від такої у тверезих потерпілих.

Аналіз морфофункціональних змін у епіфізі мозку потерпілих у стані тяжкого і сильного алкогольного сп'яніння показав наявність аналогічних морфологічних ознак початкового підвищення індоламінопродукції в епіфізі (це свідчить про стресогенну роль алкоголю у великій дозі). Індоламінопродукція досягає максимуму цієї функції, але спостерігається у даних випадках на менш високому рівні, тобто у постраждалого в стані тяжкої алкогольної інтоксикації наявні менші морфофункціональні можливості епіфіза для організації відповіді організму на механічну травму.

При патоморфологічному дослідженні гіпофіза загиблих від смертельної механічної травми виявлена також залежність його морфофункціонального стану від тривалості ПТП. Якщо потерпілий загинув практично відразу після одержання травми, адренкортикотропцити (АКТЦ) не мають ознак ні стимуляції виведення, ні стимуляції синтезу адренкортикотропного гормону (АКТГ), тобто клітини мають невелике темнувате ядро і об'ємну цитоплазму, що містить запаси АКТГ. Це добре виявляється на мікропрепаратах гіпофіза, забарвлених за Малорі («оранжефілія»). Однак відмічено, що у загиблих практично відразу після травмування в стані сильного чи середнього алкогольного сп'яніння АКТЦ, як і пінеалоцити епіфіза мозку, знаходяться на більш високому вихідному рівні функціонування, тобто мають більш еухромне ядро, однак запаси АКТГ не розтрачені. Виявлені в аденогіпофізі ознаки часткового зникнення «оранжефільної» речовини з цитоплазми багатьох АКТЦ (забарвлення за Малорі) і збільшення, просвітлення їх ядер, дисконплексація трабекул, сформованих з АКТЦ, свідчать про невеликий термін життя постраждалого (до півгодини). Повне зникнення «оранжефільної» цитоплазми АКТЦ та поява залозистоподібних утворень і формування мікрокіст з «оранжефільною» речовиною в задній зоні аденогіпофіза характерні для аденогіпофіза тверезого постраждалого, який прожив не менше 2 год. У загиблих від механічної травми у більш пізній термін (4–6 год, 1 доба, 1 тиждень) спостерігались розрідження задньої зони аденогіпофіза, зменшення загальної кількості АКТЦ і розмірів їх ядер, причому в цитоплазмі клітин формується деякий запас гормону. Це може бути пояснено зменшенням потреби організму в даному гормоні в такі терміни.

Морфологічний стан інших паренхіматозних клітин гіпофіза також закономірно змінюється в залежності від тривалості ПТП. Загальна спрямованість цих змін визначається в тому, що тиреотропні (ТТГ), меланоцитстимулюючий гормон, вазопресин і окситоцин, також як і АКТГ, є стрес-організуючими гормонами, а гонадотропні гормони, соматотропін, опіати — гормонами, що лімітують стрес [5].

У осіб, що загинули протягом 0,5–1–2 год після травмування відбувається дисконсплексація трабекул, сформованих ацидофілами. Клітини стають округлими, менших розмірів, ядра темні, маленькі, цитоплазма щільна, інтенсивно еозинофільна і фуксинофільна. Ці ознаки ми трактуємо як різке гальмування синтезу й інкреції соматотропного гормону. У термін кілька днів після травми спостерігається активація морфологічного стану ацидофілів.

У загиблих через 1 год після травми і пізніше, в межах 1 доби, виразно збільшена кількість поодиноких хромофобних клітин з великим еухромним ядром, очевидно, поліплоїдним, і абсолютно прозорою цитоплазмою при забарвленні препарату гематоксиліном і еозином. Ми вважаємо, що такі клітини продукують опіати, які відіграють стрес-лімітуючу роль.

ТТГ, навпаки, у перші 2 год після травми виявляють різку послідовну активацію з явищами апоптозу окремих клітин, потім стабілізацію протягом 1–2 днів на дещо нижчому рівні, але підвищеному відносно показника у випадку миттєвої смерті, тобто чим активніше відповідь ТТГ на ушкодження, тим сприятливіше стан постраждалого.

Клітини проміжної частки гіпофіза, як і АКТГ, беруть участь в організації стресу після одержання постраждалим смертельної травми. При забарвленні за Малорі меланоцити також «оранжефільні», і зміни їх у динаміці розгортання стрес-реакції є аналогічними змінам АКТГ.

Пітуїцити нейрогіпофіза активізуються у перші хвилини і аж до 2 год терміну після одержання постраждалим травми. Їх ядра збільшуються в розмірах, стають еухромними, відмічаються явища апоптозу. Надалі напруженість морфологічного стану клітин знижується, але кількість пітуїцитів стає зменшеною, відмічається гліоз тканини нейрогіпофіза.

Таким чином, мікроструктура гіпофіза закономірно змінюється протягом перших хвилин, годин та днів життя потерпілого.

Під час мікроскопічного і морфометричного дослідження мозкової речовини і пучкової зони кори надниркових залоз осіб, що одержали

механічну травму і вмерли в різні терміни, виявлено морфологічні ознаки розгортання стрес-реакції у вигляді стимуляції морфологічної активності їх клітин. Процес активації нейроендокриноцитів мозкової речовини і спонгіоцитів пучкової зони кори надниркових залоз протікає аналогічно такому у пінеалоцитах і АКТГ. У випадку настання смерті через 20–30 хв після травмування відбувається аварійний викид гормонів. Одночасно стають помітні ознаки активації гормонсинтезу, у першу чергу, у вигляді збільшення розмірів ядра і просвітлення хроматину.

Результати інших досліджень на експериментальному матеріалі свідчать про те, що кора надниркових залоз включається у відповідну реакцію на дію стресорного стимулу (травми) дуже швидко — рівень кортизолу в крові підвищується практично миттєво [6–9].

За нашими даними, мікроскопічними особливостями описаного стану спонгіоцитів є збіднення цитоплазми ліпідними вакуолями, що містять, як відомо, холестерин — матеріал для синтезу кортизолу. Для нейроендокриноцитів мозкової речовини характерною ознакою є зникнення прозорих (гематоксилін і еозин) вакуолей з їх цитоплазми, але вмістом цих вакуолей є безпосередньо моноаміни — адреналін і норадреналін.

Таким чином, ми вважаємо, що морфологічний стан нейроендокриноцитів мозкової речовини надниркових залоз є більш придатним критерієм для вирішення питання про смерть постраждалого, що настала практично відразу, ніж морфологічний стан кори надниркових залоз. За нашими даними, мозкова речовина у осіб, що загинули практично відразу після травми, має виражений мозаїчний вигляд:

- частина нейроендокриноцитів не функціонує, вони маленьких розмірів, мають дрібне темне кругле ядро і компактну, малооб'ємну цитоплазму;
- частина клітин містить запас гормонів у цитоплазмі (прозорі вакуолі), а процес синтезу і виведення гормонів є маловираженим (ядро дрібне темнуватє);
- тільки частина нейроендокриноцитів знаходиться в стані активного синтезу гормонів і одночасно їхнього виведення (велике світле ядро, еозинофільна об'ємна цитоплазма з високим вмістом РНК).

Відомо, що при травматичній хворобі концентрація адреналіну і норадреналіну збільшується в декілька разів [8, 10–13], тобто морфологічна активація мозкової речовини надниркових залоз є одним з найголовніших проявів стрес-реакції організму.

Якщо потерпілий не загинув практично відразу після травмування, відбувається ви-

кид гормонів із запасних вакуолей й активація синтезу, спочатку в активних клітинах, а потім «зникнення» так званих нефункціонуючих пінеалоцитів внаслідок переходу їх у розряд активно функціонуючих. Результати аналізу досліджених випадків свідчать про те, що відбувається морфофункціональна активація мозкової речовини надниркових залоз за описаним планом у загиблих через 20–30 хв після травмування. Проте надактивне функціонування нейроендокриноцитів і спонгіоцитів призводить до «зношеності» багатьох з них і їхньої загибелі шляхом апоптозу. При забарвленні мікропрепаратів галоціаніном у пучковій зоні кори і мозковій речовині надниркових залоз також добре видно апоптозні тільця як у міжклітинному просторі, так і фагоцитовані паренхіматозними клітинами.

У осіб, що загинули у другій половині доби (~1 доба) після травми, спостерігається висока, але дещо нижча, ніж у термін 1–2 год, морфофункціональна напруга клітин надниркових залоз, при цьому в тканині пучкової зони кори і мозкової речовини зменшується кількість ендокриноцитів. При каріометрії виявляється повільне зниження показника в мозковій речовині, що можна пояснити каріопікнозом у багатьох «зношених» нейроендокриноцитах. Наприкінці першої доби у померлих виявляється наростання загибелі паренхіматозних клітин надниркових залоз, зокрема спонгіоцитів і нейроендокриноцитів, що сполучається з подальшим зменшенням середньої площі ядра. Клінічне дослідження гормональних залежностей при розгортанні так званої травматичної хвороби підтверджує висновок про виснаження надниркових залоз і розвиток надниркової недостатності при несприятливому результаті [14]. При сприятливому розвитку у результаті травматичної хвороби досліджувані гормональні показники поступово нормалізуються і на 7-му–10-ту добу значно не відрізняються від норми [12, 15, 16].

Тяжка алкогольна інтоксикація у постраждалих зумовлює початкову (до травми) активацію надниркових залоз і швидко подальшу вичерпаність цих структур, що підтверджено нами каріометрією нейроендокриноцитів мозкової речовини.

Висновки

Доповнення судово-медичної експертизи загиблого від механічної травми мікроскопіч-

ним вивченням епіфіза мозку, гіпофіза і надниркових залоз дозволяє діагностувати смерть постраждалого, що настала практично відразу, та тривалість посттравматичного періоду у термін 20–30 хв, 1–2 год, ~1 доба. За наявності можливості встановлення давності настання смерті (наприклад, за температурним показником) шляхом підсумовування та узагальнення показників тривалості посттравматичного періоду і давності настання смерті можна визначити час травмування. Умовою застосування отриманих результатів у судово-медичній експертизі є нетривалий період (не більше доби) від моменту смерті до забору матеріалу для морфологічного дослідження (відсутність виражених явищ аутолізу). Каріометрія при цьому відіграє допоміжну роль, особливо при визначенні смерті постраждалого, що наступила практично відразу, тому що вихідний стан ендокриноцитів цих залоз може бути різним. Показники каріометрії у постраждалих, що загинули практично відразу і знаходилися перед травмуванням у стані важкого алкогольного сп'яніння, були підвищені. Підвищені показники каріометрії у загиблих при падінні з висоти відображують, мабуть, нервово-психічний і гормональний стан людей, що зважилися на суїцид.

Мікроскопічними критеріями, що можуть бути використані в судово-медичній експертизі, вважаємо такі:

- ознаки наявності запасів гормонів у пінеалоцитах, адренкортикотропоцитах, спонгіоцитах і нейроендокриноцитах надниркових залоз при малоактивному ядрі, як правило, характерна для смерті постраждалого, що настала практично відразу;

- витрата запасів гормонів і ще малостимульоване ядро клітин ендокринних залоз дозволяють говорити про перші десятки хвилин життя (20–30 хв) після травмування;

- відсутність запасів гормонів у клітинах і високоактивний морфофункціональний стан ядра, виражений апоптоз «зношених» паренхіматозних клітин спостерігаються при тривалості посттравматичного періоду 1–1,5–2 год;

- ознаки зменшення паренхіми зі зниженням напруженості синтезу і виведення гормонів, створенням деяких запасів гормонів відбувається вже до кінця 1-ї доби, спостерігається також і у померлих в лікарні в більш віддалений термін (2–4–6 діб.).

Список літератури

1. *Бадмаева Л.Н.* Лабораторные методы установления давности черепно-мозговой травмы в судебной медицине. Суд.-мед. экспертиза 2003; 1: 37–39.
2. *Пашинян Г.А., Баринов Е.Х.* Морфологические особенности микроциркуляторного русла капсулы вилочковой железы в динамике посттравматического периода. Суд.-мед. экспертиза 1995; 3: 15–19.
3. *Соседко Ю.И.* Судебно-медицинская диагностика давности повреждений при тяжелой тупой травме. Суд.-мед. экспертиза 1984; 2: 15–18.

4. Крючков А.Н. Апоптоз: общебиологический принцип типологии. Актуальные вопросы патол. анатомии: Мат. 5-й межрегион. научн.-практ. конференции патологоанатомов Урала и Западной Сибири. Челябинск, 2001: 526–529.
5. Пшеничкова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Продолжение. Патол. физиология и эксперим. медицина 2001; 2: 26–30.
6. Гончаров Н.П., Петрова Н.В., Крылин В.В., Колесникова Г.С. Характеристика гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем у больных с осложненной травмой позвоночника. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1996; 122, 11: 568–570.
7. Ferrando A.A. Effects of inactivity and hormonal mediators on skeletal muscle during recovery from trauma. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 200; 3, 3: 171–175.
8. Hawk L.W., Dougall A.L., Ursano R.J., Baum A. Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accident. Psychosom. Med. 2000; 62, 3: 423–434.
9. Offner P.J., Moore E.E., Ciesla D. The adrenal response after severe trauma. Am. J. Surg. 2002; 184, 6: 649–653.
10. Гончаров Н.П., Крылин В.В., Петрова Н.В., Елисеев А.Т. Состояние симпатико-адреналовой системы при травматическом повреждении спинного мозга. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1995; 2: 149–151.
11. Иванов Д.Е., Пучиньян Д.М., Нинель В.Г. Особенности изменений оксидоредуктаз, содержания малонового диальдегида и молекул средней массы в крови больных с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести. Клин. лаб. диагностика 2001; 5: 40–41.
12. Травматическая болезнь; Под ред. И.И. Дерябина, О.С. Насонкина. Л.: Медицина, 1987. 304 с.
13. Kamei H., Yishida S., Yamasaki K. et al. Severity of trauma changes expression of TNF-alpha mRNA in the brain of mice. J. Surg. Res. 2000; 89, 1: 20–25.
14. Золотухин С.Е. Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на этапе формирования полиорганной недостаточности при травматическом токсикозе. Ортопедия, травматология и протезирование 2000; 1: 41–44.
15. Кулагин В.К. Патологическая физиология травмы. Л.: Медицина, 1978. 269 с.
16. Давыдов В.В., Дерябин И.И., Кулагин В.К., Шурыгин Д.Я. Гормональные сдвиги у больных при тяжелых механических повреждениях. Воен.-мед. журн. 1980; 4: 38–41.

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ СТРЕСС-РЕАГИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У ПОГИБШИХ

Ю.В. Довженко

Изучена динамика морфофункциональных изменений в структурах эпифиза мозга, гипофиза и надпочечников в посттравматическом периоде у погибших от механической травмы и выявлены варианты гистологической картины морфофункциональных изменений в этих эндокринных железах для установления продолжительности посттравматического периода у данных погибших. Впервые установлены своеобразные гистологические проявления морфофункционального состояния главных эндокринных желез — эпифиза мозга, гипофиза и надпочечников, которые обуславливают стресс-реакцию при тяжелой, опасной для жизни механической травме, в 3 временных интервалах посттравматического периода у пострадавших.

Ключевые слова: механическая травма, посттравматический период, эпифиз мозга, гипофиз, надпочечники, морфофункциональное состояние, судебно-медицинская диагностика.

JUDICIAL-MEDICAL DIAGNOSTICS OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE ORGANS OF THE STRESS-REACTION SYSTEM OF VICTIMS DURING THE POSTTRAUMATICAL PERIOD

Yu. V. Dovzhenko

The dynamics of morphofunctional changes in structures of an epiphysis of the brain, a hypophysis and adrenal glands during the posttraumatological period for the mechanical trauma victims was studied and revealing of the versions of a histologic picture of morphofunctional changes in these endocrine glands for an establishment of the posttraumatological period duration for the mechanical trauma victims. Generalizing of the obtained data, it is possible to tell, that the judicial-medical examination of the mechanical trauma victims, microscopic studying epiphysis of the brain, a hypophysis and adrenal glands allows to establish the duration of the 3 posttraumatological period in the following time intervals.

Key words: a mechanical trauma, the posttraumatological period, an epiphysis of the brain, a hypophysis, adrenal glands, the morphofunctional condition, judicial-medical diagnostics.

Поступила 25.12.07

НЕЙРОНО-ГЛИАЛЬНО-КАПИЛЛЯРНЫЕ ОТНОШЕНИЯ В ПАРАГИППОКАМПАЛЬНОЙ ИЗВИЛИНЕ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

С.Ю. Масловский, Н.Е. Пирятинская

Харьковский национальный медицинский университет

Изучены особенности корковой области парагиппокампальной извилины левого и правого полушарий головного мозга человека в возрасте от 22 до 83 лет. Исследованы серии срезов энторинальной области, окрашенных по Ниссля и гематоксилин-эозином. На срезах определена плотность нейронов, глиальных клеток и сечений капилляров на стандартной площади с последующим вычислением глиального и капиллярного индексов. Установлена межполушарная асимметрия в плотности в структурной организации парагиппокампальной извилины.

Ключевые слова: *головной мозг, парагиппокампальная извилина, глиальные клетки, нейроны, капилляры.*

Принципы симметрии и асимметрии были положены в основу учений об устройстве мира еще учеными древности [1]. Функциональную неравнозначность полушарий головного мозга человека подтверждают результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований [2]. Некоторые исследователи связывают патогенез таких заболеваний, как эпилепсия и шизофрения, с асимметрией головного мозга человека [3]. Изменение асимметрии полушарий происходит также у лиц старших возрастных групп [4, 5]. Степень асимметрии правой и левой стороны мозга становится иной и в процессе обучения [6]. На сегодняшний день теории, объясняющие причины и механизмы возникновения асимметрии в морфологии головного мозга, делают значимыми исследования ее в онтогенезе [7].

В современной невропатологии и психиатрии нейроно-глиально-капиллярные взаимоотношения являются базовыми при становлении многих понятий. Они рассматриваются как один из показателей активности нейронов, зависящих от степени функционирования глиальных клеток, особенно в условиях патологии и при функциональных нагрузках на нервную систему [8]. Значение структур лимбической системы как в норме, так и при патологических процессах является предметом исследования для многих ученых [9]. Энторинальная область парагиппокампальной извилины — один из корковых участков лимбической системы, принимающий участие в нервно-психической деятельности человека, формировании эмоций и памяти [10, 11], в механизмах эпилептогенеза [12], в патогенезе болезни Альцгеймера и функциональных расстройств при шизофрении [13].

В доступной литературе отсутствуют данные о полушарных различиях клеточного состава энторинальной области парагиппокампальной извилины головного мозга.

Цель настоящего исследования — изучение нейронного, глиального и капиллярного строения энторинальной области парагиппокампальной извилины в зависимости от стороны головного мозга человека.

Материал и методы. Исследование проводили на препаратах энторинальной области парагиппокампальной извилины головного мозга, полученных от 31 трупа лиц обоего пола (17 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 22 до 83 лет, умерших от причин, не связанных с патологией центральной нервной системы. Участки извилины для исследования были взяты из симметричных областей каждого полушария. Всего изучено 62 полушария головного мозга.

Морфометрические исследования проводили на срезах толщиной 7 мкм, окрашенных по методу Ниссля и гематоксилин-эозином по общепринятой методике [14]. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм изготовлены по общепринятой методике [15]. Всего исследовано 440 срезов изучаемого участка. В каждом поле зрения подсчитывали количество нейронов, глиальных клеток и сечений капилляров. Вычисляли показатели плотности (ед./мм²) нейронов, глиальных клеток и сечений капилляров. Для характеристики трофического глиально-капиллярного обеспечения нейронов определяли глиальный и капиллярный индексы. Глиальный индекс рассматривали как отношение количества глиальных клеток к количеству нейронов, т. е. как количество глиальных клеток, приходящееся на один

нейрон. Капиллярный индекс определяли как отношение количества нейронов к количеству капилляров на изучаемом отрезке поля, т. е. как количество нейронов, приходящееся на один капилляр.

Для морфологической характеристики полушарий вычисляли коэффициент асимметрии как отношение разницы количества единиц в левом и правом полушариях к сумме этих показателей. Положительное значение коэффициента свидетельствует о преобладании показателей левого полушария над таковыми правого полушария.

Обработку результатов исследований проводили методами математической статистики и биометрии, компьютерной программы Statistica 7.0, SPSS 15, MS Excel. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. В 30 полях зрения каждого среза проведено количественное исследование клеточных элементов энторинальной области парагиппокампальной извилины левого и правого полушарий головного мозга человека (рис. 1).

Средняя плотность нейронов на изучаемом участке левого полушария (рис. 2, а) составляет $(1052,42 \pm 41,90)$ ед/мм², клеток

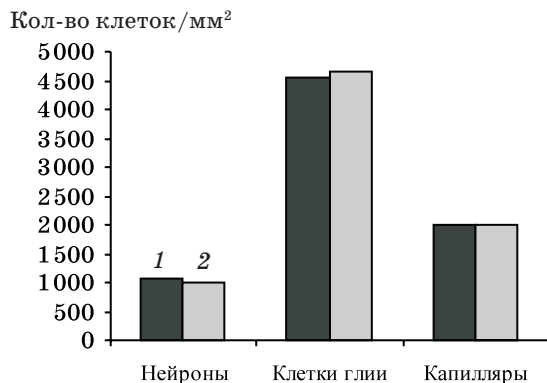


Рис. 1. Сравнительная характеристика клеточного состава энторинальной области в зависимости от стороны мозга: 1 — левое полушарие; 2 — правое

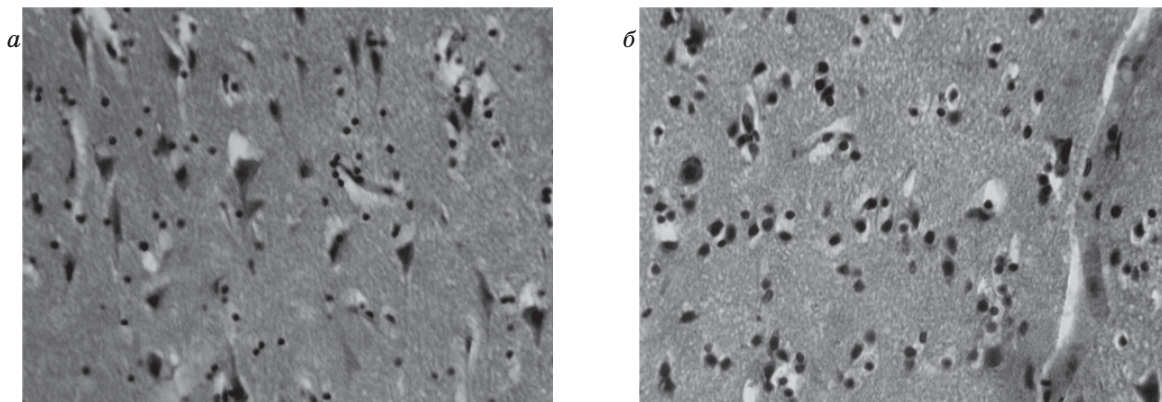


Рис. 2. Энторинальная область, левое (а) и правое (б) полушария. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$

глии — $(4543,00 \pm 194,18)$ ед/мм², сечений капилляров — $(1997,19 \pm 78,53)$ ед/мм². Глиальный индекс составил $4,3870 \pm 0,3084$; капиллярный — $0,53610 \pm 0,01731$. В энторинальной области правого полушария средняя плотность нейронов незначительно отличается от показателя левого полушария и составляет $(988,22 \pm 46,41)$ ед/мм², глиальных клеток — $(4648,59 \pm 185,24)$ ед/мм², сечений капилляров — $(1985,04 \pm 82,60)$ ед/мм² (рис. 2, б). Глиальный индекс в правом полушарии мозга составил $4,6110 \pm 0,3525$, а капиллярный — $0,50420 \pm 0,01821$. Коэффициент асимметрии плотности нейронов составил $0,045810 \pm 0,009016$, клеток глии — $-0,008204 \pm 0,014150$, сечений капилляров — $0,004419 \pm 0,002802$.

При исследовании половых различий в изучаемой области выявлены следующие особенности. У мужчин средний показатель плотности нейронов в левом полушарии составил $(1197,56 \pm 38,97)$ ед/мм², глиальных клеток — $(4325,66 \pm 307,94)$ ед/мм², сечений капилляров — $(2202,33 \pm 85,73)$ ед/мм². Глиальный индекс в левом полушарии составил $3,7160 \pm 0,3281$, капиллярный — $0,54880 \pm 0,01323$. В правом полушарии у мужчин средняя плотность нейронов составляет $(1148,05 \pm 46,07)$ ед/мм², клеток глии — $(4297,24 \pm 291,60)$ ед/мм², сечений капилляров — $(2201,76 \pm 92,65)$ ед/мм². Глиальный индекс правого полушария составил $3,9300 \pm 0,3302$, капиллярный — $0,52470 \pm 0,01717$. У мужчин в энторинальной области коэффициент асимметрии плотности нейронов составил $0,027290 \pm 0,009834$, а клеток глии — $0,002208 \pm 0,024040$, сечений капилляров — $0,0007647 \pm 0,0040170$.

Соответствующие параметры были определены и у женщин. Так, средний показатель плотности нейронов в левом полушарии составил $(876,19 \pm 48,41)$ ед/мм², клеток глии — $(4827,20 \pm 181,83)$ ед/мм², сечений капилляров — $(1748,10 \pm 108,76)$ ед/мм².

Глиальный индекс левого полушария женщин составил $5,2640 \pm 0,4794$, капиллярный —

0,52070±0,03517. В правом полушарии средняя плотность нейронов на изучаемом участке составляет (794,13±50,48) ед/мм², клеток глии — (5075,22±150,76) ед/мм², сечений капилляров — (1721,88±110,99) ед/мм². Глиальный индекс правого полушария головного мозга женщин составил 5,4380±0,6132, капиллярный — 0,47930±0,03415. У женщин коэффициент асимметрии плотности нейронов составил 0,06829±0,01414, клеток глии — -0,021820±0,009017, сечений капилляров — 0,008857±0,003640.

Выводы

В энторинальной области наблюдается незначительное преобладание плотности нейронов в левом полушарии. При этом плотность глиальных клеток больше в правом полушарии. Асимметрии в васкуляризации полушарий мозга на изучаемом участке не обнаруже-

но. Результаты нашей работы свидетельствуют о незначительной межполушарной асимметрии данных показателей.

Половые особенности проявляются в большем количестве нейронов и капилляров у мужчин. У женщин по сравнению с мужчинами преобладают глиальные клетки. Женщины и мужчины имеют различия в клеточном составе изучаемой области. Это отражает влияние на организм факторов, связанных с физиологией пола.

Исследования клеточной организации коры и подкорковых структур полушарий параллельно с изучением функциональных различий левой и правой сторон мозга — один из перспективных путей понимания морфологических основ сложной психической деятельности.

В дальнейшем будут изучены данные параметры у лиц детского и юношеского возраста.

Список литературы

1. Крушинский Л.В. Элементарная рассудочная деятельность животных и ее роль в эволюции. Философия в современном мире. Философия и теория эволюции. М.: Наука, 1974: 156–215.
2. Функциональная межполушарная асимметрия: Хрестоматия; Под ред. Н.Н. Боголепова, В.Ф. Фокина. М.: Научный мир, 2004. 728 с.
3. Егоров А.Ю. О нарушении межполушарного взаимодействия при психопатологических состояниях. Журн. эволюц. биохимии и физиологии 2003; 39, 1: 41–52.
4. Полюхов А.М. Конституциональные и возрастные аспекты функциональной асимметрии мозга. Геронтология и гериатрия. К., 1977: 133–137.
5. Ellis E. Dichotic asymmetries in aging and alcoholic subjects. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1990; 14, 6: 863–871.
6. Симонов П.В., Русалова М.Н., Преображенская Л.А., Ванецян Г.Л. Фактор новизны и асимметрия деятельности мозга. Журн. высшей нервной деятельности 1995; 45, 1: 13–17.
7. Геодакян В.А. Homo sapiens на пути к асимметризации (Теория асинхронной эволюции полушарий и дис-транстрактовка левшества). Антропология на пороге III тысячелетия. М., 2003; 1: 170–201.
8. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении. Нейродегенеративные болезни и старение: Руководство для врачей; Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. М., 2001: 242–261.
9. Масловский С.Ю., Наумова Э.А., Малый А.Д., Шевцов А.А. Индивидуальная анатомическая изменчивость лимбической области головного мозга человека на этапах онтогенеза. Перинатальная патология и частные вопросы патологической анатомии: Сб. научн. тр. Харьков. гос. мед. ун-та. Харьков, 1993: 73–77.
10. Bliss T.V.P., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993; 361: 31–39.
11. Меринг Т.А., Бутенко О.Б. Влияние разрушения энторинальной области коры на условно рефлекторную деятельность животных. Журн. высшей нервной деятельности 1982; 32, 3: 395–401.
12. Ониани Т.Н. Интегративная функция лимбической системы. Тбилиси: Мецниереба, 1980. 302 с.
13. Gluck M.A., Myers C.E., Nicolle M.M., Johnson S. Computational models of the hippocampal region: implications for prediction of risk for Alzheimer's disease in non-demented elderly. Current Alzheimer Res. 2006; 3: 247–257.
14. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961: 162–165.
15. Electron microscopy in biology. A practical approach; Ed. by J.R. Harris. N.-Y.: Oxford University Press, 1991. 308 p.

НЕЙРОНО-ГЛІАЛЬНО-КАПІЛЯРНІ ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ У ПАРАГІПОКАМПАЛЬНІЙ ЗВИВИНІ ЛІВОЇ ТА ПРАВОЇ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

С.Ю. Масловський, Н.Є. Піратинська

Вивчено особливості кіркової ділянки парагіпокампальної звивини лівої та правої півкуль головного мозку людини у віці від 22 до 83 років. Досліджено серії зрізів энторинальної ділянки, забарвлених за Нісслем й гематоксилін-еозинном. На зрізах визначено щільність нейронів, гліальних клітин і розтинів капілярів на стандартній площі з подальшим обчисленням гліального й капілярного індексів. Встановлено міжпівкульову асиметрію в щільності у структурній організації парагіпокампальної звивини.

Ключові слова: головний мозок, парагіпокампальна звивина, гліальні клітини, нейрони, капіляри.

NEURONES–GLIAL CELL–CAPILLARIES INTERACTIONS IN PARAHYPPOCAMPAL GYRUS IN THE LEFT AND RIGHT HEMISPHERES OF THE HUMAN BRAIN***S.Yu. Maslovsky, N.E. Piryatinskaya***

The peculiarities of cortical area in parahippocampal gyrus in the left and right hemispheres of the human brain were studied in humans aged 22–83 years. Serial sections of entorhinal region, stained with hematoxylin-eosin and by Nissl, were examined. Numbers of neurons, glial cells and capillaries were determined in standard section area and their ratio (glial and capillaries index) was calculated. The inter-hemispheric asymmetry in density in parahippocampal gyrus structural organization was determined.

Key words: human brain, parahippocampal gyrus, glial cells, neurons, capillaries.

Поступила 21.12.07

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИНЕЙНЫХ И УГЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕРЕПА НАСЕЛЕНИЯ «ПЕЩЕРНОГО ГОРОДА» ТЕПЕ-КЕРМЕН (XIII–XIV ВВ. Н. Э.)

В.А. Федорищева, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Исследована совокупность линейных и угловых показателей лицевого и мозгового отделов 26 относительно нормальных черепов взрослых лиц мужского и женского пола населения «пещерного города» Тепе-Кермен с учетом половых особенностей. Измеряли линейные (S–B, S–N, S–Or, S–Pr, S–L, S–Ba, Or–Pr, Pr–N, S–Fca, Ba–V, G–Op, B–Ba) и угловые размеры (N–S–L, N–S–Ba, N–S–B, N–S–Pr, N–Pr–S, S–Ba–O, S–N–Pr) на рентгенограммах между точками Ba, B, V, G, L, N, O, Op, Or, Pr, S, Fca. Установлено, что большинство изученных краниометрических показателей не имеют достоверных различий в зависимости от пола, кроме показателей S–B, Ba–V, S–L, S–Ba и Ba–B. Одинаковыми для группы с невысокой вариабельностью в черепах мужского и женского пола оказались все показатели, кроме показателя Pr–Or. Делается вывод о том, что в антропологических исследованиях при краниометрии за опорные целесообразно использовать показатели с невысокой вариабельностью, одинаковые для черепов обоего пола.

Ключевые слова: краниометрия, пол, линейные измерения, угловые измерения, Тепе-Кермен.

Изучение населения, проживавшего на территории Крымского полуострова в различные эпохи, представляет большой интерес не только для историков, археологов, но и для антропологов, врачей разных специальностей. В данной работе исследовали черепа людей из «пещерного города» Тепе-Кермен (XIII–XIV вв. н. э.). Ранее проведенное сопоставление синхронных серий черепов из Херсонеса, Мангупа и «пещерных городов» показало, что в целом они имеют значительное сходство [1]. Их характеризует брахикранная форма черепной коробки. Несмотря на некоторое смешивание внутри популяций начиная с X ст. население юго-западного Крыма было единым. Отсутствие серьезных различий указывает на незначительную смешанность морфологических типов внутри популяций «пещерных городов» — брахикранного и мезодолихокранного. Примесь последнего была незначительной. Вероятно, население «пещерных городов» было достаточно консолидированным в этническом плане [1]. Кроме того, на черепах из могил сельских поселений юго-западного Крыма [2] и Херсонеса [3–5] отмечен существенный признак, который отличает их от других брахикранных черепов, — прижизненное уплощение черепов в затылочной области.

Несмотря на изученность большого количества краниологических серий с Крымского полуострова черепа из Тепе-Кермена представляют интерес, так как их измерения еще не проводились. Кроме того, при изучении черепов отечественные археологи в основном используют стандартные краниометрические

методы измерения [6–8] и очень редко — рентгенологические [9, 10]. В зарубежной литературе очень много данных по измерению черепа с использованием рентгенограмм [11–15].

Цель нашей работы — исследование совокупности линейных и угловых показателей лицевого и мозгового отделов черепа людей из «пещерного города» Тепе-Кермен (XIII–XIV вв. н. э.) с использованием краниограмм.

Объект и методы. Объект исследования — 26 относительно нормальных черепов взрослого населения XIII–XIV вв. н. э. из «пещерного города» Тепе-Кермен. Данные черепа предоставлены Национальным заповедником «Херсонес Таврический».

При определении пола учитывали размер и рельеф черепа, выраженность лобных и теменных бугров, надбровных дуг, наклон лба, лобно-носовой угол, форму орбиты, внешний вид нижней челюсти и размеры зубов [7, 10]. О возрасте судили по степени зарастания швов черепной коробки и степени стертости зубов [7].

Показатели измеряли на рентгенограммах. Рентгенографию проводили в боковой проекции на аппарате РУМ-20 с использованием пленки RETINA. Интенсивность рентгеновского потока — 40–45 кВ, время экспозиции — 0,1–0,2 с, расстояние между пленкой и трубкой — 1 м [16]. Полученные рентгенограммы сканировали с разрешением 1600 dpi и переносили для измерений в программу AutoCAD 2007. Каждое измерение проводили трижды с определением среднего значения для дальнейшего его использования. Для определения истинных значений линейных по-

казателей применяли вычисленный ранее масштабный коэффициент 0,79.

На рентгенограммах измеряли линейные (S–B, S–N, S–Or, S–Pr, S–L, S–Ba, Or–Pr, Pr–N, S–Fca, Ba–V, G–Op, B–Ba) и угловые размеры (N–S–L, N–S–Ba, N–S–B, N–S–Pr, N–Pr–S, S–Ba–O, S–N–Pr) между следующими точками [7, 10]: базион (Ba), брегма (B), вертекс (V), глабелла (G), ламбда (L), назион (N), опистион (O), опистокранион (Op), орбитальная точка (Or), простион (Pr), селла (S), точка передней черепной ямки (Fca), рисунок.

Статистические показатели: среднее значение (M, см или °), стандартное квадратичное отклонение (sd), ошибку среднего (m), коэффициент вариации (C, %) — определяли с ис-



Краниометрические точки

пользованием программы Statistica 6.0. Достоверность различий между группами устанавливали с использованием параметрического критерия Стьюдента [17].

По степени коэффициента вариации показатели разделили на следующие группы [10]: с невысокой (менее 10,0 %); средней (10,1–15,0 %) и высокой вариабельностью (более 15,1 %).

Результаты. Все черепа принадлежали взрослым: 12 — мужские, 14 — женские.

Результаты измерений линейных показателей черепов представлены в табл. 1. Все измеренные показатели у мужчин немного выше, чем у женщин.

Результаты измерений угловых показателей черепов представлены в табл. 2. Большинство измеренных показателей у мужчин немного ниже, чем у женщин.

Нами создана классификация линейных и угловых показателей черепов условно здоровых лиц мужского и женского пола по диапазону колебаний их коэффициента вариации. Наименьшей вариабельностью как у мужчин, так и у женщин обладали все показатели, кроме Pr–Or, у которого установлена вариабельность средней степени у лиц женского пола. Следует отметить, что большинство показателей у мужчин менее вариабельны, чем у женщин, за исключением показателей S–N, S–L, S–Or, N–S–L, N–S–Pr, S–Ba–O, которые менее вариабельны у женщин.

Обсуждение результатов. Нами найдены данные средних величин продольного (G–Op) и высотного (B–Ba) диаметров черепов евро-

Таблица 1. Половые особенности линейных показателей черепов взрослого населения «пещерного города» Тепе-Кермен (XIII–XIV вв. н. э.)

Краниометрические показатели	Мужчины				Женщины			
	M	sd	m (M)	C, %	M	sd	m (M)	C, %
S–N	6,1	0,4	0,1	6,8	5,7	0,3	0,1	5,2
S–Fca	5,8	0,4	0,1	6,0	5,6	0,3	0,1	6,1
S–B*	9,0	0,5	0,1	5,6	8,8	0,4	0,1	5,0
Ba–V*	12,4	0,4	0,1	3,6	12,1	0,5	0,1	4,2
S–L*	10,5	0,5	0,2	5,2	10,2	0,4	0,1	3,9
S–Ba*	4,2	0,3	0,1	7,0	4,1	0,3	0,1	8,0
S–Pr	8,1	0,3	0,1	3,5	7,5	0,6	0,2	7,5
S–Or	5,3	0,4	0,1	7,7	5,0	0,3	0,1	5,8
Pr–N	6,0	0,4	0,1	5,9	5,6	0,5	0,1	8,8
Pr–Or	3,8	0,3	0,1	7,4	3,4	0,4	0,1	12,7
G–Op	16,9	0,5	0,2	3,2	15,9	0,6	0,2	3,9
Ba–B*	12,3	0,4	0,1	3,6	12,0	0,5	0,1	4,3

* Различия между группами статистически недостоверны в доверительном интервале $p < 0,05$. Здесь и в табл. 2.

Таблиця 2. Половые особенности угловых показателей черепов взрослого населения «пещерного города» Тепе-Кермен (XIII–XIV вв. н. э.)

Краниометрические показатели	Мужчины				Женщины			
	М	sd	m (M)	C, %	М	sd	m (M)	C, %
N–S–Ba	140,3	5,7	1,6	4,1	138,6	5,9	1,6	4,3
N–S–L	150,6	5,4	1,6	3,6	151,7	4,6	1,2	3,1
N–S–B	86,0	3,7	1,1	4,3	86,5	4,0	1,1	4,6
N–S–Pr	47,5	3,4	1,0	7,2	47,8	2,7	0,7	5,6
N–Pr–S	48,2	3,8	1,1	7,8	49,2	4,9	1,3	10,0
S–N–Pr	84,3	2,9	0,8	3,4	82,9	4,8	1,3	5,8
S–Ba–O	141,8	4,9	1,4	3,4	141,0	4,6	1,3	3,3

пеоидной расы. Полученная нами величина продольного диаметра немного ниже указанной [7] и составляет $(16,9 \pm 0,2)$ и $(15,9 \pm 0,2)$ см у мужчин и женщин соответственно, но в пределах амплитуды колебаний данного признака. Величина высотного диаметра также немного ниже указанной [7], но в пределах амплитуды колебаний данного признака и составляет $(12,3 \pm 0,1)$ и $(12,0 \pm 0,1)$ см у мужчин и женщин соответственно. Оба показателя приближаются к нижней границе амплитуды колебаний указанных величин. Значения угла N–S–Ba $(140,3 \pm 1,6)^\circ$ — в мужских черепах и $(138,6 \pm 1,6)^\circ$ — в женских] больше такового в черепе современного человека (135°) [18] и меньше — в черепе первобытного — $(167 \pm 4)^\circ$ [11]. По другим показателям сведений в доступной литературе найти не удалось.

Нами ранее исследованы черепа населения, проживавшего на территории Нижнего Дона во II–IV вв. н. э., и черепа из Верхнего Салтовского могильника (VII–IX вв. н. э.). Большинство линейных показателей как у мужчин, так и у женщин были больше, чем у населения Нижнего Дона, за исключением S–B, S–L, которые были меньше или равны в черепах обоего пола и S–Ba, Or–Pr, Pr–N, G–Op, которые были у женщин меньше, чем в женских черепах из Нижнего Дона. Такие угловые показатели, как N–S–Pr и S–Ba–O, были больше у населения Нижнего Дона в черепах обоего пола, а показатели N–S–L и N–S–Ba — в черепах женского пола. Все линейные показатели, за исключением S–Ba, и большинство угловых показателей, кроме N–S–Pr, N–Pr–S и N–S–L, были больше в черепах Верхнего Салтовского могильника.

Все исследуемые показатели имели невысокую вариабельность, за исключением показателей Pr–Or и N–Pr–S, которые у женщин имели среднюю степень вариабельности.

Список литературы

1. Назарова Т.О. Населения Херсонеса в I–XIV ст. за антропологическими данными: Автореф. дис. ... канд. истор. наук. К., 2001. 20 с.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о том, что черепа из Тепе-Кермена относятся к европеоидной расе.

2. Средние размеры черепов из Тепе-Кермена немного больше размеров черепов из Нижнего Дона, за исключением показателей S–B, S–L, N–S–Pr и S–Ba–O для черепов обоего пола и S–Ba, Or–Pr, Pr–N, G–Op, N–S–L и N–S–Ba для черепов женского пола.

3. Средние размеры черепов из Тепе-Кермена немного меньше размеров черепов из Верхнего Салтовского могильника, за исключением показателей S–Ba, N–S–Pr, N–Pr–S и N–S–L.

4. Большинство полученных линейных и все угловые показатели относительно нормальных черепов не имеют достоверных различий (при $p < 0,05$) в зависимости от пола, кроме показателей S–B, Ba–V, S–L, S–Ba и Ba–B.

5. Все изученные угловые и линейные показатели имели невысокую степень коэффициента вариации, за исключением показателя Pr–Or, который имел среднюю степень коэффициента вариации в черепах женского пола.

6. В сравнительных краниометрических исследованиях целесообразно за опорные использовать следующие показатели с невысокой вариабельностью, одинаковые для черепов обоего пола: S–N, S–Fca, S–B, Ba–V, S–L, S–Pr, Pr–N, Pr–Or, G–Op, Ba–B, N–S–Ba, N–S–L, N–S–B, N–S–Pr, N–Pr–S, N–Pr–S, S–Ba–O.

Перспективы дальнейшего исследования

Полученные результаты показывают целесообразность дальнейших антропологических исследований черепов условно здоровых лиц с других захоронений, а также черепов лиц разных захоронений с различными нарушениями структуры черепа.

2. *Беневоленская Ю.Д.* Антропологические материалы из средневековых могильников юго-западного Крыма. Материалы и исследования по археологии СССР 1970; 168: 25–41.
3. *Дебец Г.Ф.* Антропологический состав населения средневековых городов Крыма. Сб. Музея антропологии и этнографии. М., 1949; XII: 32–40.
4. *Зиневич Г.П.* Антропологические материалы из средневековых могильников юго-западного Крыма. К., 1973. 262 с.
5. *Соколова К.Ф.* Антропологические материалы из раннесредневековых могильников Крыма. Сб. по истории и археологии Крыма 1957; 2: 34–41.
6. *Батиева Е.Ф.* Антропология населения Нижнего Подонья в хазарское время. Донская археология 2002; 3–4 (16–17): 71–101.
7. *Сперанский В.С.* Основы медицинской краниологии. М.: Медицина, 1988. 288 с.
8. *Шершнева Л.П.* Основы прикладной антропологии и биомеханики: Учебное пособие для вузов. М.: Форум; ИНФРА-М, 2004. 144 с.
9. *Рабухина Н.А., Аржанцев А.П.* Рентгенодиагностика в стоматологии. М.: Мед. информ. агентство, 2003. 451 с.
10. *Федорищева В.А., Арнольд В., Наумова Э.А., Яблучанский Н.И.* Половые особенности угловых показателей черепа условно здоровых лиц, проживавших на территории Нижнего Дона во II–IV веках н. э. Таврич. мед.-биол. вестн. 2006; 9, 3, 2: 129–133.
11. *Arnold W.H., Protsch von Zieten, Schmidt E.* Measurements of postnatal growth of the skull of Pan troglodytes verus using lateral cephalograms. Anthropol. Anz. 2003; 6: 19–32.
12. *Bosner St.* Die Wirkung der Gaumennahterweiterung auf die Nasenatmung im Verlauf der aktiven Dehnung bei Patienten mit transversaler Enge im Oberkiefer eine rhinomanometrische — rontgenologische Studie. Dissertation. Leipzig, 2006. 87 p.
13. *Henriksson K.M., Kelly B.D., Lane A. et al.* A morphometric magnetic resonance method for measuring cranial, facial and brain characteristics for application to schizophrenia: P. 1. Psychiatry research 2006; 30, 147 (2–3): 173–186.
14. *Turner P.J., Weerakone S.* An evaluation of the reproducibility of landmark identification using scanned cephalometric images. J. Orthodontics 2001; 28: 221–229.
15. *Moldez M.A., Sato K., Sugawara J., Mitani H.* Linear and angular filipino cephalometric norms according to age and sex. The Angle Orthodontist 2006; 76 (5): 800–805.
16. Рентгенологическое исследование скелета (методические указания для субординаторов, ординаторов, курсантов цикла специализации, интернов, рентгенолаборантов). Ч. 1. Голова. Пермь: Перм. гос. мед. ун-т, 1982: 7–9.
17. *Петри А., Сэбин К.* Наглядная статистика в медицине; Пер. с англ. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-мед, 2003. 144 с.
18. *Сапин М.Р., Билич Г.Л.* Анатомия человека. М.: ГЭОТАР-мед, 2001; 1. 600 с.

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІНІЙНИХ ТА КУТОВИХ ПОКАЗНИКІВ ЧЕРЕПІВ НАСЕЛЕННЯ «ПЕЧЕРНОГО МІСТА» ТЕПЕ-КЕРМЕН (XIII–XIV СТ. Н. Е.)

В.О. Федорищева, М.І. Яблучанський

Досліджено сукупність лінійних та кутових показників лицьового і мозкового відділів 26 відносно нормальних черепів дорослих осіб чоловічої і жіночої (14) статі населення «печерного міста» Тепе-Кермен з урахуванням статевих особливостей. Вимірювали лінійні (S–B, S–N, S–Or, S–Pr, S–L, S–Ba, Or–Pr, Pr–N, S–Fca, Ba–V, G–Op, B–Ba) та кутові розміри (N–S–L, N–S–Ba, N–S–B, N–S–Pr, N–Pr–S, S–Ba–O, S–N–Pr) на рентгенограмах між точками Ba, B, V, G, L, N, O, Op, Or, Pr, S, Fca. Встановлено, що більшість вивчених краниометричних показників не мають достовірних відмінностей залежно від статі, окрім показників S–B, Ba–V, S–L, S–Ba і Ba–B. Однаковими для групи з невисокою варіабельністю в черепах чоловічої і жіночої статі є всі показники, крім Pr–Or. Дійшли висновку, що в антропологічних дослідженнях при краниометрії за опорні доцільно використовувати показники з невисокою варіабельністю, однакові для черепів обох статей.

Ключові слова: краниометрія, статі, лінійні вимірювання, кутові вимірювання, Тепе-Кермен.

SEXUAL FEATURES OF LINEAR AND ANGULAR INDEXES OF HUMAN SKULLS OF POPULATION OF «SPELAEAN CITY» TEPE-KEREMEN (XIII–XIV CENTURIES A. D.)

V.O. Fedoryshcheva, M.I. Yabluchansky

The variability of cranial linear and angular marks in the neuro- and viscerocranium of 26 normal skulls of male and female adult individuals from «spelaeon city» Tepe-Kermen was investigated. Linear (S–B, S–N, S–Or, S–Pr, S–L, S–Ba, Or–Pr, Pr–N, S–Fca, Ba–V, G–Op, B–Ba) and angular marks (N–S–L, N–S–Ba, N–S–B, N–S–Pr, N–Pr–S, S–Ba–O, S–N–Pr) on X-ray films were measured between the points Ba, B, V, G, L, N, O, Op, Or, Pr, S, Fca. It was determined, that the most studied craniometric indexes had not reliable distinctions depending on a sex, except for the indexes of S–B, Ba–V, S–L, S–Ba and Ba–B. Similar for a group with low variation were all indexes, except of Pr–Or. Conclusion is drawn, that in anthropological researches at craniometry expediently for supporting to use marks with low variation similar for skulls of males and females.

Key words: craniometry, sex, linear measurements, angular measurements, Tepe-Kermen.

Поступила 02.11.07

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ П-373-2-20, П-5003 АЦ И П-294-2-35 НА РЕАЛИЗАЦИЮ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ В УСЛОВИЯХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ОПЫТА

*В.И. Жуков, В.А. Телегин, О.В. Зайцева, О.П. Мещерякова,
А.С. Моисеенко, С.В. Перепадя, О.И. Антюфеева*

Харьковский национальный медицинский университет

В подостром токсикологическом эксперименте на крысах популяции Вистар изучали влияние простых полиэфиров П-373-2-20, П-5003 АЦ и П-294-2-35 на биогенные моноамины и их предшественники, систему ГАМК–глутамат, параметры рецепторного связывания и внутриклеточный медиаторный циклазный каскад. Выявлено, что полиэфиры нарушают структурно-функциональное состояние интегративных систем: нейромедиаторы → рецепторное звено → циклазный медиаторный каскад → синтез и фосфорилирование белков, что лежит в основе формирования нарушений со стороны различных органов, систем и функций целостного организма.

Ключевые слова: токсикология, простые полиэфиры, нейромедиаторные эффекты, циклазный каскад.

В основе формирования многих патологических состояний и болезней лежит нарушение метаболических процессов как результат срыва адаптационных реакций, направленных на обеспечение гомеостаза. Большая роль в поддержании постоянства внутренней среды организма принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и сопряженной с ней симпатoadреномедулярной системе, которые участвуют в обеспечении защитно-приспособительных реакций в условиях действия неблагоприятных факторов. Нейрогормональное воздействие реализуется через рецепторное звено и вторичные медиаторные системы: аденлатциклаза → циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) → цАМФ-зависимая протеинкиназа → синтез и фосфорилирование белка, а также гуанилатциклаза → циклический 3',5'-гуанозинмонофосфат (цГМФ) → цГМФ-зависимая протеинкиназа → фосфорилирование и синтез белка, которые, изменяя внутриклеточный метаболизм, принимают участие в формировании и обеспечении гомеостатической функции организма [1–3].

Нарастающие объемы производства химической продукции и промышленных сточных вод, в том числе предприятий по выпуску полиэфиров, создают реальную угрозу здоровью и условиям водопользования населения. Несмотря на большое количество исследований, посвященных простым полиэфирам, глубокие механизмы их биологического действия остаются недостаточно изученными. В связи с этим актуальным явилось исследование влия-

ния трех новых марок простых полиэфиров на интегративные системы контроля внутриклеточного метаболизма в условиях подострого токсикологического эксперимента.

Материал и методы. Изучаемые простые полиэфиры П-373-2-20, П-5003 АЦ и П-294-2-35 широко используются в различных отраслях промышленности для получения пластмасс, пенопластов, пенополиуретанов, искусственной кожи, эмалей, лаков, эпоксидных смол, клеев, тормозных, гидравлических и охлаждающих жидкостей. По физико-химическим свойствам они относятся к вязким жидкостям, хорошо растворимым в воде и органических растворителях. По токсичности являются малотоксичными и слабокумулятивными соединениями, не обладающими кожно-раздражающими свойствами. Программа исследований предусматривала изучение влияния данных простых полиэфиров на содержание биогенных моноаминов и их предшественников, состояние системы ГАМК–глутамат, параметры рецепторного связывания и внутриклеточный медиаторный циклазный каскад при пероральном поступлении их в организм крыс популяции Вистар в 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ₅₀ на протяжении 45 сут наблюдения. В клинической картине острого отравления преобладали симптомы нарушения дыхания, деятельности ЦНС и кровообращения.

Уровни биогенных моноаминов (адреналина, норадреналина, серотонина) и их предшественников (ДОФА, дофамина, триптофана) в печени и головном мозге определяли по мето-

ду Y. Endo, Y. Ogura [4] на спектрофлуориметре «Хитачи» МПР-4 после колоночной хроматографии. Для связывания моноаминов и их предшественников была использована карбоксиметилцеллюлоза фирмы «Reanal» (емкость 0,3–0,6 мэкв/г). Исследуемые субстраты окисляли по G. Slabo с соавт. [5]. Количественное содержание оценивали по калибровочным кривым. Концентрацию гамма-аминомасляной кислоты изучали по E. Corman, C. Vomes, G. Trolin [6], глутаминовой — по H.U. Bergmeier, E. Bernt [7]. Содержание нейромедиаторных аминокислот: глицина, таурина, аспартата, глутамата — в плазме крови определяли хроматографическим методом на автоматическом анализаторе аминокислот Т-339 (Чехословакия) по прилагаемой инструкции и сравнивали со стандартными растворами аминокислот по калибровочным графикам.

Содержание циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ) в мембранах синапсом головного мозга и микросомах гепатоцитов печени определяли радиоиммунным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Amersham» (Великобритания) [1–3]. Активность аденилат- и гуанилатциклазы в головном мозге и печени оценивали по накоплению продуктов ферментативной реакции: цАМФ, цГМФ — и выражали соответственно в нмоль цАМФ/мг белка-мин и нмоль цГМФ/мг белка-мин. Содержание белка определяли по Лоури [8].

Активность фосфодиэстеразы определяли по количеству неорганического фосфата, который образуется в реакции гидролиза цАМФ. Поглощение ионов Ca^{2+} мембранами клеток печени и головного мозга исследовали радиоизотопным методом [3, 9]. Среди множества химических соединений имеются такие, которые обладают свойствами конкурентного связывания с гормонами, нейромедиаторами, нарушая тем самым функцию рецепторного аппарата. Это явилось основанием для включе-

ния в программу исследований изучения состояния параметров рецепторного связывания меченных агонистов и антагонистов α_1 -, α_2 -, β -адренорецепторов, C_1 - и C_2 -серотониновых, D_2 -дофаминовых и глюкокортикоидных рецепторов в различных органах и тканях с использованием радиоизотопного метода [3, 8, 9]. Величину специфического радиолигандного связывания оценивали по разнице между общим и неспецифическим связыванием. Полученные результаты анализировали в координатах Скэтчарда. Кинетические характеристики выражали в величинах Kg (равновесная константа диссоциации) и β_{max} (количество мест связывания). Статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований установлено, что действие всех полиэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ приводило к снижению содержания дофамина, норадреналина и адреналина в головном мозге, не изменяя концентрации их предшественника ДОФА (табл. 1).

В печени отмечалось как снижение уровней биогенных моноаминов, так и существенное уменьшение концентрации их предшественника ДОФА. Содержание серотонина повышалось в головном мозге и печени, тогда как его предшественника триптофана — не изменялось в головном мозге и снижалось в печени (табл. 2).

Большая роль в поддержании гомеостаза принадлежит нейротрансмиттерам — цАМФ и цГМФ. Известна тесная связь между содержанием нейромедиаторов и циклическими нуклеотидами. В связи с этим представляло интерес изучение содержания «вторичных мессенджеров» в органах и тканях под воздействием ксенобиотиков. Любой гормон, нейромедиатор, токсины, метаболиты, воздействуя на клетку через систему циклических нуклеотидов, участвуют в обеспечении процессов

Таблица 1. Влияние полиэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ на содержание биогенных моноаминов и их предшественников в подостром опыте, ($M \pm m$) мкг/г ткани

Показатель	Орган	Контроль	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-294-2-35
ДОФА	Головной мозг	2,02±0,12	2,10±0,14	1,97±0,10	2,15±0,20
	Печень	4,01±0,25	2,37±0,18*	2,40±0,14*	3,10±0,23*
Дофамин	Головной мозг	3,45±0,24	2,45±0,26*	2,40±0,18*	2,20±0,30*
	Печень	1,76±0,16	1,24±0,13*	1,32±0,16*	1,21±1,20*
Норадреналин	Головной мозг	0,97±0,05	0,65±0,04*	0,71±0,06*	0,62±0,08*
	Печень	0,88±0,09	0,53±0,06*	0,62±0,04*	0,48±0,03*
Адреналин	Головной мозг	0,230±0,002	0,110±0,003*	0,120±0,006*	0,140±0,003*
	Печень	0,180±0,015	0,090±0,012*	0,0700±0,0016*	0,0800±0,0013*

* $p < 0,05$, достоверно при сравнении с контролем. Здесь и в табл. 2–6.

Таблиця 2. Влияние простых полиэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ на содержание серотонина и триптофана в подостром опыте, ($M \pm m$) мкг/г ткани

Показатель	Орган	Контроль	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-294-2-35
Триптофан	Головной мозг	5,80±0,36	5,40±0,28	5,7±0,3	5,65±0,40
	Печень	13,80±0,96	7,20±0,67*	8,34±0,59*	9,15±0,48
Серотонин	Головной мозг	2,64±0,27	4,72±0,23*	5,10±0,33*	5,45±0,38*
	Печень	3,20±0,43	6,43±0,38*	7,20±0,44*	8,35±0,57*

адаптации и гомеостаза. Внутриклеточные медиаторы оперативно реагируют на повышение требований, заключающихся в необходимости более интенсивного функционирования органов, систем или всего организма. Циклические нуклеотиды выступают в качестве звена мобилизации внутренних ресурсов — звена перестройки метаболизма на новый более высокий уровень функционирования. Повышение уровня цАМФ — наиболее ранний признак стресс-реакции клетки. Следовательно, чрезмерная активизация системы циклических нуклеотидов нередко ведет к развитию патологических процессов.

Влияние веществ на циклические нуклеотиды характеризовалось динамическими изменениями активности сопряженных систем: аденилатциклаза — цАМФ, гуанилатциклаза — цГМФ в различных органах и тканях. Исследуемые соединения снижали в головном мозге и печени активность аденилатциклазы, цАМФ и повышали активность гуанилатциклазы и цГМФ. Фосфодиэстеразная активность увеличивалась на фоне роста интенсивности поглощения ионов $^{45}\text{Ca}^{2+}$ мембранными фракциями клеток печени и головного мозга (табл. 3).

Известна тесная связь между состоянием адренергической и ГАМК-ергической нейромедиаторных систем. В условиях субтоксического воздействия ксенобиотиков значительный интерес представляют исследования механизмов, обеспечивающих уравнивание организма со средой и адаптацию. К ним, в частности, относится система ГАМК–глутамат. С ГАМК-ергической системой связывают эффекты торможения, с глутаматом — возбуждения. Доказано взаимовлияние нейромедиаторов друг на друга, наличие многих точек соприкосновения ГАМК-, серотонин-, норадреналин-, адреналин-, дофаминергической систем. В исследованиях глутаминовой и гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге и печени под влиянием простых полиэфиров выявлена активация системы глутамат–ГАМК, причем для печени было характерным увеличение в большей мере как уровня ГАМК, так и уровня глутамата у всех животных. В головном мозге наблюдалось снижение содержания глутамата и повышение — ГАМК (табл. 4). Соот-

ношение уровня глутамата и ГАМК в головном мозге составляло 1:8 в контроле и 1:124 в опытных группах, что указывает на преобладание процессов торможения над возбуждением в условиях подострой токсификации экспериментальных животных.

Следует отметить, что концентрации как тормозных нейромедиаторных аминокислот (глицина, таурина), так и возбудимых (аспартата, глутамата) в плазме крови под воздействием исследуемых простых полиэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ снижались, что, возможно, связано с усилением восстановительных синтезов, направленных на обеспечение гомеостаза в условиях адаптации при подострой токсификации организма (табл. 5).

Полученные данные свидетельствуют о том, что под воздействием простых полиэфиров в организме животных опытных групп происходит глубокая перестройка азотистого обмена, проявляющаяся количественными и качественными сдвигами пула свободных плазменных аминокислот.

Результаты анализа параметров рецепторного связывания показали, что ксенобиотики снижали сродство α - и β -адренорецепторов к лигандам как в печени, так и в головном мозге относительно контроля (табл. 6).

Как видим, исследуемые полиэфиры, воздействуя на α_2 -адренорецепторы продолговатого мозга, снижали равновесную константу диссоциации и повышали количество мест рецепторного связывания, что указывает на увеличение их сродства к данному типу рецепторов. Кроме того, наблюдалось повышение сродства D_2 -дофаминовых рецепторов к лиганду и снижение мест рецепторного связывания. Сходная динамика параметров рецепторного связывания отмечалась и для C_1 -, C_2 -серотониновых рецепторов в коре головного мозга. Количество глюкокортикоидных рецепторов в структурах головного мозга (коре, стволе, мозжечке) и печени существенно увеличивалось под влиянием исследуемых простых полиэфиров.

Таким образом, под воздействием ксенобиотиков П-373-2-20, П-5003 АЦ, П-294-2-35 в 1/100 ДЛ₅₀ происходит глубокая перестройка систем регуляции внутриклеточного мета-

Таблица 3. Влияние полиэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ на состояние внутриклеточного медиаторного циклазного каскада в подостром опыте (M±t)

Показатель, орган		Контроль	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-294-2-35
Аденилатциклаза, головной мозг					
	нмоль цАМФ/мг белка·мин	8,60±0,32	2,80±0,17*	3,10±0,22*	2,20±0,14*
	изопротеренол	1,40±0,09	0,63±0,04*	0,48±0,07*	0,56±0,05*
	NaF	1,84±0,08	0,77±0,03*	0,86±0,05*	0,73±0,06*
Аденилатциклаза, печень					
	нмоль цАМФ/мг белка·мин	2,30±0,14	1,24±0,17*	1,36±0,20*	1,32±0,15*
	изопротеренол	2,96±0,22	0,56±0,09*	0,72±0,06*	0,64±0,07*
	NaF	4,20±0,18	2,30±0,12*	2,50±0,26*	1,80±0,13*
Поглощение ⁴⁵ Са ²⁺ мембранами клеток головного мозга, имп/мг белка·мин	базальное	9425,3±48,6	12407,8±63,4*	13826,5±54,2*	14767,3±75,6*
	К ⁺ -стимулированное	16203,5±83,4	21769,3±112,4*	22706,4±131,7*	20890,8±123,6*
Поглощение ⁴⁵ Са ²⁺ мембранами гепатоцитов, имп/мг белка·мин	базальное	5861,3±47,6	8169,4±56,3*	8472,7±65,6*	8756,3±73,8*
	К ⁺ -стимулированное	7254,2±45,8	10406,7±62,8*	11354,7±58,6*	10853,5±60,7*
Аденилатциклаза (нмоль цАМФ/мг белка·мин), кора головного мозга		108,42±4,30	62,90±3,17*	75,80±4,25*	66,3±5,3*
цАМФ (фмоль/мг ткани), кора головного мозга		470,58±12,60	232,70±10,43*	240,60±11,84*	230,5±8,8*
Гуанилатциклаза (нмоль цГМФ/мг белка·мин), кора головного мозга		0,86±0,07	1,78±0,12*	2,14±0,17*	2,36±0,22*
цГМФ (фмоль/мг ткани), кора головного мозга		52,30±1,56	87,35±5,67*	91,42±7,83*	76,70±5,84*
Фосфодиэстераза (фмоль/мг белка·мин), кора головного мозга		4,40±0,35	8,70±0,64*	9,20±0,73*	8,90±0,58*
Гуанилатциклаза (нмоль цГМФ/мг белка·мин), печень		5,60±0,14	10,20±0,58*	9,70±0,36	10,50±0,43*
Гуанилатциклаза (нмоль цГМФ/мг белка·мин), головной мозг		3,40±0,12	7,60±0,25*	8,10±0,20*	6,80±0,23*

Таблица 4. Влияние простых полиэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ на состояние глутамат-ГАМК-ергической системы, (M±t) нмоль/г ткани

Показатель	Орган	Контроль	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-294-2-35
Глутамат	Головной мозг	2,60±0,15	1,30±0,08*	1,42±0,07*	1,58±0,14*
	Печень	0,94±0,07	1,43±0,11*	1,56±0,14*	1,48±0,12*
ГАМК	Головной мозг	25,60±2,70	178,40±5,20*	167,20±4,75*	183,60±5,60*
	Печень	32,40±2,35	97,31±4,70*	89,62±3,20*	95,40±3,50*

близма, важная роль в которой принадлежит нейромедиаторной системе, рецепторному аппарату и «вторичным мессенджерам», которые при кооперативном взаимодействии обес-

печивают гомеостаз. В условиях подострого опыта происходит нарушение структурно-функционального состояния интегративных систем: нейромедиаторы → рецепторное зве-

Таблиця 5. Влияние простых полиэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ на содержание аминокислот в плазме крови в подостром опыте, нмоль/мл

Показатель	Контроль	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-294-2-35
Таурин	21,35±1,44	15,60±1,20*	14,80±0,90*	15,20±1,10*
Глицин	48,93±2,35	34,70±2,50*	37,60±1,85*	32,40±2,20*
Аспарат	3,68±0,27	2,15±0,16*	2,05±0,20*	2,27±0,18*
Глутамат	14,20±1,36	8,40±0,68*	9,20±0,87*	8,20±0,56*

Таблиця 6. Влияние простых полиэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ на параметры рецепторного связывания в подостром опыте

Показатель, орган		Контроль	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-294-2-35
α ₁ -адренорецепторы, кора головного мозга	Kg, нмоль	2,80±0,06	41,3±0,8*	47,5±2,4*	39,6±2,2*
	β _{max} , фмоль/мг белка	0,63±0,03	1,20±0,04*	1,50±0,06*	1,10±0,02*
β-адренорецепторы, кора головного мозга	Kg, нмоль	1,60±0,08	25,4±1,3*	27,8±1,7*	23,5±1,4*
	β _{max} , фмоль/мг белка	0,200±0,015	1,40±0,15	1,6±0,2*	1,30±0,18*
α ₁ -адренорецепторы, печень	Kg, нмоль	6,90±0,17	69,4±2,5*	71,6±5,4*	65,7±2,7*
	β _{max} , фмоль/мг белка	0,56±0,04	1,10±0,02*	1,50±0,06*	0,88±0,03*
β-адренорецепторы, печень	Kg, нмоль	4,10±0,15	37,8±1,2*	41,8±1,6*	50,3±1,4*
	β _{max} , фмоль/мг белка	0,200±0,008	0,62±0,03*	0,69±0,04*	0,73±0,08*
α ₂ -адренорецепторы, продолговатый мозг	Kg, нмоль	6,20±0,17	3,50±0,04*	3,20±0,09*	3,700±0,008*
	β _{max} , фмоль/мг белка	0,050±0,002	0,300±0,015*	0,270±0,012*	0,360±0,002*
α ₂ -дофаминовые рецепторы, кора головного мозга	Kg, нмоль	0,370±0,015	0,210±0,003*	0,2400±0,004*	0,200±0,002*
	β _{max} , фмоль/мг белка	80,7±2,2	54,2±1,7*	58,3±2,1*	52,67±1,50*
С ₁ -серотониновые рецепторы, кора головного мозга	Kg, нмоль	1,80±0,05	1,40±0,05*	1,20±0,03*	1,30±0,06*
	β _{max} , фмоль/мг белка	280,4±5,7	230,9±4,6*	210,5±6,2*	224,8±3,7*
С ₂ -серотониновые рецепторы, кора головного мозга	Kg, нмоль	0,400±0,012	0,100±0,008*	0,130±0,005*	0,200±0,004*
	β _{max} , фмоль/мг белка	30,6±1,3	19,6±0,8*	21,7±1,3*	24,5±0,9*
Глюкокортикоидные рецепторы 2-го типа, фмоль/мг белка					
печень		460,2±9,7	780,4±7,5*	795,3±21,6*	772,4±15,3*
мозжечок		498,5±16,4	950,8±14,3*	997,6±20,5*	1305,3±26,7*
ствол		910,3±12,5	1804,4±31,6*	1725,3±29,5*	1820,6±35,8*
кора головного мозга		570,2±23,6	825,7±14,3*	928,3±26,4*	1020,3±22,5*

но → циклазный медиаторный каскад → синтез и фосфорилирование белков, которые лежат в основе формирования нарушений со стороны различных органов, систем и функций целостного организма. Комплексная оценка метаболических звеньев реализации нейромеди-

аторных эффектов через циклазный каскад и систему «вторичных мессенджеров» позволяет составить прогноз возможных патологических изменений в условиях токсификации организма при длительном поступлении ксенобиотиков.

Список литературы

1. Григорова И.А., Григоров Б.И., Погорелов В.Н. и др. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза. Харьков: Оригинал, 1997. 254 с.

2. Робу А.И. Стресс и гипоталамические гормоны. Кишинев: Штиинца, 1989. 220 с.
3. Шалляпина В.Г. Физиология гормональной рецепции. Л.: Наука, 1986. 230 с.
4. Endo Y., Ogura Y. Rapid and simple determination of histamine and polyamines. Japan J. Pharmacol. 1975; 25: 610–612.
5. Slabo G., Kovacs G.L., Telegdy G. A modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenalin and serotonin in the same brain region. Acta Physiol. 1983; 61, 1–2: 51–57.
6. Cormana E., Vomes C., Trolin V. Purification of GABA on small columns of Dowex 50 W: Combination with a method for separation of biogenic amines. Acta Pharm. Toxic. 1980; 46: 235–240.
7. Bernt E., Bergmeyer H.U. Methodes der enzymatischen analyse. Berlin, 1970; 3: 1659–1665.
8. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Сокол К.М. и др. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза. Белгород: Белвитамины, 2001. 523 с.
9. Жуков В.И., Попова Л.Д., Кратенко Р.И. и др. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных объектов. Харьков: Торнадо, 2000. 437 с.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ П-373-2-20, П-5003 АЦ І П-294-2-35 НА РЕАЛІЗАЦІЮ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ ЕФЕКТІВ ЗА УМОВ ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

В.І. Жуков, В.О. Телегін, О.В. Зайцева, О.П. Мещерякова, А.С. Моїсєнко, С.В. Перепадя, О.І. Антюфєєва

У підгострому токсикологічному експерименті на щурах популяції Вістар вивчали вплив простих поліефірів П-373-2-20, П-5003 АЦ і П-294-2-35 на біогенні моноаміни та їх попередники, систему ГАМК–глутамат, параметри рецепторного зв'язування й внутрішньоклітинний медіаторний циклазний каскад. Виявлено, що поліефіри порушують структурно-функціональний стан інтегративних систем: нейромедіатори → рецепторна ланка → циклазний медіаторний каскад → синтез і фосфорилювання білків, що лежить в основі формування порушень з боку різних органів, систем і функцій цілісного організму.

Ключові слова: токсикологія, прості поліефіри, нейромедіаторні ефекти, циклазний каскад.

INVESTIGATION OF P-373-2-20, P-5003 ATS AND P-294-2-35 SIMPLE POLYETHERS INFLUENCE ON THE REALIZATION OF NEUROMEDIATORIC EFFECTS IN TOXICOLOGIC EXPERIMENT

V.I. Zhukov, V.A. Telegin, O.V. Zaytseva, O.P. Meshcheryakova, A.S. Moiseenko, S.V. Perepadya, O.I. Antufeeva

The P-373-2-20, P-5003 ATS and P-294-2-35 simple polyethers influence on biogenic monoamines and their predecessors, γ -AOAc/glutamat system, receptoric tying together parameters and intracellular mediatoric cyclazic cascade was investigated in subacute toxicologic experiment on Wistar rats. It was elicited, that polyethers breach structural-functional state of integrative protein systems: neuromediators → receptoric link → cyclazic mediatoric cascade → protein synthesis and phosphorilation, which are the base of the form of disturbance in various organs, systems and functions of organism.

Key words: toxicology, simple polyethers, neuromediatoric effects, cyclazic cascade.

Поступила 16.04.07

ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛИРУЕМЫХ СКОРОСТЕЙ ОХЛАЖДЕНИЯ ПРИ ТЕМПЕРАТУРАХ НИЖЕ -30°C НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

Т.М. Гурина, А.Л. Кирилук, И.П. Высеканцев

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Исследовано влияние скоростей охлаждения при температурах ниже -30°C на жизнеспособность клеток *Saccharomyces cerevisiae* после криоконсервирования с различными концентрациями криопротекторов: диметилсульфоксида, 1,2-пропандиола и глицерина. Установлено, что использование в субэвтектическом интервале температур контролируемых скоростей охлаждения может существенно повысить жизнеспособность криоконсервированных дрожжевых клеток.

Ключевые слова: криоконсервирование, криопротекторный раствор, диметилсульфоксид, 1,2-пропандиол, глицерин, *Saccharomyces cerevisiae*, эвтектическая температура.

Проблемы анабиоза и гипобиоза являются весьма актуальными для ряда направлений практической медицины. Изучение особенностей этих явлений и создание технологий перехода биологических объектов в состояние анабиоза или гипобиоза позволят решить проблему создания банков донорских клеток, тканей и органов [1]. Одним из видов анабиоза является криобиоз. Перевод биологических объектов в состояние криобиоза осуществляется с помощью технологий криоконсервирования и предусматривает их последующее хранение при температурах от $-60...-70^{\circ}\text{C}$ до температуры жидкого азота (-196°C) [2]. Технологии криоконсервирования наряду с другим видом консервирования — лиофилизацией — позволили уже решить проблему длительного хранения ряда микроорганизмов в национальных и ведомственных коллекциях и банках микроорганизмов [3]. Хранящиеся в этих коллекциях штаммы используются для создания диагностикумов, лечебно-профилактических препаратов, а также в качестве продуцентов различных биологически активных веществ [4].

Наиболее весомыми факторами, влияющими на сохранность биологических объектов в процессе криоконсервирования, являются состав защитной среды, которая включает различные криопротекторные вещества, а также режим замораживания образцов для последующего долгосрочного хранения в среде жидкого азота.

Исследования, связанные с режимами замораживания, в основном были посвящены программному замораживанию биологических объектов в диапазоне температур от положительной до $-30...-40^{\circ}\text{C}$. Это связано с

тем, что при этих температурах происходит переход основной массы замораживаемого биологического материала в кристаллическое состояние. После достижения образцами конечной температуры охлаждения их, как правило, погружали в жидкий азот.

В практической криобиологии накоплен достаточно большой экспериментальный материал по изучению различных скоростей охлаждения в диапазоне от положительных температур до температур $-30...-40^{\circ}\text{C}$, поэтому для многих биологических объектов улучшить их сохранность за счет варьирования скоростей охлаждения в этой температурной области практически невозможно. Учитывая сказанное, целью нашего исследования было изучение влияния контролируемых скоростей охлаждения в области температур ниже -30°C на сохранность биологических объектов, замораживаемых под защитой ряда криопротекторов: диметилсульфоксида (ДМСО), 1,2-пропандиола и глицерина. Ранее показано, что в области субэвтектических температур возможно протекание процесса низкотемпературного эвтектического расслоения защитного раствора, используемого для криоконсервирования [5, 6]. Известно, что для водных растворов ДМСО эвтектическая температура ($T_{\text{эвт}}$) составляет -66°C , для водных растворов глицерина — $-46,5^{\circ}\text{C}$ [7], а для водных растворов 1,2-пропандиола — -57°C [8]. Учитывая этот факт, мы выбирали для варьирования скорости охлаждения образцов температурный интервал в пределах от температуры, которая на 20°C выше температуры эвтектики соответствующего криопротекторного раствора, до температуры, которая на 20°C ниже его температуры эвтектики, т. е. [$T_{\text{эвт}} + 20^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{эвт}} - 20^{\circ}\text{C}$].

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження служили дрожжі *Saccharomyces cerevisiae* (раса 608, получена из Сп.ПО РНИИХП, Санкт-Петербург). Выбор этого объекта был обусловлен тем, что, с одной стороны, клетки *S. cerevisiae* имеют строение, сходное со строением клеток многих микроорганизмов, с другой — являясь низшими эукариотами, они имеют сходные с большинством эукариотических клеток разных видов внутриклеточные метаболические, генетические и сигнальные механизмы [2].

S. cerevisiae выращивали в течение 48 ч при +30 °С на агаризованной среде Сабуро, затем подращивали в жидкой среде Сабуро в течение 24 ч с аэрацией. После подращивания дрожжевые клетки осаждали центрифугированием и ресуспендировали в средах консервирования: водном растворе ДМСО (ХЧ), водном растворе глицерина (ХЧ) и водном растворе 1,2-пропандиола с концентрациями криопротекторного вещества 5, 10, 15 и 20 %. Жизнеспособность дрожжевых клеток определяли чашечным методом Коха [9] по количеству макроколоний, сформировавшихся на агаризованных средах. Серийные разведения клеточных суспензий проводили в 0,9 % водном растворе NaCl. В качестве контроля брали не подвергавшиеся замораживанию суспензии клеток в соответствующих средах консервирования.

Криоконсервирование *S. cerevisiae* осуществляли на программном замораживателе «Cryoson» (Германия) в полипропиленовых криопробирках фирмы «Nunc» (Германия) объемом 1,8 мл. Суспензию дрожжевых клеток объемом по 1 мл вносили в криопробирки и замораживали по трем различным режимам:

1 — от положительной температуры до -30...-40 °С образцы охлаждали со скоростью 2 °С/мин, после чего погружали в жидкий азот;

2 — от положительной температуры до -30...-40 °С образцы охлаждали со скоростью 2 °С/мин, от T_n до T_k — со скоростью 0,5...1,0 °С/мин, далее погружали в жидкий азот;

3 — от положительной температуры до -30...-40 °С образцы охлаждали со скоростью 2 °С/мин, от T_n до T_k — со скоростью 20...40 °С/мин, далее погружали в жидкий азот.

Конечное значение температуры охлаждения образцов на первом этапе, т. е. от комнатной температуры до -30...-40 °С, определялось типом криопротектора. Для ДМСО и 1,2-пропандиола она составила -40 °С, а для глицерина — -30 °С. Температуры T_n и T_k соответствовали началу и концу выбранного нами субэвтектического интервала, т. е. [$T_{эвт} + 20$ °С] и [$T_{эвт} - 20$ °С].

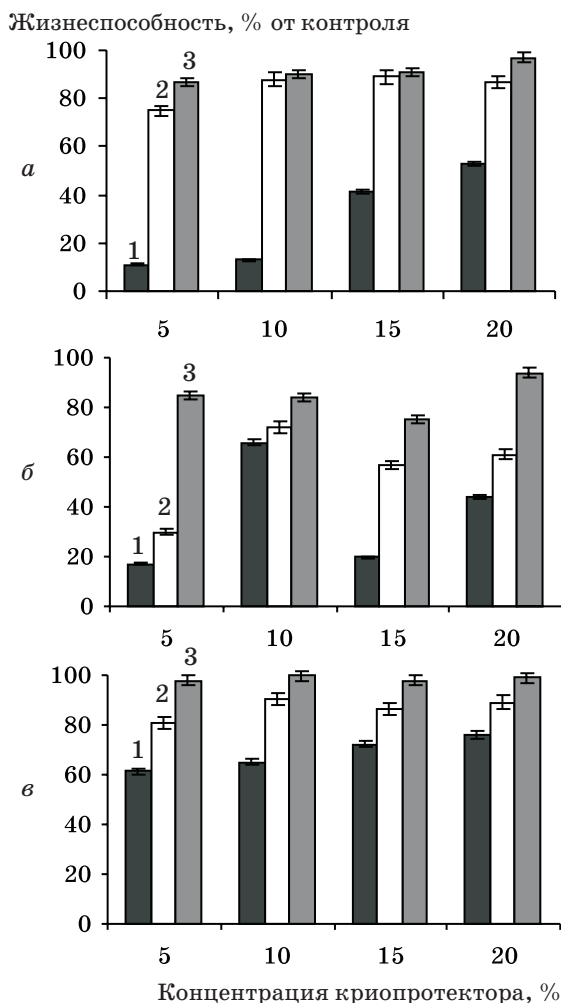
Для удобства сравнения результатов с известными литературными данными интервал температур для регулируемых скоростей ох-

лаждения скорректировали как [-40 °С; -86 °С] для водных растворов ДМСО, [-40 °С; -77 °С] для водных растворов 1,2-пропандиола и [-30 °С; -67 °С] для водных растворов глицерина. Скорость охлаждения до -30...-40 °С для всех режимов была 2 °С/мин. Такая скорость охлаждения до -30...-40 °С, согласно данным [10], обеспечивает наиболее высокую сохранность ряда микроорганизмов, в том числе и дрожжеподобных грибов.

Отогревали образцы на водяной бане при +37 °С до исчезновения твердой фазы, что контролировали визуально. Статистическую обработку полученных результатов проводили по методу Стьюдента [11]. Достоверность расчетов составляла 95 %.

Результаты и их обсуждение. Данные о жизнеспособности клеток *S. cerevisiae*, полученные в результате их криоконсервирования с водными растворами ДМСО, 1,2-пропандиола и глицерина различной концентрации по трем различным режимам, представлены на рисунке.

Режим 1 для всех видов растворов криопротекторов и выбранных значений их концентраций обеспечивал неконтролируемую скорость охлаждения в исследуемом диапазоне [T_n ; T_k], в то время как режимы 2 и 3 обеспечивали соответственно медленную и быструю контролируемые скорости охлаждения в этом диапазоне. Было установлено, что при замораживании клеток с водными растворами ДМСО по режиму 1 жизнеспособность криоконсервированных клеток *S. cerevisiae* возрастала с увеличением концентрации ДМСО в замораживаемых образцах и составляла при концентрации 5 % ДМСО (11,00±0,33) %, при концентрации 10 % ДМСО (13,40±0,17) %, при концентрации 15 % ДМСО (41,30±0,67) % и при концентрации 20 % ДМСО (52,8±0,4) % от исходного числа КОЕ/мл. Для водных растворов 1,2-пропандиола и глицерина такая тенденция не наблюдалась (рисунок, б, в, режим 1). При криоконсервировании клеток *S. cerevisiae* с водными растворами 1,2-пропандиола различной концентрации жизнеспособность в зависимости от концентрации криопротектора составила: для 5 % 1,2-пропандиола (17,20±0,14) %, для 10 % — (66,3±0,5) %, для 15 % — (20,0±0,1) %, для 20 % — (44,20±0,16) %. При использовании водных растворов глицерина различной концентрации в процессе криоконсервирования с неконтролируемой скоростью охлаждения ниже -30...-40 °С (рисунок, в, режим 1) наблюдалась наибольшая жизнеспособность клеток по сравнению с упомянутыми растворами криопротекторов и составила (61,40±0,52) % для 5 % глицерина, (65,20±0,35) % — для 10 %, (72,30±0,49) и (76,0±0,6) % — для 15 и 20 % соответственно.



Жизнеспособность дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* после замораживания с водными растворами ДМСО (а), 1,2-пропандиола (б) и глицерина (в) по трем различным режимам 1, 2 и 3. Представлены средние значения с учетом стандартных отклонений, вычисленных из 6 независимых определений

Определено, что для всех криопротекторов при использовании режима 1 жизнеспособность клеток *S. cerevisiae* была достоверно ниже, чем при использовании режимов 2 и 3 с контролируемой скоростью охлаждения ниже температур $-30...-40$ °С. Результаты экспериментов по замораживанию дрожжевых клеток с использованием режимов 2 и 3 показали, что охлаждение с регулируемыми скоростями в диапазоне температур от T_n до T_k приводит к существенному увеличению жизнеспособности этих клеток. При этом сохранность клеток с использованием медленной и быстрой скоростей охлаждения в этом температурном диапазоне для водных растворов ДМСО практически не зависела от концентрации криопротектора и не оказывала достоверного влияния на их жизнеспособность. В то же

время просматривалась устойчивая тенденция к увеличению жизнеспособности клеток *S. cerevisiae* при использовании быстрой скорости охлаждения (режим 3) в исследуемом температурном интервале относительно таковой при использовании медленной скорости охлаждения (режим 2).

Жизнеспособность клеток *S. cerevisiae* при криоконсервировании с водными растворами 1,2-пропандиола при использовании быстрой и медленной контролируемых скоростей в рассматриваемом интервале $[T_n; T_k]$ (режимы 2 и 3) была достоверно выше для быстрой скорости охлаждения вне зависимости от концентрации криопротектора. Для 5 % 1,2-пропандиола она составила $(85,00 \pm 0,46)$ % для быстрой скорости охлаждения, $(30,00 \pm 0,37)$ % — для медленной; для 10 % 1,2-пропандиола — $(84,00 \pm 0,33)$ и $(72,00 \pm 0,21)$ % соответственно, для 15 % — $(74,80 \pm 0,39)$ и $(57,20 \pm 0,23)$ %, для 20 % — $(94,2 \pm 0,1)$ и $(61,8 \pm 0,1)$ %.

Показатели жизнеспособности клеток при криоконсервировании с водными растворами глицерина в случае контролируемой скорости охлаждения в температурном интервале $[T_n; T_k]$ (рисунок, в, режимы 2 и 3) в среднем в 1,5 раза выше, чем при режиме 1. Как и для предыдущих растворов криопротекторов, жизнеспособность клеток достоверно выше при использовании быстрой скорости охлаждения в рассматриваемом температурном интервале.

Выводы

1. При криоконсервировании клеток *Saccharomyces cerevisiae* в водных растворах криопротекторов: диметилсульфоксида, 1,2-пропандиола и глицерина — скорость охлаждения при температурах ниже $-30...-40$ °С оказывает влияние на жизнеспособность данных клеток.

2. Использование в процессе криоконсервирования контролируемых скоростей охлаждения биологических объектов в субэвтектическом интервале температур применяемых растворов криопротекторов позволяет существенно повысить сохранность клеток *Saccharomyces cerevisiae*, причем использование быстрой скорости охлаждения в этом интервале дает возможность получить достоверно более высокие показатели жизнеспособности, чем использование медленной скорости охлаждения.

3. При разработке протоколов криоконсервирования биологических объектов необходимо определять субэвтектический интервал температур, характерный для используемых растворов криопротекторов, и экспериментально подбирать скорость охлаждения на этом участке для повышения показателей жизнеспособности.

Список литературы

1. Грищенко В.И. Роль криобиологии в создании биотехнологий клеточной и тканевой трансплантации. Проблемы криобиологии 2001; 3: 7–9.
2. Актуальные проблемы криобиологии; Под ред. Н.С. Пушкаря, А.М. Белоуса. К.: Наук. думка, 1981. 607 с.
3. *Simione F.P., Brown E.M.* ATCC preservation methods: freezing and freeze-drying. American Type Culture Collection: Rockville, Maryland, 1991. 170 p.
4. Криобиология и биотехнология; Под ред. А.А. Цуцаевой. К.: Наук. думка, 1987. 216 с.
5. *Гурина Т.М.* Исследование фазового состояния замороженных растворов криопротекторов, клеточных суспензий и тканей методом термопластической деформации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1993. 18 с.
6. *Kyryliuk A.L., Osetsky A.I., Gurina T.M.* Physical substantiation of three-step freeze-thawing as optimal regimen for changing temperature during cryopreservation of biological system. Abstract: Cryo-2006. Hamburg, Germany, July 24–27, 2006: 15.
7. *Гордиенко Е.А., Пушкарь Н.С.* Физические основы низкотемпературного консервирования клеточных суспензий. К.: Наук. думка, 1994. 140 с.
8. *Белоус А.М., Грищенко В.И.* Криобиология. К.: Наук. думка, 1994: 91–99.
9. *Луста К.А., Фихте Б.А.* Методы определения жизнеспособности микроорганизмов. Пуццино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1990. 186 с.
10. *Smentek P., Windisch S.* Zur Frage des Überlebens von Helestämmen unter flüssigem Stickstoff. Zbl. Bacteriol. 1982; 3, 3: 432–439.
11. *Приседський Ю.Г.* Статистична обробка результатів біологічних експериментів: Навч. посібник. Донецьк: Кассіопея, 1999. 210 с.

ВПЛИВ КОНТРОЛЬОВАНИХ ШВИДКОСТЕЙ ОХОЛОДЖЕННЯ ПРИ ТЕМПЕРАТУРАХ НИЖЧЕ –30 °C НА ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ДРІЖДЖІВ SACCHAROMYCES CEREVISIAE

Т.М. Гурина, Г.Л. Кирилюк, І.П. Висеканцев

Досліджено вплив швидкостей охолодження при температурах нижче –30 °C на життєздатність клітин *Saccharomyces cerevisiae* після кріоконсервування з різними концентраціями кріопротекторів: диметилсульфоксиду, 1,2-пропандіолу та гліцерину. Встановлено, що використання в субевтектичному інтервалі температур контрольованих швидкостей охолодження може суттєво підвищити життєздатність кріоконсервованих дріжджових клітин.

Ключові слова: кріоконсервування, кріопротекторний розчин, диметилсульфоксид, 1,2-пропандіол, гліцерин, *Saccharomyces cerevisiae*, евтектична температура.

INFLUENCE OF CONTROLLABLE COOLING RATES FOR TEMPERATURES BEYOND –30 °C ON VIABILITY OF SACCHAROMYCES CEREVISIAE YEAST DURING THEIR CRYOPRESERVATION

T.M. Gurina, A.L. Kyryliuk, I.P. Vysekantsev

The influence of cooling rates for the temperatures beyond –30 °C on viability of cells *Saccharomyces cerevisiae* yeast after cryopreservation with various concentrations of cryoprotective agents: dimethyl sulfoxide, 1,2-propanediol and glycerol is carried out. It was determined, that the use of controllable temperatures for cooling rates within subeutectic interval can essentially increase the safety of cryopreserved yeast cells.

Key words: cryopreservation, cryoprotective solution, dimethyl sulfoxide, 1,2-propanediol, glycerol, *Saccharomyces cerevisiae*, eutectic temperature.

Поступила 19.12.07

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА ЭФФЕКТИВНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

О.Н. Литвинова, Г.П. Фомина

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Проведены скрининговые исследования новых производных оксаминовых кислот и изучена аналгетическая активность этих соединений. Выявлены вещества, оказывающие умеренное обезболивающее действие. Замещенные оксаминовых кислот являются биологически активными веществами и могут быть использованы для дальнейшего углубленного изучения в целях создания на их основе лекарственных средств с аналгетическими и противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: *боль, производные оксаминовых кислот, аналгетическое действие.*

Любое повреждение или заболевание часто сопровождается болью. Среди различных фармакологических групп, применяемых для лечения заболеваний, в основе которых лежит воспаление, сопровождающееся болью, важное место занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1, 2]. Существует более 50 НПВС, которые различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития нежелательных реакций [3]. НПВС относятся к различным химическим группам и обладают частично противовоспалительными свойствами. Общий механизм действия, который обуславливает желательные, а также множество нежелательных эффектов, — это торможение синтеза простагландинов. Обезболивание осуществляется путем снижения чувствительности ноцицепторов, особенно находящихся на периферии, однако для большинства аналгетиков доказаны центрально действующие обезболивающие компоненты [2]. НПВС находят широкое применение в лечении болевых состояний, обусловленных заболеваниями опорно-двигательного аппарата, кожи, а также при головной и зубной боли [1].

В течение последних 25 лет в Национальном фармацевтическом университете (г. Харьков) проводится целенаправленный синтез биологически активных веществ в ряду производных дикарбоновых кислот [4, 5]. Производные дикарбоновых кислот обладают выраженными аналгетическими свойствами, наиболее выраженными — метиламид N-(4-антипирин)-оксаминовой кислоты (оксапирин), который по обезболивающему действию значительно превосходит амидопирин [6]. Среди производных оксаминовой кислоты выявлены соединения с высокой противовоспалительной активностью [4]. К ним относится и оксамоильный аналог мефенамовой кислоты натрия антроксамат (натриевая соль 4-нитро-

бензолсульфогидразида 2-карбоксиоксаниловой кислоты), который обладает равной с индометацином антиэкссудативной активностью и в 150 раз менее токсичен [7].

Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы подтверждает, что современные НПВС играют важную роль в регуляции воспалительного процесса, однако оказываемые ими побочные эффекты вынуждают искать новые более эффективные НПВС. Данные о роли производных малоновой, янтарной и оксаминовой кислот в метаболических процессах и регуляции жизненно важных функций организма свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных и малотоксичных веществ среди новых производных дикарбоновых кислот.

Целью нашего исследования явилось изучение аналгетической активности 17 соединений в ряду солей аренсульфонилоксаминов и 20 соединений в ряду ариламиноэтиламидов аренсульфонилоксаминовых кислот.

Материал и методы. Объектом исследования служили 37 соединений, производных оксаминовой кислоты. Структура этих производных подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Изучаемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества, без запаха, с четкой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях, растворах едких оснований, минеральных кислотах, а соли растворимы в воде.

Фармакологическую активность изучаемых веществ сравнивали с лекарственными препаратами «Анальгин» и «Вольтарен», которые отвечали требованиям действующих спецификаций.

Анальгетическую активность изучаемых веществ определяли на модели «уксусных корчей» в опытах на крысах линии Вистар массой 140–200 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75 % водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет количества корчей проводили спустя 20 мин после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 мин. Изучаемые производные оксаминовых кислот вводили в виде 3–5 % тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, который представляет собой продукт оксиэтилирования моноолеата сорбитана (ВФС-42-167-72), внутрижелудочно с помощью специального зонда за 30 мин до введения 0,75 % водного раствора уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у опытных животных относительно показателя контрольной группы служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ, которую выражали в процентах снижения количества уксусных корчей у животных опытных групп к контролю [8]. Полученные экспериментальные данные обработаны статистически [9].

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показывает, что большинство солей аренсульфонилксамидов (соединения 1–17) обладают умеренной анальгетической активностью (таблица). Наиболее активными являются соединения 8 и 6, которые

снижают порог болевой чувствительности соответственно на 29,2 и 32,2 %. Замена 1-сульфамино-3,5-дихлор-4-аминового и пиперидинового (соединение 6) радикалов на сульфамидный и аммонийный (соединение 8) заместители приводит к снижению анальгетической активности. Введение в молекулу аренсульфонилксамидов вместо пиперидинового (соединение 6) β -оксиэтиламинового (соединение 5) приводит к резкому снижению анальгетической активности (до 5,7 %), а замена на аммонийный (соединение 4) радикал — к усилению болевой чувствительности на 14,9 %.

Умеренную анальгетическую активность проявляют соединения 11–13, снижая болевую чувствительность на 29,1; 25,7 и 22,4 % соответственно. Введение в молекулу аренсульфонилксамидов калийного (соединение 10) и 4-аммоний-1,2,4-триазольного (соединение 15) радикалов резко снижает анальгетическую активность соединений.

Умеренную анальгетическую активность проявляют и ариламиноэтиламиды аренсульфонилксамидов (соединения 18–37). В структуре молекулы наиболее активного соединения имеется атом хлора и метильный (соединение 32) радикал. Перемещение метильного радикала в 4-е положение (соединение 35) приводит к снижению анальгетической активности, а замена данного радикала на атом водорода (соединение 23) — к утрате анальгетических свойств. Соединения 18, 19

Анальгетическая активность замещенных оксаминовых кислот на модели «уксусных корчей»

Номер соединения	Доза, мг/кг	Количество корчей за 30 мин		Анальгетическая активность
		абс.	в % к контролю	
1	22,3	65,0±2,5	93,4	6,6
2	18,5	68,0±1,2	97,7	22,3
3	11,1	72,2±2,8	103,7	–
4	9,0	80,0±1,8	114,9	–
5	8,3	65,6±1,9	94,3	5,7
6	17,0	47,2±2,0*	67,8	32,2
7	10,5	87,5±1,1	125,6	–
8	18,6	49,3±5,6*	70,8	29,2
9	16,0	68,9±2,3	99,0	1,0
10	11,0	63,1±1,6	90,7	9,3
Контроль		69,6±2,3	100,0	–
11	21,3	47,2±1,9*	70,9	29,1
12	16,0	49,4±3,1*	74,3	25,7
13	13,6	51,6±2,8*	77,6	22,4
14	6,6	55,5±1,7	83,5	16,5
15	22,0	69,1±2,6	104,0	–
16	9,8	54,2±2,9	81,5	18,5
17	10,2	57,6±2,1	86,6	13,4
Контроль		66,5±1,9	100,0	–

Продолжение таблицы

Номер соединения	Доза, мг/кг	Количество корчей за 30 мин		Анальгетическая активность
		абс.	в % к контролю	
18	25,0	64,8±5,9	111,5	–
19	26,3	65,9±4,8	113,4	–
20	21,8	46,9±6,1*	80,7	19,3
21	21,4	51,6±5,3	88,8	11,2
22	27,8	55,9±6,4	96,2	3,8
23	20,8	57,4±5,1	98,8	1,2
24	23,0	53,2±5,2	91,6	8,4
Контроль		58,1±4,5	100,0	–
25	19,4	55,8±6,3*	78,1	21,9
26	20,4	53,9±5,5*	75,6	24,4
27	16,5	66,6±5,4	92,9	7,1
28	17,5	67,7±5,7	94,8	5,2
29	25,8	71,2±6,2	99,7	0,3
30	20,8	66,8±4,8	93,6	6,4
31	19,0	58,4±4,4*	81,8	18,2
32	17,2	49,8±5,1*	69,8	30,2
33	21,0	55,4±4,7*	77,6	22,4
34	19,4	54,1±4,2*	75,8	24,2
35	17,4	50,6±5,2*	70,8	29,2
36	21,6	76,8±6,7	107,5	–
37	22,5	60,1±5,3	84,2	15,8
Анальгин	50,0	32,4±4,9*	51,8	48,2
Вольтарен	10,0	34,6±3,0*	55,4	44,6
Контроль		62,5±5,1	100,0	–

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

и 36 усиливают болевую чувствительность (на 7,5–13,4 %) ноцицепторов к химическому раздражителю.

Таким образом, введение в молекулу 1-сульфамино-3,5-дихлор-4-аминового и пиперидинового радикалов способствует проявлению наиболее выраженного анальгетического эффекта среди всех изученных соединений.

Выводы

1. Новые производные оксаминовых кислот обладают умеренной анальгетической активностью. Наиболее активным было соедине-

ние 6, которое по силе действия лишь немного уступало препаратам сравнения.

2. Широта терапевтического действия производных дикарбоновых кислот и анализ зависимости биологической активности веществ от их физико-химических свойств дает основание для дальнейшего целенаправленного поиска перспективных фармакологических веществ в ряду производных оксаминовых кислот, которые могут стать потенциальными лекарственными средствами с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Список литературы

1. *Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В., Горулева Е.И.* Некоторые вопросы дифференцированно-го назначения современных лекарственных препаратов для терапии острой боли. Медицина неотложных состояний 2006; 1 (2): 91–98.
2. *Шевага В.М., Пасенок А.В.* Захворювання нервової системи. Львів: Світ, 2004. 520 с.
3. *Насонов Е.Л.* Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии. Леч. врач 2006; 2: 50–53.
4. *Литвинова О.Н., Акименко А.А., Гай А.В. и др.* Анальгетическая активность замещенных оксаминовых кислот. Лекарства — человеку: Мат. научн.-практ. конференции. Каунас, 1997; 5: 10–13.
5. *Черних В.П., Шемчук А.А., Гриценко І.С. та ін.* Синтез та біологічна активність ацил- та сульфацилгідрозидів глутарової кислоти, їх амідів і солей. Фармацевт. журн. 1999; 3: 46–51.
6. Пат. 56-19343 Япония, МКИ³ С 07 С 103/147. Получение оксамидов. Х. Танака, С. Фурубаси, С. Йокояма (Япония). 9 с.
7. Pat. 3121723 USA, ICI 260-294,3. Lower alkyl N-(tertiary-amino-Lower-alkyl) Lower alkamates and quaternary ammonium salts thereof. F.K. Kirchner (USA); Sherling Drug Inc. (USA). 6 p.

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

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації; За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001. 528 с.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОШУКУ ЕФЕКТИВНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

О.М. Литвинова, Г.П. Фоміна

Проведено скринінгові дослідження нових похідних оксамінових кислот та вивчено анальгетичну активність цих сполук. Виявлено речовини, які спричинюють помірну знеболюючу дію. Заміщені оксамінових кислот є біологічно активними речовинами і можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення з метою створення на їхній основі лікарських засобів з анальгетичними та протизапальними властивостями.

Ключові слова: *біль, похідні оксамінових кислот, анальгетична дія.*

PROSPECTS OF SEARCHING OXAMINE ASID DERIVATIVES FOR EFFECTIVE ANALGETICS

O.N. Litvinova, G.P. Fomina

The results of screening new oxamine acid derivatives and studying the analgetic activity of these compounds were described. The research has resulted in finding substances which possess a moderate anesthetizing effect. Oxamine acid derivatives are biologically active substances and can be used in further in-depth analysis with the purpose of creating medicines with analgetic and anti-inflammatory properties.

Key words: *pain, oxamine acid derivatives, analgetic activity.*

Поступила 17.12.07

ТЕРАПІЯ

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

О.Н. Ковалёва, Л.В. Журавлёва

Харьковский национальный медицинский университет

Представлены данные о различных аспектах лечения больных артериальной гипертензией молодого возраста. Показано, что данным пациентам необходимо своевременно назначать адекватную терапию с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, больные молодого возраста, комбинированная терапия.

При артериальной гипертензии (АГ) возраст рассматривается как фактор риска развития заболевания, обуславливает распространенность гипертонической болезни, ухудшает прогноз. Изменение артериального давления (АД) наблюдается у 30–50 % лиц старше 50 лет, что связывают с нарушением эластичности артерий большого диаметра, тогда как повышение АД в более раннем периоде жизни — с увеличением общего периферического сопротивления сосудов, т. е. с изменениями на уровне артериол [1]. Сведения о распространенности АГ у молодых пациентов немногочисленны и противоречивы, однако в среднем повышенные цифры АД наблюдаются приблизительно у 5 % людей младше 35 лет [2]. У молодых людей с эссенциальной АГ преобладает 1-я (мягкая) степень заболевания, важное значение в диагностике имеет исключение симптоматической природы гипертензии. Однако у больных молодого возраста, как и в других возрастных группах, отмечается гетерогенность патогенетических путей реализации определенной генетической детерминированности к развитию гипертонической болезни: в некоторых случаях преобладает нарушение гормональной регуляции сосудистого тонуса, в других — на первый план выступает дисфункция эндотелия, ионотранспортные мембранные расстройства, изменения иммунных, гемостатических и метаболических процессов. В течение длительного времени рекомендации по АГ рассматривали значения АД как единственные переменные величины, определяющие необходимость и тип лечения. Сегодня общепринятой является концепция раннего начала медикаментозной терапии АГ, особенно при наличии факторов риска разви-

тия заболевания, поражения органов-мишеней и так называемых ассоциированных заболеваний [3]. Это представление основано на том факте, что только небольшая доля популяции лиц с АГ имеет повышенное АД как единственный фактор, в то время как преобладающее большинство пациентов имеют дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска. Такими факторами развития АГ являются:

- уровень систолического и диастолического АД;
- уровень пульсового АД (в пожилом возрасте);
- возраст;
- курение;
- дислипидемия:
 - холестерин >5,0 ммоль/л или,
 - ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л или,
 - ХС ЛПВП у мужчин <1,0 ммоль/л;
- у женщин <1,2 ммоль/л;
- триглицериды >1,7 ммоль/л;
- уровень глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л;
- нарушение толерантности к углеводам по данным перорального глюкозотолерантного теста;
- абдоминальный тип ожирения:
 - окружность талии у мужчин >102 см;
 - у женщин >88 см;
- ранние проявления сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе (у мужчин <55 лет; у женщин <65 лет).

Суммарный риск обычно выражается как абсолютный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет и напрямую зависит от возраста. Пациенты молодого возраста могут иметь низкий абсолютный суммарный сердечно-сосудистый риск даже при

наличии высокого АД [4]. Всем лицам с повышенным АД рекомендуется модификация образа жизни. При этом немедикаментозная терапия продолжается от 3 до 6 мес у больных АГ 1-й степени без поражения органов-мишеней и требует усиленного внимания к пациенту со стороны врача. Ответ АД на изменение образа жизни чрезвычайно variabelен у различных людей, в то время как приверженность к такому виду лечения очень низкая. Нефармакологическая терапия включает в себя следующие мероприятия:

1. Уменьшение массы тела до идеальной, что сопровождается снижением внутрисосудистого объема, периферического сосудистого сопротивления, уровня катехоламинов, ренина, альдостерона, инсулина.

2. Модификация характера питания:

- ограничение соли до 2 г в день;
- употребление продуктов, богатых калием;
- ограничение углеводов;
- соотношение полиненасыщенные/насыщенные жиры должно превышать 1,0;
- рекомендуется пища, богатая клетчаткой.

3. Отказ от кофе, алкоголя, табакокурения.

4. Аэробная физическая нагрузка длительностью 30 мин в день до 80 % максимальной аэробной переносимости в зависимости от возраста ($ЧСС=220 - \text{возраст}$).

5. Модификация поведенческих реакций: релаксация, психотерапия, аутотренинг.

6. Исключение лекарств, которые повышают АД: пероральных контрацептивов, нестероидных противовоспалительных средств.

Если модификация образа жизни в течение нескольких месяцев не привела к нормализации АД, назначают лекарственные препараты. Это правило распространяется лишь на пациентов с низким относительным риском. У больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий антигипертензивное лечение назначают одновременно с мероприятиями по изменению образа жизни. Медикаментозное лечение следует назначать немедленно, если диагностированы АГ 3-й степени или 1-й и 2-й степени, но при этом суммарный сердечно-сосудистый риск высокий или очень высокий. При АГ 1-й и 2-й степени с умеренным сердечно-сосудистым риском медикаментозное лечение может быть отсрочено на несколько недель, а при АГ 1-й степени и отсутствии факторов риска (низкий дополнительный риск) — на срок до нескольких месяцев [5]. Показания для начала медикаментозной терапии базируются на двух критериях: общий сердечно-сосудистый риск и уровень систолического и диастолического АД. Вопрос о времени назначения лекарственной

терапии очень важен, так как среди больных АГ молодого возраста (30–45 лет), перенесших инфаркт миокарда, 82 % не принимали антигипертензивные препараты [6]. При выборе средств для начальной терапии необходимо учитывать весь спектр факторов риска, поражение органов-мишеней и наличие сопутствующих заболеваний.

Критериями выбора антигипертензивной терапии являются следующие показатели:

- патофизиологические параметры;
- состояние гемодинамики;
- наличие или отсутствие поражения органов-мишеней;
- наличие или отсутствие факторов риска;
- сопутствующие заболевания;
- побочные эффекты препаратов;
- качество жизни пациентов в процессе лечения;
- приверженность к лечению;
- общая стоимость лечения.

При выборе препарата для лечения АГ следует помнить о том, что накоплено много доказательств ведущей роли снижения АД, а не какого-либо класса препаратов. В качестве стартового препарата принципиально можно использовать представитель любой из 5 основных категорий антигипертензивных средств: тиазидные диуретики (ТД), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) и β -адреноблокаторы. По данным анкетирования в Украине наиболее часто назначают ингибиторы АПФ — в 47 % случаев, в 27 % случаев — β -адреноблокаторы, в 24 % — АК, в 22 % — препараты второго ряда (клонидин, адельфан, кристепин), в 8 % — ТД [6].

Среди ТД наибольшее применение имеет гидрохлортиазид. Данный препарат влияет на реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды в дистальных канальцах нефрона, увеличивает выведение ионов калия, магния, бикарбонатов, задерживает в организме ионы кальция. Наиболее частым осложнением терапии салуретиками является гипокалиемия. Переносимость гипотиазида пациентами широко варьирует. Обычно без отрицательных последствий можно использовать гипотиазид в дозе 12,5 мг в день. Однако систематическое применение диуретиков приводит к существенным изменениям участия нейрогуморальных механизмов в регуляции кровообращения и повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Возникает ренин-зависимость гипертензии, формируется гиперальдостеронизм, гипертрофируется кора надпочечников [7]. При длительном применении диуретиков в качестве гипотензивных препаратов приходится считаться с раз-

витиєм на этой почве гиперурикемии с клиническими проявлениями подагры. Необходимо также принимать во внимание тот факт, что ТД снижают толерантность к глюкозе, их длительный прием противопоказан при наличии метаболического синдрома. Надо иметь в виду неблагоприятное действие гипотиозида на систему гемостаза: угнетение фибринолиза повышает опасность тромбоэмболических осложнений. Требуется уточнение целесообразности их применения при дислипидемиях и у сексуально активных мужчин (из-за влияния на потенцию). Таким образом, назначение ТД для лечения лиц молодого возраста с АГ возможно лишь в малых дозах в качестве компонента комбинированной терапии или при наличии объемзависимых форм гипертензии. Тиазидоподобный диуретик индапамид помимо усиления диуреза повышает эластичность стенок артерий, снижает периферическое сопротивление сосудов. При этом индапамид метаболически нейтрален. Хотя диуретическое действие индапамида при рекомендуемых дозах бывает субклиническим, едва замечается пациентом, препарат оказывает положительное влияние на АД за счет прямого вазодилатационного действия, сходного с эффектом АК. Он оказывает влияние на синтез простагландинов (почечных и внепочечных), увеличивает содержание ПГ I₂, обладающего вазодилатирующим и антиагрегационным свойством, снижает продукцию тромбоксана A₂, отчетливо способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка. Индапамид хорошо совместим с АК, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ. Но его не следует комбинировать с диуретиками или превышать рекомендуемую дозу (2,5 мг в сутки), так как в этих случаях возможна потеря калия, судороги мышц, головная боль, тошнота, потеря чувствительности и парестезии пальцев. Препарат также не назначают в период беременности [8, 9].

β-адреноблокаторы — вещества, которые связываются с β-рецепторами и блокируют влияние на них адренергических медиаторов. При выборе β-адреноблокатора имеет значение кардиоселективность и внутренняя симпатомиметическая активность препарата. Кардиоселективность — это способность избирательно блокировать β₁-адренорецепторы (уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, снижение проводимости, уменьшение сердечного выброса) и не влиять на β₂-адренорецепторы (повышение тонуса бронхов, периферических сосудов, неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен). Внутренняя симпатомиметическая активность — это способность наряду с блокадой β-адренорецепторов оказывать слабый стиму-

лирующий эффект: такие препараты меньше урежают частоту сердечных сокращений в покое и сократительную способность миокарда, реже оказывают влияние на липидный обмен.

Показания к применению β-адреноблокаторов следующие:

- гипертензии гипер- и эукинетического типа, гиперкинетический синдром;
- симпатическая доминанта с сердечно-сосудистой реактивностью;
- гиперкатехоламинемии пароксизмальные, эпизодические и постоянные;
- стенокардия, инфаркт миокарда;
- тахикардии и тахиаритмии;
- субкомпенсированная сердечная недостаточность с тахикардией;
- гипертрофическая кардиомиопатия, субаортальный стеноз;
- пролапс митрального клапана;
- гипертиреоз;
- алкогольная и наркотическая абстиненция;
- риск фибрилляции желудочков и внезапной смерти.

β-адреноблокаторы даже в небольших дозах подавляют активность юкстагломерулярного аппарата почек и оказывают выраженное действие в тех случаях, когда ведущую роль в поддержании высокого АД играет РААС. Антигипертензивное действие β-адреноблокаторов обусловлено также их влиянием на изменение чувствительности барорецепторов, блокаду пресинаптических рецепторов, повышение продукции простагландинов, снижение реабсорбции натрия, уменьшение почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Повышение плотности β-рецепторов, наступающее в процессе лечения, иногда заставляет со временем немного увеличивать дозу β-адреноблокаторов. Предпочтение при назначении больным с АГ отдается селективным пролонгированным β₁-адреноблокаторам, оказывающим значительно меньшее влияние на липидный и углеводный обмен [10–12]. β-адреноблокаторы следует назначать преимущественно больным молодого возраста с тахикардией и признаками гиперкинетического типа кровообращения, при наличии сопутствующей стенокардии, мигрени, глаукомы. β-адреноблокаторы третьего поколения оказывают гибридное действие: лабеталол и карведилол блокируют кроме β₂- также α-рецепторы, бопиндолол и дилевалол проявляют агонизм в отношении β₂-рецепторов, целипролол и медроксалол сочетают свойства и α-блокаторов, и β₂-агонистов. β-адреноблокаторы не применяются при атриовентрикулярной блокаде, резкой синусовой брадикардии (менее 50 уд/мин), бронхиальной астме, вазомоторном рините и острых аллергических реакциях. Нежелате-

лен прием β -адреноблокаторов во время беременности (вызывают брадикардию и гипоксемию плода) и у больных, пользующихся психотропными адренергическими средствами. У больных сахарным диабетом, получающих инсулин, β -адреноблокаторы потенцируют гипогликемию и маскируют ее клинические проявления: тахикардию, головокружение, потливость, поэтому кома может наступить внезапно. β -адреноблокаторы бывают причиной нарушения сна, у мужчин может снижаться половая потенция (главным образом при приеме жирорастворимых препаратов), иногда отмечается утомляемость, проявления синдрома Рейно, желудочно-кишечные расстройства.

АК расслабляют гладкие мышцы сосудов, уменьшают пост- и преднагрузку на сердце, улучшают коронарный и церебральный кровоток, микроциркуляцию, снижают давление в малом круге кровообращения, уменьшают сократимость миокарда, замедляют автоматизм клеток синусового узла, угнетают эктопические очаги в предсердиях, снижают скорость проведения импульса по синусовому узлу и тормозят агрегацию тромбоцитов. Кардиопротекторный эффект АК обусловлен тем, что они вызывают регрессию гипертрофии левого желудочка, уменьшают ишемию миокарда, улучшают диастолическую функцию миокарда. АК улучшают реологические свойства крови, снижают агрегацию тромбоцитов, снижая продукцию тромбоксана и увеличивая выработку простаглицина, который способствует вазодилатации [13]. От ТД и β -адреноблокаторов АК выгодно отличаются благоприятным влиянием на липопротеиновый спектр крови [14]. АК I поколения имеют ряд затрудняющих их применение особенностей: у них короткий период действия; резкое его начало приводит к повышению активности симпатической нервной системы, в том числе к рефлекторной тахикардии; они оказывают отрицательное инотропное воздействие на сердце и обладают низкой вазоселективностью. Быстрое и резкое действие коринфара приводит к ряду побочных эффектов: головокружению, гипотензии, гиперемии лица, учащению пульса и появлению гиперкинетического синдрома, особенно у молодых пациентов. На почве дискоординации микроциркуляции возникают отеки конечностей. Длительно и постепенно действующие АК II поколения обладают значительной вазоселективностью. АК делятся на три подгруппы: фенилалкиламинов (ряд верапамила), бензотиазепинов (дилтиазем) и дигидропиридинов (семейство нифедипина). При АГ у лиц молодого возраста наибольший интерес представляют вазоселективные дигидропиридины благодаря их вазоселективному периферическому эффекту. Следует приме-

нять лишь АК продолжительного действия, поскольку краткодействующие препараты этой группы, в том числе и дигидропиридиновые производные, могут оказывать отрицательное влияние на течение АГ [15]. Амлодипин сохраняет более чем суточную терапевтическую активность за счет медленного выведения из плазмы, в течение 25–35 часов, в зависимости от возраста. Полупериод выведения лацидипина — 7–8 часов, но благодаря липотропности он из-за плотности связи с клеточными мембранами действует на протяжении 24 часов. Таким образом, оба эти препарата контролируют кальциевые каналы на протяжении 24 часов, их четкая вазоселективность предотвращает отрицательное инотропное влияние на миокард, в то же время способствуя регрессии гипертрофии левого желудочка, они практически не задерживают жидкость. Поскольку при применении этих препаратов дилатация коронарных артерий преобладает над периферической, снижение АД не приводит к коронарной недостаточности.

Ингибиторы АПФ тормозят образование мощного вазоконстриктора ангиотензина II, уменьшают секрецию альдостерона и инактивируют брадикинина, вызывают дилатацию почечных сосудов, увеличивают содержание депрессорных простаглицидов, стимулируют выход из эндотелиальных клеток оксида азота, тормозят инактивацию предсердного натрийуретического фактора, подавляют гипертрофию гладкой мускулатуры артерий, снижают продукцию антидиуретического гормона, уменьшают гипертрофию левого желудочка. Лизиноприл благоприятно влияет на углеводный и липидный обмен [16–18]. Механизм действия всех препаратов этой группы один и тот же — химическое прерывание основного пути образования ангиотензина II и сопутное нарушение физиологической дезактивации брадикинина. Эналаприл всасывается быстро и уже через 30 мин определяется в крови. Но его активное действие превышает 24 часа, поэтому препарат может применяться один раз в сутки. Эналаприл стал образцом для синтеза большого ряда сходных по действию препаратов: «Лизиноприл», «Цилазаприл», «Рамиприл», «Беназеприл», «Трандолаприл», «Фозиноприл» и др. Ингибиторам АПФ свойствен эффект «первой дозы» — избыточное снижение АД, с угрозой коллаптоидного состояния, возникновением головокружения, возможностью обморока в первые 2–4 часа после приема полной дозы препарата. Поэтому ингибиторы АПФ назначают первоначально в дозе значительно уменьшенной (1/4–1/2) и в последующие несколько дней постепенно достигают оптимальной дозы в зависимости от уровня и темпов снижения АД. Ин-

гибиторы АПФ обычно хорошо переносятся больными, но одним из наиболее частых побочных эффектов является сухой кашель (13 %), связанный с накоплением брадикинина и других биологически активных веществ. В числе других нарушений отмечаются головная боль, крапивница, диспепсия, протеинурия, нейтропения, тахикардия. Однако частота встречаемости этих расстройств составляет 1–7 % [19, 20]. Ингибиторы АПФ являются эффективными средствами, накапливается все больше данных об их дополнительных (помимо снижения АД) благоприятных влияниях на механизмы прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений (ABCD, UKPDS, HOPE). Ингибиторы АПФ рекомендуется назначать больным АГ молодого возраста при наличии сердечной недостаточности, левожелудочковой дисфункции, перенесенного инфаркта миокарда, диабетической нефропатии. Препараты этой группы противопоказаны при беременности, гиперкалиемии, двустороннем стенозе почечных артерий.

АРА (сартаны) селективно блокируют АТ₁-рецепторы и ослабляют эффекты ангиотензина II независимо от пути его образования, подавляют активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тормозят ремоделирование сердца и сосудов, не оказывая при этом отрицательного влияния на липидный, пуриновый и углеводный обмен.

По механизму действия и клинической эффективности эти препараты близки к ингибиторам АПФ, но не вызывают сухого кашля и ангионевротического отека, так как не влияют на активность других нейрогуморальных систем [21]. Назначение данных препаратов обуславливает не только нормализацию АД, но и у пациентов со стабильным гипертензивным синдромом существенно снижает суточную вариабельность АД, увеличивает степень его ночного снижения [10]. Большим достоинством АРА по сравнению с другими антигипертензивными средствами является хорошая переносимость, обусловленная высокой специфичностью их действия. Лозартану не свойственны эффект «первой дозы» и такие осложнения, какие возникают при применении АК (отеки на ногах, диспептические расстройства) или β-адреноблокаторов (утомляемость, депрессия, импотенция). Антигипертензивное действие лозартана наиболее отчетливо выражено у больных с высокоренинными формами. Лозартан не рекомендуют применять одновременно с калийсберегающими диуретиками, поскольку он и сам иногда приводит к гиперкалиемии [22, 23]. Противопоказано применение лозартана при реноваскулярной гипертензии, нефроангиосклерозе, беременности и кормлении грудью. Еще более высо-

кой селективностью к АТ₁-рецепторам обладает валсартан [24].

В последние годы список антигипертензивных препаратов пополнился новым классом соединений — агонистами имидазолиновых рецепторов, механизм действия которых заключается в угнетении симпатической активности и снижении АД за счет воздействия на центральные имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральных отделах продолговатого мозга [25]. Имидазолиновые рецепторы рострально-вентролатерального поля весьма активны в отношении центров регуляции АД. Применение этих препаратов снижает концентрацию норадреналина в плазме и активность ренина за счет подавления симпатической доминанты, но при этом препарат не оказывает седативного действия и не редуцирует саливацию, не вызывает брадикардию, обеспечивая только антитахикардическое действие, ему не свойствен синдром отмены. Агонисты имидазолиновых рецепторов не снижают сердечного индекса, приводят к регрессии гипертрофии миокарда.

Если полтора-два десятилетия назад комбинированная терапия АГ рассматривалась как второй этап лечения, после неэффективности монотерапии, то в настоящее время она широко используется, в том числе и на ранних этапах лечения. Анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что применение двух лекарственных препаратов и более оказалось необходимым для достижения целевого уровня АД более чем у 50 % больных, в том числе у 40 % больных с АГ 1-й степени. Так, российские кардиологи установили, что лишь 33 % лечившихся пациентов с АГ ответили на монотерапию, у 22 % больных для достижения целевого уровня АД потребовалось назначение двух, а у 25 % — трех лекарственных средств. В 10 % случаев контроль АД достигался при назначении четырех препаратов, а в 2 % случаев требовалась 5-компонентная терапия [26]. Комбинация низких и/или средних доз антигипертензивных препаратов из разных классов позволяет добиться антигипертензивного эффекта, который сочетается с хорошей переносимостью, безопасностью лечения и органопротекторными свойствами. Кроме того, комбинированная терапия позволяет уменьшить кардиоваскулярный риск уже на начальных этапах лечения АГ. К рациональным комбинациям относятся:

- диуретики и β-адреноблокаторы;
- диуретики и ингибиторы АПФ;
- диуретики и АРА;
- β-адреноблокаторы и АК дигидропиридинового ряда;
- ингибиторы АПФ и АК дигидропиридинового ряда [27].

Беременным безопасно применять метилдопу, пролонгированные формы нифедипина, гидралазин и лабеталол. β -адреноблокаторы эффективны и безопасны в третьем триместре беременности, в более ранние сроки они могут вызывать задержку роста плода. Диуретики используют ограниченно из-за опасений снижения объема циркулирующей жидкости, не рекомендуется их применение при преэклампсии. Во вре-

мя беременности противопоказаны ингибиторы АПФ и АРА, которые обладают тератогенными свойствами и могут вызвать смерть плода [28].

Таким образом, больным АГ молодого возраста следует своевременно назначать адекватную терапию с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, принимая во внимание главную цель лечения — снижение общего кардиоваскулярного риска.

Список литературы

1. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Дужак Г.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов. Кровообіг та гемостаз 2007; 4: 5–12.
2. Лютов В.В., Шанин В.Ю., Козлов К.Л. Патогенетическое обоснование способа быстрого определения высокой предрасположенности к гипертонической болезни у практически здоровых военнослужащих молодого возраста. Воен.-мед. журн. 2005; 1: 43–46.
3. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J. Hypertension 2003; 21: 1011–1059.
4. Рекомендации 2007 года рабочей группы гипертонии и сердца ESH по лечению артериальной гипертонии. Европейское общество гипертонии и Европейское общество кардиологов. Милан, июнь, 2007; Пер. с англ. К.: Медика Пресс, 2007. 81 с.
5. Базина И.Б., Алишина Н.А., Гаврилова О.Е. Особенности течения инфаркта миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертонией молодого возраста. Кардиология 2007; 6: 56–57.
6. Свищенко С.П., Амосова К.М., Коваль С.М. та ін. Практика призначення антигіпертензивних ліків в Україні (за даними анкетування хворих). УКЖ 2003; 5: 39–43.
7. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М., 1997: 264–268.
8. Перцева Т.О., Осетрова М.С. Ефективність використання індапаміду SR у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та аліментарно-конституційним ожирінням. УКЖ 2002; 4: 59–62.
9. Висоцька Ж.М., Дмитриченко О.В. Диференційоване застосування індапаміду ретард у хворих з артеріальною гіпертензією. Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми: Мат. Укр. наук.-практ. конференції. К.: Інститут кардіології АМН України, 2002: 28.
10. Бобров В.О., Жарінов О.Й. Стандарти лікування артеріальної гіпертензії на основі досягнень «доказової медицини»: узгоджені та суперечливі позиції. УКЖ 2001; 3: 6–14.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trailists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527–1535.
12. Expert consensus document on adrenergic receptor blockers. The task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2004; 25: 1341–1362.
13. Подзолков В.И., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Применение нифедипина у больных с гипертоническим поражением сердца. Кардиология 2000; 40, 10: 42–47.
14. Аметов А.С., Черникова Н.А., Демидова Т.Ю. Антиишемическая гипотензивная активность ретардной формы дилтиазема у пациентов с артериальной гипертонией на фоне сахарного диабета. Практикующий врач 2000; 18 (2): 26–35.
15. Белоусов Ю.В., Леонова М.В. Сравнительная безопасность применения антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией: проблема доказательств. Тер. архив 2001; 10: 73–79.
16. Амосова Е.Н. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертонии. УКЖ 2001; 3: 15–20.
17. Жарінов О.Й. Еволюція клінічного застосування інгібіторів ангиотензинперетворюючого ферменту. Укр. мед. часопис 2002; 5 (31): 73–80.
18. Сіренко Ю.М., Граніч В.М. Оцінка антигіпертензивного ефекту лізиноприлу у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. УКЖ 2002; 1: 63–68.
19. Богачев Р.С., Базина И.Б., Долгинцева С.А. и др. Влияние эналаприла на состояние миокарда левого желудочка и механизмы атерогенеза у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2000; 12: 61–64.
20. Поливода С.Н., Черепок А.А. Обратное развитие дисфункции эндотелия у пациентов с гипертонической болезнью под влиянием эналаприла (энапа): клиническое значение и механизмы. УКЖ 2001; 4: 63–67.
21. Elliot W.J. Double-blind comparison of eprosartan and enalapril on cough and blood pressure. J. Hum. Hypertens. 1999; 13: 413–417.
22. Амосова Е.Н. Роль системы ангиотензина II в развитии структурно-функциональных изменений сосудов и сердца при артериальной гипертонии и их коррекция с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II. УКЖ 1997; 2: 7–13.
23. Malmqvist K., Kahan T., Edner M. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. J. Hypertension 2001; 19: 1167–1176.

24. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Киктев В.Г. Диован (валсартан) — новый блокатор АТ₁-рецепторов: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение. Кремлевская медицина 2001; 3: 3–4.

25. Шустов С.Б., Барсуков А.В., Ливенцова О.О. и др. Агонист имидазолиновых рецепторов — рациональный выбор в терапии пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2002; 8, 4: 128–131.

26. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Метод. письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2004. 47 с.

27. Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Ролик Н.Л. и др. Возможности комбинированной терапии ингибиторами АПФ и дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Укр. мед. журн. 2006; 1 (51): 41–48.

28. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). Клин. фармакология и терапия 2000; 9, 3: 5–30.

ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

О.М. Ковальова, Л.В. Журавльова

Наведено дані щодо різних аспектів терапії хворих на артеріальну гіпертензію молодого віку. Показано, що даним пацієнтам необхідно своєчасно призначати адекватну терапію з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

Ключові слова: антигіпертензивна терапія, хворі молодого віку, комбінована терапія.

THE TREATMENT OF HYPERTENSION AT YOUNG PATIENTS

O. Kovalyova, L. Zhuravlyova

Data about common differential aspects of therapy of hypertension at young patients are represented. It was shown, that it is necessary in good time prescribe adequate therapy to these patients with consideration of individual peculiarity of disease course.

Key words: antihypertensive treatment, young age patients, combine therapy.

Поступила 02.11.07

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ СИНДРОМЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

П.Г. Кравчун, Н.Г. Рындина, В.Д. Бабаджан

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 78 пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса по NYHA с клинико-лабораторными признаками синдрома инсулинорезистентности. Всем больным выполнено эхокардиографическое исследование, уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Установлено, что уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови достоверно повышался у лиц с диагностированной концентрической гипертрофией. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом отмечено снижение фракции выброса и уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови относительно показателя у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, инсулиноподобный фактор роста-1.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний и прежде всего ишемической болезни сердца. Распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 1–5 %, а у лиц старше 65 лет достигает 10 % [1]. В Украине не менее 1 млн. пациентов страдают данной патологией [2].

Установлено, что для ХСН характерны не только изменение морфофункционального состояния миокарда, гиперактивация симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, но и метаболические нарушения [3–5]. Наиболее часто встречающимся нарушением метаболизма у больных ХСН является синдром инсулинорезистентности (СИ). Распространенность данного симптомокомплекса среди взрослого населения достигает 25 % [6]. Для данного синдрома важнейшим патогенетическим ключом является инсулинорезистентность и компенсаторно возникающая гиперинсулинемия, оказывающая прямое влияние на миокард. Она имеет отношение к дисфункции миокарда левого желудочка [7]. Так, существует мнение, что высокий уровень инсулина как митогенного фактора влияет на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы посредством воздействия на рецепторы к инсулиноподобному фактору роста-1 (ИФР-1): либо самим ИФР-1, либо опосредованно повышенной концентрацией инсулина [8].

ИФР-1, относящийся к семейству факторов роста, принимает участие в росте и функционировании практически всех органов.

ИФР-1 синтезируется под контролем гормона роста в печени и циркулирует в крове-

носном русле, также он способен продуцироваться различными типами клеток, включая кардиомиоциты [9]. ИФР-1 связывается с одним из шести ИФР-1-связывающих белков, что модулирует его активность. Эти связывающие белки, как и сам ИФР-1, синтезируются в печени, а также локально в различных тканях, где затем способны действовать аутоили паракринным путем. ИФР-1 стимулирует синтез белков и их рост, оказывает метаболическое и антиапоптозное влияние на миокард [10]. В последнее время существует указание на то, что повышенное локальное высвобождение ИФР-1 в сердце и экспрессия ИФР-1 рецепторов определены при ХСН в экспериментах на животных и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11]. Несмотря на внимание ученых к ИФР-1 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией существуют немногочисленные данные о возможном участии ИФР-1 в процессах ремоделирования миокарда, являющегося основой для формирования ХСН.

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания ИФР-1 в сыворотке крови у больных ХСН с СИ, сравнение с показателями у пациентов с ХСН без метаболических нарушений, а также оценка возможного участия ИФР-1 в процессах ремоделирования миокарда.

Материал и методы. В исследование включены 78 пациентов (42 мужчины и 36 женщин) в возрасте от 31 до 80 лет [средний возраст — (60,00±10,83) лет] с ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), имеющих клинико-лабораторные признаки

СИ. У всех больных была диагностирована гипертоническая болезнь II–III стадии. У 25,6 % обследованных больных выявлен постинфарктный кардиосклероз, у 48,7 % — стабильная стенокардия II–III функционального класса. 85,9 % имели синусовый ритм, у 14,1 % выявлено нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий.

Для верификации СИ использовали критерии экспертной комиссии Национальной образовательной программы по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых (NCEP ATR III, США).

Показатели внутрисердечной гемодинамики определяли ультразвуковым методом на аппарате «Радмир М» (TN628A) по общепринятой методике [12]. Определяли конечно-систолический размер (КСР) и объем (КСО), конечно-диастолический размер (КДР) и объем (КДО), измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле L. Teiholz, относительную толщину стенок в диастолу (ОТС) — по формуле $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$. Гипертрофию левого желудочка диагностировали при значении ИММЛЖ более 125 г/м^2 независимо от пола пациента. Типы геометрического ремоделирования миокарда левого желудочка определяли по классификации Galan и Devereux [13].

Уровень ИФР-1 в сыворотке крови определяли с помощью набора «DSL-10-2800 ACTIVE Non-Extraction IGF-1 ELISA Kit» (США) иммуноферментным методом.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием средних величин, стандартного отклонения; статистическая значимость средних определена по F-критерию Фишера.

Результаты. По данным центральной гемодинамики у пациентов с ХСН и СИ было выде-

лено два типа ремоделирования миокарда: концентрическое ремоделирование у 66,7 % и концентрическая гипертрофия у 33,3 %. У пациентов с концентрическим ремоделированием выявлено достоверное повышение уровня ФВ, ОТС ($p < 0,001$) относительно показателей у пациентов с концентрической гипертрофией. Показатели ММЛЖ, ИММЛЖ при концентрической гипертрофии достоверно превышали уровень данных показателей у больных с концентрическим ремоделированием ($p < 0,001$), табл. 1.

При изучении содержания ИФР-1 в сыворотке крови у лиц с различными типами ремоделирования миокарда установлено, что у больных с концентрической гипертрофией данный показатель был достоверно выше ($p < 0,001$), чем у больных, у которых диагностировано концентрическое ремоделирование — $(490,40 \pm 32,15)$ и $(437,40 \pm 39,63)$ нг/мл соответственно.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе (табл. 2). У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом выявлены тенденция к увеличению КДО, ИММЛЖ ($p > 0,05$), а также достоверное увеличение КСО ($p < 0,05$), уменьшение ОТС ($p < 0,05$) и ФВ ($p < 0,01$) относительно аналогичных показателей у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе. При изучении содержания ИФР-1 в сыворотке крови данных больных определено, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, уровень ИФР-1 был достоверно ниже [$(359,8 \pm 39,0)$ нг/мл], чем у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе [$(415,70 \pm 36,98)$ нг/мл] ($p < 0,05$).

Средние величины параметров морфофункционального состояния миокарда пациентов, у которых при ЭКГ была зафиксирована фибрилляция предсердий, сравнивали с показателями у пациентов, имевших синусовый ритм (табл. 3). У пациентов с мерцательной аритмией выявлено достоверное повышение уровня КДО, КСО ($p < 0,05$), достоверное увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ ($p < 0,01$). При

Таблица 1. Показатели центральной гемодинамики и уровень ИФР-1 в сыворотке крови у больных ХСН с СИ с разными типами ремоделирования миокарда ($M \pm m$)

Показатель	Тип ремоделирования миокарда	
	концентрическое ремоделирование (n=52)	концентрическая гипертрофия (n=26)
ОТС	0,61±0,07*	0,54±0,07
ММЛЖ, г	219,30±28,04*	284,00±39,88
ИММЛЖ, г/л ²	107,60±14,85*	144,80±16,30
ФВ, %	55,30±7,00*	49,21±7,98
ИФР-1, нг/мл	437,40±39,63*	490,40±32,15

* Различия достоверны при сравнении у пациентов с различными типами ремоделирования миокарда.

Таблиця 2. Показатели кардиогемодинамики и содержание ИФР-1 в сыворотке крови у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и без инфаркта миокарда в анамнезе ($M \pm t$)

Показатель	Группы больных ХСН	
	с инфарктом миокарда в анамнезе (n=20)	без инфаркта миокарда (n=58)
ОТС	0,55±0,07*	0,60±0,07
КДО, мл	116,70±31,50	104,40±30,68
КСО, мл	60,42±23,47*	46,89±20,04
ММЛЖ, г	252,50±48,86	236,90±42,62
ИММЛЖ, г/м ²	125,60±23,71	118,10±23,09
ФВ, %	48,99±9,60*	54,75±6,61
ИФР-1, нг/мл	359,80±39,00*	415,70±36,98

* Различия достоверны при сравнении у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и без него.

Таблиця 3. Морфофункциональное состояние миокарда и содержание ИФР-1 в сыворотке крови у пациентов, имевших синусовый ритм и фибрилляцию предсердий ($M \pm t$)

Показатель	Нарушение сердечного ритма	
	фибрилляция предсердий (n=11)	синусовый ритм (n=67)
ОТС	0,55±0,06	0,59±0,08
КДО, мл	126,80±31,74*	101,80±30,16
КСО, мл	64,50±22,64*	48,04±20,74
ММЛЖ, г	273,00±45,68*	235,60±42,36
ИММЛЖ, г/м ²	139,40±25,53*	116,80±21,52
ФВ, %	50,18±5,93	53,78±8,04
ИФР-1, нг/мл	433,70±36,90*	397,50±33,90

* Различия достоверны при сравнении у пациентов с фибрилляцией предсердий и с синусовым ритмом.

изучении содержания ИФР-1 в сыворотке крови пациентов с нарушением ритма определено достоверное повышение данного показателя у лиц с фибрилляцией предсердий [(433,7±36,9) нг/мл] относительно такового у пациентов, имевших синусовый ритм [(397,50±33,9) нг/мл] ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов. В нашем исследовании среди пациентов с ХСН и СИ преобладали лица с концентрическим ремоделированием над лицами с концентрической гипертрофией (66,7 и 33,3 % соответственно). В группе больных с гипертрофическим типом ремоделирования миокарда отмечается повышение уровня ИФР-1 в сыворотке крови. Полученные нами данные совпадают с результатами исследований J.R. Sowers [8]. Наши данные не противоречат сведениям о том, что экспрессия и синтез ИФР-1 играют важную роль в гипертрофии миокарда левого желудочка.

При изучении показателей гемодинамики у лиц с инфарктом миокарда в анамнезе выявлено достоверное уменьшение ФВ, что может отражать снижение насосной функции и

сократительной способности миокарда у данной группы относительно показателей у пациентов без инфаркта миокарда. Выявленное нами снижение уровня ИФР-1 у больных с постинфарктным кардиосклерозом не противоречит данным других исследований. В литературе указано, что у мышей с дефицитом ИФР-1 увеличиваются процессы апоптоза после инфаркта миокарда, в то время как гиперпродукция ИФР-1 защищает кардиомиоциты от апоптоза, а желудочки сердца от дилатации после инфаркта. Установлено, что введение ИФР-1 после инфаркта миокарда защищает от постинфарктной систолической дисфункции [14].

Для лиц с нарушением ритма в виде фибрилляции предсердий определено достоверное увеличение ММЛЖ, ИММЛЖ, а также увеличение уровня ИФР-1 в сыворотке крови. Митогенное воздействие инсулина в совокупности с повышением уровня ИФР-1, стимулирующим гипертрофию кардиомиоцитов, вызывает более выраженную гипертрофию миокарда левого желудочка. Гипертрофия левого желудочка была введена Resnick в перечень

клинических проявлений СИ. По данным [15], у больных с клиническими признаками СИ гипертрофия левого желудочка является гемодинамически неадекватной, в значительной мере обусловленной нейрогуморальными факторами. Такими факторами могут являться инсулин и ИФР-1, воздействие которых на структуры миокарда ведет к развитию его гипертрофии.

Таким образом, по результатам нашего исследования ИФР-1 играет важную роль в развитии изменений миокарда у больных ХСН с СИ. Возможно, процессы, связанные с компенсаторно возникающей гиперинсулинемией при данном синдроме, происходят посредством воздействия на рецепторы непосредственно самим ИФР-1. Учитывая малочисленные данные о значении ИФР-1 в клинической практике, можно предположить, что перспективным является дальнейшее изучение данного показателя при сердечно-сосудистой патологии.

Список литературы

1. Робоча група Українського наукового товариства кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. К.: Четверта хвиля, 2006. 44 с.
2. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання (Аналітично-статистичний посібник); За ред. В.М. Коваленко. К., 2004. 124 с.
3. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром. Укр. тер. журн. 2001; 1: 17–20.
4. Кравчун П.Г., Лапишина Л.А. Нейрогуморальная и цитокиновая активация у больных с постинфарктным кардиосклерозом и их терапевтическая коррекция. Ваше здоровье 2007; 16: 24–25.
5. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. Харьков: Торсинг, 2002. 768 с.
6. Reaven G., Hollenbeck C., Chen Y. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. Diabetologia 1989; 32: 52–55.
7. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicos M. et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. Circulation 2000; 101: 2271–2276.
8. Sowers J.R. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. Hypertension 1997; 29: 691–699.
9. Ren J., Samson W.K., Sowers J.R. Insulin-like growth factor-I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. J. Mol. Cell Cardiol. 1999; 31: 2049–2061.
10. Wang L., Ma W., Markovich R., Chen J.W. Regulation of cardiomyocyte apoptotic signaling by insulin-like growth factor-I. Circ. Res. 1998; 83: 516–522.
11. Modesti P.A., Vanni S., Bertolozzi I., Cecioni I. Early sequence of cardiac adaptations and growth factor formation in pressure- and volume-overload hypertrophy. Am. J. Physiol. 2000; 279: H976–H985.
12. Абдуллаев Р.Я. Деякі аспекти ехокардіографічної діагностики механізмів розвитку та прогресування серцевої недостатності при різних формах ішемічної хвороби серця: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харків, 2003. 36 с.
13. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1550–1558.
14. Dirk von L., Hulsmann S., Kolder H. et al. Insulin-like growth factor-1 exerts Ca²⁺-dependent positive inotropic effects in failing human myocardium. Circ. Res. 2003; 92: 169–176.
15. Диденко В.А., Симонов Д.В. Особенности гипертонического сердца при артериальной гипертонии, сочетающейся с синдромом инсулинорезистентности. Клини. медицина 1999; 6: 28–32.

ІНСУЛІНОПОДІБНИЙ ФАКТОР РОСТУ-1 У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ СИНДРОМІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна, В.Д. Бабаджан

Обстежено 78 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю I–III функціонального класу за NYHA із клініко-лабораторними ознаками синдрому інсулінорезистентності. Усім хворим виконано ехокардіографічне дослідження, рівень інсуліноподібного фактора росту-1 у сироватці крові вста-

Выводы

1. Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови достоверно повышался у лиц с диагностированной концентрической гипертрофией, что, по-видимому, подтверждает его важную роль в гипертрофии миокарда левого желудочка.

2. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом отмечено снижение фракции выброса и уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови, что может отражать снижение насосной функции и сократительной способности миокарда у данных пациентов.

3. Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью, синдромом инсулинорезистентности и фибрилляцией предсердий характерно повышение индекса массы миокарда левого желудочка, а также содержания инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови.

новлювали імуноферментним методом. Встановлено, що рівень інсуліноподібного фактора росту-1 у сироватці крові вірогідно підвищувався в осіб з діагностованою концентричною гіпертрофією. У пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом відмічено зниження фракції викиду, рівня інсуліноподібного фактора росту-1 відносно показника у пацієнтів без інфаркту міокарда в анамнезі.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, інсулінорезистентність, інсуліноподібний фактор росту-1.*

THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND INSULIN RESISTANCE SYNDROME

P.G. Kravchun, N.G. Ryndina, V.D. Babadzhan

The 78 patients with chronic heart failure I–III functional class on NYNA with attributes of insulin resistance syndrome were investigated. The echocardiography and definition of the insulin-like growth factor-1 level in blood serum by immunofermental method were carry out to all patients. It was determined, that the insulin-like growth factor-1 level in plasma was significantly increased in patients with concentric hypertrophy. The insulin-like growth factor-1 level in blood serum and ejection fraction decrease in patients, who had myocardium infarction in anamnesis, was noted.

Key words: *a chronic heart failure, insulin resistance syndrome, the insulin-like growth factor-1.*

Поступила 07.12.07

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

О.М. Біловол, П.Г. Кравчун, Д.В. Ольховський

*Харківський національний медичний університет
Міська клінічна лікарня № 27, м. Харків*

З метою вибору ефективного комплексного лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з гіперурикемією та метаболічним синдромом на тлі хронічної серцевої недостатності призначали препарат магнію оротату «Магнерот». Визначено позитивний ефект показників ступеня гіперурикемії, артеріальної гіпертензії та метаболічного синдрому. Зроблено висновок про доцільність призначення препарату магнію оротату «Магнерот» хворим з метаболічним синдромом та хронічною серцевою недостатністю.

Ключові слова: *магнію оротат, «Магнерот», гіперурикемія, метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність.*

Останнім часом результатами багатьох досліджень підтверджувалась роль сечової кислоти (СК) як фактора ризику серцево-судинних захворювань [1]. Зв'язок між рівнем СК у плазмі крові і серцево-судинною захворюваністю спостерігався, принаймні, у результатах 20 епідеміологічних і клінічних досліджень, які включали понад 100 000 пацієнтів [2, 3].

Ще немає одностайної думки експертів про необхідність лікування «асимптомної» гіперурикемії, або безтофусної подагри. Це знайшло відображення в останніх (2006 р.) рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги (EULAR) щодо лікування подагри, де показаннями до зниження рівня СК у плазмі крові є рецидивуючі суглобові атаки, наявність артропатії, тофусів або типових рентгенографічних змін у кістках.

Класична картина хронічної подагри розвивається лише через 5–30 років після підвищення рівня СК у плазмі крові [4]. Крім того, від першого до повторного нападу артриту часто минає 2–3 роки [5]. Нерідко весь цей час хворі не одержують адекватного лікування. Це означає, що особи з «асимптомною» гіперурикемією піддаються підвищеному ризику розвитку серцево-судинних захворювань, що погіршує їхній прогноз.

Згідно з рекомендаціями EULAR, «Алопуринол» є основним урикодепресивним препаратом для зниження хронічної гіперурикемії. Однак прийом алопуринолу може супроводжуватись синдромом гіперчутливості до алопуринолу, який характеризується еритематозним десквамативним висипом зі свербежем, від помірнього до тяжкого токсичного епідермального некролізу, лихоманкою, гепатитом, еозинофілією, погіршенням функції нирок.

Оротова кислота (вітамін B_{13}) — природний метаболіт, проміжний продукт в утворенні

піримідинових нуклеотидів. Формування пуринових нуклеотидів тісно пов'язано з синтезом піримідинових нуклеотидів [6]. У регулюванні цього співвідношення важливу роль відіграє 5-фосфорибозилпірофосфат, шляхом зв'язування якого можна отримати гіпоурикемічний ефект. Оротова кислота також збільшує урикозурію. Поява в Україні препарату магнієвої солі оротової кислоти відкриває додаткові перспективи у лікуванні хворих з гіперурикемією.

Мета дослідження — вивчення ефективності препарату магнію оротату «Магнерот» у комплексному лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом з ознаками хронічної серцевої недостатності.

Матеріал і методи. На клінічній базі кафедри госпітальної терапії, клінічної імунології та алергології ХНМУ, в терапевтичному та кардіологічному відділеннях міської клінічної лікарні № 27 м. Харкова обстежено 104 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ): 63 (60,58 %) жінки та 41 (39,42 %) чоловік — віком від 22 до 72 років, середній вік пацієнтів становив $(55,64 \pm 5,43)$ року. Серед обстежених були 18 (17,31 %) пацієнтів з повним і 12 (11,54 %) з неповним метаболічним синдромом (МС). 74 (71,5 %) пацієнти мали певні ознаки МС і ХСН.

Пуриновий обмін оцінювали за концентрацією СК, визначеною в зразках плазми венозної крові хворих, узятій натщесерце з кубітальної вени. Збільшення вмісту СК у крові більше 0,5 ммоль/л у чоловіків і 0,4 ммоль/л у жінок вважали за гіперурикемію [7].

Діагноз ожиріння ставили при величині індексу маси тіла 30 кг/м^2 і більше згідно з класифікацією ВООЗ.

Для визначення МС використовували критерії експертної комісії Національної (США) освітньої програми по виявленню,

оцінці і лікуванню гіперхолестеринемії у дорослих (Adult Treatment Panel, АТР ІІІ) [8].

Всім пацієнтам проводили комплексну оцінку вуглеводного обміну шляхом визначення рівня глюкози у венозній крові та імунореактивного інсуліну (ІРІ) у плазмі венозної крові натщесерце з подальшим розрахунком індексу чутливості до інсуліну (ІЧІ) за методом НОМА [9]. Дисліпідемію, характерну для синдрому інсулінорезистентності (гіпертригліцеридемію і/або гіпоальфа-холестеринемію) визначали при рівні тригліцеридів (ТГ) вище 1,65 ммоль/л і/або рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) нижче 0,99 ммоль/л [8].

Функціональний клас (ФК) ХСН визначали відповідно до Класифікації Нью-Йоркської асоціації серця NYHA (1964): I ФК ХСН визначений у 20 (19,23 %) хворих, II ФК — у 30 (28,85 %), III ФК — у 24 (25,96 %), IV ФК не визначено.

Для більш показового результату пацієнтів з МС і ХСН розподілили на дві групи: групу пацієнтів, які одержували стандартну терапію, і групу пацієнтів з гіперурикемією, які додатково до стандартної терапії отримували магнію оротат «Магнерот».

Пацієнтам з виявленою гіперурикемією та з МС і ХСН додатково до стандартної терапії хворих на АГ з МС і ХСН при відсутності протипоказань призначали магнію оротат фірми «Верваг» (Німеччина). Лікування проводили

у відповідності до рекомендацій щодо прийому препарату курсами по 3 тижні. У перший тиждень прийому препарату добова доза препарату становила 3 г, далі при відсутності побічних дій препарату пацієнта переводили на підтримуючу дозу препарату 1,5 г на добу.

Контроль гіперурикемії та об'єктивне дослідження проводили через 3 тижні і 3 місяці після початку прийому препарату. Крім того, через тримісячний термін у пацієнтів визначали АТ, рівень глюкози, ТГ та ХС ЛПВЩ натщесерце.

Отримані дані обробляли за допомогою програми Excel.

Результати та їх обговорення. Гіперурикемія була виявлена у 64 (61,53 %) пацієнтів: у 42 (40,38 %) жінок та у 22 (21,15 %) чоловіків.

Протипоказань до призначення магнію оротату не зафіксовано, тому усі 64 пацієнти з гіперурикемією додатково до стандартної терапії АГ отримували магнію оротат «Магнерот». Вже після тритижневого прийому магнію оротату практично у всіх пацієнтів (у 53 осіб із 64) рівень СК у крові знизився до нормальних показників, а після тримісячного прийому препарату взагалі гіперурикемії не визначили у жодного пацієнта (табл. 1).

Вивчивши показники МС і АГ в динаміці лікування, ми отримали низку позитивних змін.

Результати аналізу показників АТ хворих на МС з ХСН в динаміці показали, що вже після тритижневого лікування рівень САТ, ДАТ та

Таблиця 1. Кількість випадків гіперурикемії та середні значення рівня сечової кислоти

Термін дослідження	Показник	Хворі з неповним МС (n=12)
При первинному обстеженні	Кількість випадків гіперурикемії СК, ммоль/л	6 0,410±0,024
Через 3 тиж лікування	Кількість випадків гіперурикемії СК, ммоль/л	0 0,312±0,045
Через 3 міс лікування	Кількість випадків гіперурикемії СК, ммоль/л	0 0,298±0,087

Таблиця 2. Показники рівня СК, АТ, вуглеводного і жирового обмінів та ІЧІ у хворих на АГ з МС

Показник	Хворі з гіперурикемією, які одержували	
	до лікування	через 3 тиж
СК, ммоль/л	0,5241±0,0167	0,3681±0,0312
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,90±0,17	0,90±0,11
ТГ, ммоль/л	2,73±0,30	2,67±0,80
Глюкоза, ммоль/л	6,1±1,5	5,50±0,87
ІЧІ, ум. од.	3,75±2,20	—
ЧСС, уд/хв	96,87±16,10	74,22±4,50*
САТ, мм рт. ст.	155,96±3,70	130,56±5,60*
ДАТ, мм рт. ст.	101,23±1,93	85,1±5,1*

Примітки: 1. Різниця статистично достовірна при порівнянні з показником пацієнтів без гіпер-

ЧСС разом із рівнем СК у плазмі крові знизився та був статистично ($p < 0,001$) нижче, ніж у групі порівняння (табл. 2). Так, ЧСС у 1,14 раза була вищою у групі пацієнтів, які одержували лікування стандартною терапією, ніж у пацієнтів з додатковим призначенням магнію оротату, що також може свідчити й про зниження потреби міокарда у кисні та наявність позитивного хронотропного ефекту магнію оротату.

Перевіряючи дані вуглеводного та жирового обмінів, ми виявили також певні позитивні зміни у групі пацієнтів, які приймали магнерот. Після третього тижня лікування мали місце лише зміни з боку вуглеводного обміну. Так, наприклад, показники глюкози натщесерце в групі хворих з гіперурикемією, які одержували магнію оротат, знизилися на 14,06 %: глюкоза сироватки крові ($6,4 \pm 0,9$) та ($5,50 \pm 0,87$) ммоль/л, тоді як в групі хворих без додаткового прийому магнію оротат лише на 11,11 %: глюкоза сироватки крові ($6,3 \pm 0,5$) та ($5,50 \pm 0,71$) ммоль/л відповідно. Більш інформативні показники ми отримали після лікування хворих через 3 місяці. Поруч із позитивними змінами рівня СК у плазмі у групі хворих з гіперурикемією, які одержували магнію оротат, знизився рівень ТГ на 31,5 % — до лікування ($2,73 \pm 0,30$) ммоль/л та після лікування ($1,87 \pm 0,18$) ммоль/л, підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 34,31 % — до лікування ($0,90 \pm 0,17$) ммоль/л та після лікування ($1,37 \pm 0,14$) ммоль/л. В групі пацієнтів без гіперури-

кемії, які отримували стандартну терапію АГ з МС та ХСН, зміни були менш значимі: рівень ТГ знизився на 25,83 % — до лікування ($2,71 \pm 0,52$) ммоль/л та після лікування ($2,01 \pm 0,61$) ммоль/л, рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 9,82 % — до лікування ($1,00 \pm 0,19$) ммоль/л та після лікування ($1,12 \pm 0,11$) ммоль/л. Показник ІЧІ у групі пацієнтів з гіперурикемією, які одержували магнію оротат, був статистично меншим ($p < 0,001$), ніж у групі пацієнтів без гіперурикемії та додатково одержання магнію оротату, — відповідно ($2,10 \pm 0,68$) та ($2,80 \pm 0,54$) ум. од.

Отримані дані свідчать про зв'язок між рівнем СК, АГ, дисліпідемією та інсулінорезистентністю, що співпадають з даними [10, 11]. Також відомий зв'язок гіперурикемії з такими станами, як підвищення активності симпатичної частини вегетативної нервової системи [12, 13], значним вивільненням тромбоксану A_2 [14], що сприяє продукції вільних радикалів кисню й продукції цитокінів. В свою чергу окислювальний стрес, стимулюючи окиснення холестерину ліпопротеїдів низької щільності в інтимі судин, взагалі ініціює доклінічну стадію атеросклерозу [15]. Тому для груп пацієнтів високого ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень розуміння прогностичної значущості гіперурикемії зумовлює необхідність динамічного визначення рівня СК та своєчасного призначення ефектної метаболічної терапії.

в динаміці лікування у пацієнтів обстежених груп з додатковим призначенням магнію оротату

Хворі з МС (n=18)	Хворі з МС + ХСН		
	I ФК (n=20)	II ФК (n=30)	III ФК (n=24)
11	10	17	20
$0,49 \pm 0,02$	$0,512 \pm 0,040$	$0,525 \pm 0,020$	$0,537 \pm 0,020$
2	1	3	5
$0,327 \pm 0,018$	$0,325 \pm 0,021$	$0,387 \pm 0,022$	$0,391 \pm 0,047$
0	0	0	0
$0,322 \pm 0,048$	$0,321 \pm 0,030$	$0,351 \pm 0,015$	$0,344 \pm 0,041$

і ХСН в динаміці лікування стандартною терапією без магнію оротату та з додаванням його

магнію оротат	Хворі без гіперурикемії, які одержували стандартну терапію		
	до лікування	через 3 тиж	через 3 міс
через 3 міс			
$0,3121 \pm 0,0220$	$0,3292 \pm 0,0249$	$0,3151 \pm 0,0249$	$0,3112 \pm 0,0270$
$1,37 \pm 0,14^{\#}$	$1,00 \pm 0,19$	$0,90 \pm 0,14$	$1,12 \pm 0,11$
$1,87 \pm 0,18^{\#}$	$2,71 \pm 0,52$	$2,69 \pm 0,60$	$2,01 \pm 0,61$
$4,40 \pm 1,12$	$5,98 \pm 1,80$	$5,60 \pm 0,71$	$4,80 \pm 1,88$
$2,10 \pm 0,68^*$	$3,81 \pm 2,10$	—	$2,80 \pm 0,54$
$67,47 \pm 1,20^*$	$94,54 \pm 12,10$	$84,1 \pm 8,7$	$73,3 \pm 4,1$
$130,2 \pm 2,1^*$	$151,15 \pm 2,90$	$138,9 \pm 4,1$	$133,1 \pm 2,0$
$70,5 \pm 4,7^*$	$99,80 \pm 1,75$	$90,7 \pm 8,9$	$75,5 \pm 1,2$

урикемії, які одержували стандартну терапію: $\# p < 0,05$; $* p < 0,001$. 2. n = 74.

Висновки

1. Гіперурикемія у поєднанні з іншими компонентами метаболічного синдрому повинна стати своєрідним сигналом для своєчасного лікування хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом та хронічною серцевою недостатністю.

2. Комбінована терапія хворих з метаболічним синдромом і артеріальною гіпер-

тензією, ускладненою хронічною серцевою недостатністю є більш ефективною з додатковим призначенням магнію оротату «Магнерот».

3. Магнію оротат «Магнерот» є ефективним метаболічним препаратом лікування хворих на артеріальну гіпертензію з гіперурикемією, метаболічним синдромом та хронічною серцевою недостатністю.

Список літератури

1. Дроздов В.Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 27 с.
2. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–150.
3. Cullerton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 7–13.
4. Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. Gout and hyperuricemia. *Am. Fam. Physician.* 1999; 15: 925–934.
5. Van Doornum S., Ryan P.F. Clinical manifestations of gout and their management. *Med. J. Aust.* 2000; 172 (10): 493–497.
6. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник. М.: Медицина, 1998: 469–477.
7. Нормативно-директивні правові документи. Клінічна лабораторна діагностика (I, II ч.). К.: Медінформ, 2003.
8. The Expert Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Final report. Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
9. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
10. Федорова Н.Е., Григорьева В.Д. Подагра: современные представления, лечение на разных этапах заболевания. *Тер. архив* 2002; 74 (2): 9–13.
11. Шостак Н.А., Логінова Т.К., Хоменко В.В., Рябкова А.А. Подагра: патогенез, клиника, лечение. *Врач* 2005; 4: 42–44.
12. Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Гордеев Л.В. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре. *Тер. архив* 200; 5: 90–95.
13. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Бритов А.Н. и др. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия — клиническое и популяционное значение. *Тер. архив* 1997; 6: 5–10.
14. Синяченко О.В., Баршгов Э.Ф. Подагра. Донецк: Донецчина, 1994. 246 с.
15. Goya W.S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Current. Hypertension Reports* 2001; 3: 190–196.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.Н. Беловол, П.Г. Кравчун, Д.В. Ольховский

С целью подбора эффективного комплексного лечения артериальной гипертензии у пациентов с гиперурикемией и метаболіческим синдромом на фоне хронической сердечной недостаточности назначали препарат магния оротата «Магнерот». Выявлен положительный эффект показателей степени гиперурикемии, артериальной гипертензии и метаболіческого синдрома. Сделан вывод о целесообразности назначения препарата магния оротата «Магнерот» больным с метаболіческим синдромом и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: магний оротат, «Магнерот», гиперурикемия, метаболіческий синдром, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH HYPERURICEMIA AND METABOLIC SYNDROME AT CHRONIC HEART FAILURE

A.N. Belovol, P.G. Kravchun, D.V. Olkhovsky

With the purpose of selection of effective complex treatment of arterial hypertension for patients with hyperuricemia and metabolic syndrome on a background chronic heart failure preparation of orotate magnesium «Magnerot» was appointed. The positive effect of indexes of degree of hyperuricemia, arterial hypertension and metabolic syndrome was ascertained. A conclusion is done about expedience of setting of preparation of orotate magnesium «Magnerot» to the patients with a metabolic syndrome and chronic heart failure.

Key words: magnesium orotate, «Magnerot», metabolic syndrome, hyperuricemia, arterial hypertension, chronic heart failure.

Поступила 16.01.08

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА РАСТИТЕЛЬНОГО КОНЦЕНТРАТА «ДЖЕРЕЛО» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПЛЕВРИТОВ

С.И. Зайцева, Т.Г. Герасимова, С.Л. Матвеева, Ю.Н. Пашков

Харьковский национальный медицинский университет

Изучен иммуномодулирующий эффект растительного концентрата «Джерело» (НПО «Экомед», Украина) у 40 больных туберкулезными плевритами. Установлено, что использование препарата «Джерело» сокращало сроки нормализации состояния больных на 1–2 недели, улучшение клинико-рентгенологических показателей у больных, леченных «Джерелом», происходило параллельно с улучшением показателей иммунитета. Все изложенное позволяет рекомендовать растительный концентрат «Джерело» в качестве препарата заместительной иммунотерапии у больных туберкулезными плевритами в интенсивной фазе лечения.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, фитоконцентрат «Джерело», иммуномодулирующее действие, иммунологический статус.

Среди плевральных выпотов различной этиологии туберкулезные плевриты продолжают занимать одно из первых мест, что заставляет фтизиатров искать новые возможности в лечении данной категории больных.

Несмотря на самую современную химиотерапию лечение туберкулезных плевритов не всегда бывает эффективным. У части больных формируются большие остаточные изменения, обусловленные замедленной динамикой рассасывания экссудата и развитием нащартований на плевре с развитием дыхательной недостаточности и ухудшением качества жизни этих пациентов.

Безусловно, основной причиной неэффективного лечения туберкулеза является лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ). Однако и недостаточность факторов иммунологической защиты организма существенным образом влияет на исход туберкулезного процесса. Обнаружение подобных изменений требует внесения коррекции в проведение лечения. Ориентация только на химиотерапию является ошибочной.

Результаты исследований отечественных и зарубежных ученых показывают, что центральным звеном устойчивости человеческого организма к туберкулезу является специфический клеточный иммунитет. Именно его недостаточность во многом определяет особенности клинического течения и исход заболевания.

При туберкулезе легких или плевритах возникает количественный дефицит и выраженная дисфункция Т-системы иммунитета. У больных прогрессирующим туберкулезом недостаточность клеточного иммунитета определяется в 60–100%. Она проявляется снижени-

ем относительного количества $CD4^+$ -, $CD8^+$ -лимфоцитов и индекса $CD4^+/CD8^+$ [1].

В периферической крови здоровых людей от 65 до 75% лимфоцитов составляют CD_4^+ -клетки: из них 40–45% — CD_4^+ - и 25% — CD_8^+ -клетки. В острую фазу туберкулезных плевритов в плевральной жидкости преобладают CD_4^+ -клетки над CD_8^+ -клетками, хотя и в меньшей степени, чем в периферической крови.

У больных туберкулезом в процессе успешной химиотерапии наряду с уменьшением бактериальной популяции отмечается нормализация иммунологических показателей. Однако у части из них этого не происходит, что сопровождается замедлением регрессии туберкулезного процесса. Исходно измененная иммунологическая реактивность и замедленная регрессия являются основанием для применения иммуномодуляторов у больных туберкулезными плевритами. Но не только эти причины обуславливают необходимость поиска новых эффективных средств иммунотерапии как компонента комплексного лечения туберкулеза [2]. Наблюдения последних лет окончательно доказали, что длительная специфическая полихимиотерапия с использованием рифампицина, стрептомицина и фторхинолонов отрицательно влияет на иммунитет больных туберкулезом. Единого мнения в отношении иммунодепрессивного эффекта изониазида нет, однако результаты большинства исследований указывают на то, что препарат подавляет клеточное звено иммунитета [3, 4].

Таким образом, развитию недостаточности иммунитета у больных туберкулезом

способствует ряд факторов: исходная низкая реактивность макроорганизма, приводящая к развитию туберкулеза, особенности патогенеза заболевания, лекарственная устойчивость МБТ, характер и длительность специфической полихимиотерапии, дыхательная недостаточность и тканевая гипоксия, а также отрицательные социальные факторы и др. [5].

В настоящее время применяется много препаратов и методов иммунокоррекции у больных туберкулезом. Однако эффективность значительного числа этих препаратов не доказана.

В число иммунотерапевтических мероприятий входят методы специфической иммунотерапии — туберкулином, БЦЖ — и неспецифической — пирогеналом, продигозаном, пропермилом, мецитозином, левамизолом, метилурацилом, этимизолом, тимолином, тактивиним, тимозином, тимопозитином, тимарином, иммунофаном, нуклеинатом натрия, рибомунилом, бронхомуналом, диуцифоном, ликопидом, интерфероном (IFN-L), лейкинфероном и т. д.

В последние годы наметилась тенденция к сужению показаний к назначению большинства этих препаратов. Это обусловлено неоднозначными клинико-иммунологическими результатами, широким действием препаратов, являющихся мощными индукторами дифференцировки практически всех лимфоцитов, тогда как у больных туберкулезом целесообразно активировать некоторые субпопуляции лимфоцитов, в частности Th2.

Научный и практический интерес представляет возможность включения в схему комплексного лечения больных туберкулезными плевритами так называемых препаратов поддержки растительного происхождения, способных мягко влиять на состояние иммунитета [3].

Для коррекции иммунологических нарушений и ускорения репаративных процессов при туберкулезе легких рекомендуется новый отечественный препарат растительного происхождения «Джерело» производства научно-производственного объединения «Экомед» (Украина), который у больных с туберкулезными плевритами до настоящего времени не применяли.

Растительный концентрат «Джерело» оказывает иммуномодулирующее, радиопротекторное, антиоксидантное и противовоспалительное влияние, что делает его препаратом выбора в иммунотерапии туберкулеза. Растения, входящие в состав препарата «Джерело», давно и успешно применяются у больных с бронхолегочными заболеваниями вообще и туберкулезом легких в частности. Но до сих пор не было такого многокомпонентного концентрата

растительного происхождения, способного оказывать мультифакторное положительное воздействие на организм практически без побочных реакций. Это особенно ценно во фтизиатрии, так как практически каждый противотуберкулезный препарат обладает побочными реакциями, что затрудняет лечение больных.

В связи с этим целью исследования явилось изучение эффективности действия растительного концентрата «Джерело» у больных туберкулезными плевритами для определения показаний к его назначению в комплексном лечении этой категории больных.

Материал и методы. Исследование проведено в 2006–2007 гг. в 1-м отделении стационара Областного противотуберкулезного диспансера № 1 г. Харькова, являющегося клинической базой кафедры фтизиатрии и пульмонологии Харьковского национального медицинского университета.

Проведено лечение 40 больных туберкулезными плевритами (основная группа), которым на фоне стандартных режимов полихимиотерапии по I или III категориям ВОЗ назначали препарат «Джерело». Контролем служила группа из 20 больных с туберкулезными плевритами, в схему лечения которых препарат «Джерело» не входил. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и клиническим формам туберкулезного плеврита. Мужчины составили 60,0 % основной группы и 70 % — контрольной. Возраст больных — от 19 до 55 лет, большинство в обеих группах (80 и 90 % соответственно) в возрасте до 40 лет.

Помимо стандартных клинических, рентгенологических, бактериологических и лабораторных исследований, включавших в себя плевральные пункции с исследованием экссудата, проводили и изучение иммунологического статуса в динамике: при поступлении больных в клинику и через 2 месяца комплексного лечения. Иммунокоррекцию проводили через 1 неделю после начала туберкулолостатической терапии и выхода на интенсивный режим лечения.

Специфическую полихимиотерапию осуществляли 3–4 препаратами:

- изониазид (H) — 15–20 мг/кг энтерально или внутривенно капельно;
- рифампицин (R) — 10–15 мг/кг энтерально или внутривенно капельно 0,45 после растворения в 300 мл 5 % глюкозы;
- стрептомицин (S) — 10–15 мг/кг в сутки внутримышечно;
- пипразинамид (Z) — 30 мг/кг в сутки энтерально;
- этамбутол (E) — 30 мг/кг в сутки энтерально.

В состав фитоконцентрата «Джерело» входят: водно-спиртовой экстракт цветов ногот-

ков, плодов облепихи, корня родиолы розовой, плодов шиповника, корня солодки, травы спорыша, листьев алоэ, травы тысячелистника, травы золототысячника, листьев щавеля, чаги, травы полыни, корневища айра, травы сухоцвета, корня эхинацеи, травы чабреца, корневища одуванчика, травы череды и др.

Препарат «Джерело» пациенты основной группы получали по 50 капель на 100 мл воды 2 раза в день за 30 мин до еды или через 1 час после еды в течение 60 дней (весь период интенсивной фазы лечения). Препарат «Джерело» хорошо переносился больными, необходимости в отмене препарата в связи с индивидуальной непереносимостью не зарегистрировано.

Результаты и их обсуждение. *Клиническая эффективность препарата «Джерело» у больных с туберкулезными плевритами.* В обеих группах были больные с односторонними экссудативными туберкулезными плевритами, процентное содержание лимфоцитов в которых превышало 80 %. Всем больным до поступления в ХОТД № 1 проводили 2-недельный курс антибиотикотерапии широкого спектра действия без существенной положительной клинико-рентгенологической динамики процесса. У всех больных отмечалась дыхательная недостаточность I–II ст., у 50 % тенденция к осумкованию. Включение иммуномодулятора «Джерело» в комплексную терапию больных туберкулезными плевритами оказывало выраженный клинический эффект, проявляющийся в уменьшении болевого синдрома уже к концу 1-й недели, уменьшении кашля и одышки к концу 2-й недели, исчезновении симптомов интоксикации через 1–2 недели, ускорении процессов рассасывания экссудации (у 80 % больных к концу 1-го месяца лечения и у 100 % — к концу 2-го месяца), в отличие от контрольной группы, в которой эти показатели отставали на 1–2 недели.

Изучение иммунологических данных у больных туберкулезными плевритами. Определено, что абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови при поступлении больного в стационар было относительно невысоким — $(1,40 \pm 0,08) \cdot 10^9$ /л. При этом содержание лимфоцитов в плевральной жидкости варьировало от $0,25 \cdot 10^9$ /л до $10 \cdot 10^9$ /л независимо от уровня лимфоцитов в периферической крови. К концу 2-го месяца лечения у больных обеих групп количество лимфоцитов в крови достигало нормальных цифр — $(2,10 \pm 0,06) \cdot 10^9$ /л и $(2,00 \pm 0,08) \cdot 10^9$ /л соответственно. К концу 2-го месяца лечения ни у одного больного не определялся экссудат в количествах, необходимых для исследования, хотя в контрольной группе было 3 больных с отдельными осумкованными карманами жидкости.

Изучение субпопуляций лимфоцитов на фоне лечения дало следующие результаты. На фоне комплексной терапии с включением «Джерела» к концу 2-го месяца лечения уровень зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) регистрировался в пределах $52,00 \pm 2,96$ (до лечения он составлял $48,0 \pm 2,1$). У больных контрольной группы данный показатель на фоне лечения снизился с $49,67 \pm 1,00$ при поступлении до $33,5 \pm 0,5$ через 2 месяца лечения ($p < 0,001$).

То же происходило и с уровнем Т-хелперов (CD4⁺). В основной группе он увеличился на фоне комплексного лечения, включавшего применение препарата «Джерело», с $29,0 \pm 1,30$ до $34,0 \pm 1,8$ ($p < 0,01$), а в контрольной — снизился с $32,67 \pm 0,90$ до $26,00 \pm 0,77$ ($p < 0,001$).

После проведения иммунокоррекции «Джерелом» количество CD8⁺ у лиц основной группы увеличилось с $18,00 \pm 1,24$ при поступлении до $23,0 \pm 1,3$ ($p < 0,001$), хотя и не достигло нормы. В контрольной группе была обратная динамика: количество CD8⁺ уменьшилось с $21,3 \pm 0,8$ до $14,50 \pm 0,69$ ($p < 0,001$). Соотношение CD4⁺/CD8⁺ под влиянием химиотерапии в сочетании с концентратом «Джерело» (в основной группе) приблизилось к норме ($1,60 \pm 0,07$ при поступлении и $1,90 \pm 0,15$ после лечения). В контрольной группе данный показатель снизился с $1,820 \pm 0,059$ при поступлении больного до $1,270 \pm 0,056$ ($p < 0,001$) после лечения.

Изменения гуморального иммунитета заключались в увеличении показателей иммуноглобулинов всех классов в основной группе и снижением уровня IgA и IgM — в контрольной. В контрольной группе отмечено увеличение уровня только IgG — главного компонента гуморального иммунитета в борьбе с неспецифическими инфекционными агентами (с $12,95 \pm 0,28$ до $16,30 \pm 1,07$). В обеих группах происходило снижение уровня ЦИК, однако в основной группе эта динамика была статистически достоверной.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы об иммуносупрессивном действии интенсивной полихимиотерапии у больных туберкулезом легких в первые 2 месяца лечения, что может сопровождаться замедлением репаративных процессов.

Включение в схему комплексного лечения больных туберкулезными плевритами препарата «Джерело» положительно влияет на состояние иммунитета и смягчает отрицательный эффект туберкулостатических препаратов на клеточное звено иммунитета.

Выводы

1. Использование препарата растительного происхождения «Джерело» (НПО «Экомед») сокращает сроки нормализации клинических

показателей у больных туберкулезными плевритами на 1–2 недели при сравнении с больными, не лечеными данным концентратом.

2. Улучшение клинико-рентгенологических показателей у больных, леченных «Джерелом», происходит параллельно с улучшением показателей клеточного звена иммунитета,

что позволяет оценивать положительный эффект как более убедительный и существенный.

3. Все изложенное позволяет рекомендовать растительный концентрат «Джерело» в качестве препарата заместительной иммунотерапии у больных туберкулезными плевритами в интенсивной фазе лечения.

Список литературы

1. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль; Под ред. Барри Р. Блума. М.: Медицина, 2002: 470–474.
2. Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Г. Туберкулез внелегочных локализаций в Западной Сибири. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2003; 4: 13–16.
3. Трофимов В.И., Браженко Н.А., Костина З.И., Браженко О.Н. Адаптация, реактивность организма и их влияние на исход экссудативного плеврита. Там же: 31–34.
4. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О. Молекулярные механизмы формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (обзор литературы). Проблемы туберкулеза 2001; 6: 48–51.
5. Винокуров И.И. Клиническое течение туберкулезного плеврита в условиях Крайнего Севера. Проблемы туберкулеза 2001; 9: 40–42.

ВИВЧЕННЯ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОГО ЕФЕКТУ РОСЛИННОГО КОНЦЕНТРАТУ «ДЖЕРЕЛО» В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПЛЕВРИТІВ

С.І. Зайцева, Т.Г. Герасимова, С.Л. Матвеева, Ю.М. Пашков

Вивчено імуномодулюючу дію рослинного концентрату «Джерело» (НВО «Екомед», Україна) у 40 хворих на туберкульозні плеврити. Встановлено, що використання препарату «Джерело» скорочує терміни нормалізації стану хворих на 1–2 тижні, покращання клініко-рентгенологічних показників у хворих, які одержували «Джерело», відбувалося паралельно з покращанням показників імунітету. Усе вказане дозволяє рекомендувати рослинний концентрат «Джерело» в якості препарату замісної імунотерапії у хворих на туберкульозний плеврит в інтенсивній фазі лікування.

Ключові слова: туберкульозний плеврит, фітоконцентрат «Джерело», імуномодулююча дія, імунологічний статус.

THE STUDY OF THE IMMUNOLOGICAL EFFECTS OF PLANT CONCENTRATE «GERELO» IN THE TREATMENT OF TUBERCULOUS PLEURISY

S.I. Zaytceva, T.G. Gerasimova, S.L. Matveeva, Yu.N. Pashkov

Immunological effects of the plant concentrate «Gerelo» («Ecomed», Ukraine) at the 40 patients suffering from tuberculous pleurisy were studied. It was determined, that using «Gerelo» reduced period of normalization state in 1–2 weeks at the patients. Clinical and radiological signs were improved corresponding to the improvement of immunological state. The results permit to recommend using of «Gerelo» as a drug of the replaced immunotherapy in patients suffering from tuberculous pleurisy in the initial phase of the treatment.

Key words: tuberculous pleurisy, plant concentrate «Gerelo», immunological action, immunological state.

Поступила 03.01.08

ТІОПОЕТИНИ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

Ю.О. Ольховська

*Харківський національний медичний університет
Дорожна клінічна лікарня м. Харкова*

Вивчали імуногістологічні характеристики гіперпроліферативних процесів на рівні інгібіторів клітинного циклу у хворих на псоріаз і оцінювали ефективність патогенетичних механізмів сучасних методів терапії. Виявлено збільшення експресії білків p16, p19, p21, p53 у шкірі хворих на псоріаз. Запропоновані нові імуногістохімічні критерії для вибору терапії і оцінки прогнозу перебігу псоріазу. Обґрунтовано введення до стандартних схем лікування імуномодуючого препарату «Глутоксим», що нормалізує метаболічні процеси в клітинах, прискорює зворотний розвиток псоріазу, внаслідок чого скорочується термін перебування пацієнтів у стаціонарі.

Ключові слова: *інгібітори клітинного циклу, білки p16, p19, p21, p53, апоптоз, глутоксим.*

За сучасним уявленням псоріаз — мультифакторний дерматоз, в основі патогенезу якого лежить порушення диференціювання епідермісу. Диференціювання епідермісу — складний комплексний біохімічний процес, що характеризується морфологічними змінами у всіх структурних компонентах епітеліоцитів [1]. Загальноприйнятною є точка зору про те, що процеси клітинного відновлення відіграють провідну роль у морфогенезі псоріатичної бляшки, формування якої базується на гіперпроліферації епідермісу, до якої призводять порушення регуляції клітинного циклу. У процесі підготовки клітини до розподілу й утворення з неї двох нових клітин спостерігається кілька фаз — G₁, G₂, S, G₀. «Рушійною силою» клітинного циклу є послідовна активація циклінзалежних кіназ. Білки p16, p19, p21, p53 інгібують або активують різні комплекси циклінзалежних кіназ, які відповідають за нормальний перебіг усіх фаз клітинного циклу. При псоріазі відбуваються внутрішньоклітинні патологічні процеси, які призводять до порушення нормального клітинного циклу, при цьому збільшуються кількість і активація комплексів циклінзалежних кіназ та експресія білків p16, p19, p21, p53, які їх активують. Одним із центральних компонентів системи, яка забезпечує видалення з організму патологічних клітин, є ген p53. Білок p53 відомий як пухлинний супресор, активатор апоптозу. Активація білка p53 відбувається при ушкодженні клітин сигнальними шляхами, які відслідковують стан клітин. Білок p53 координує репарацію або індукує апоптоз клітин. Втрата гена p53 призводить до безконтрольного нагромадження генетичних ушкоджень, що призводять до втрати контролю з боку організму, патологічного росту клітин та

їх смерті. Продукт гена p53 — білок, що складається з 393 амінокислот, має електрофоретичну рухливість 53 кД (що й дало назву гену й білку). Білки p16, p19, p21 є членами сімейства інгібіторів циклінзалежних кіназ, представників негативних регуляторів клітинного циклу, які відповідають за нормальний перебіг клітинного циклу у фазі G₁, беруть участь у системі контролю клітинного циклу, зупиняють розмноження патологічних клітин. Підвищена активність білків p16, p19, p21 зумовлює блокування входу клітин в S-фазу та їхнє передчасне старіння. Вивченню онкомаркерів при псоріазі присвячена невелика кількість робіт [2–5]. Визначалися онкомаркери bcl-2, ki 67, p21, p53. При псоріазі прогресуючої стадії виявлена висока експресія ki 67, bcl-2, а також низький рівень p21 і p53. Достовірне збільшення експресії p53 в епідермісі в стаціонарній стадії побічно свідчить про посилення процесів апоптозу в шарі епідермісу [6]. Поява експресії p21 і p53 в супрабазальних відділах епідермісу дає підстави говорити про ранній початок зрговіння клітинних мембран, в результаті чого не може сформуватися нормальний роговий шар, що сприяє розвитку паракератозу [7]. Псоріаз, незважаючи на появу в останні роки великої кількості робіт, присвячених як вивченню його патогенезу, так і розробці нових методів лікування, залишається важливою проблемою дерматології.

Мета дослідження — встановлення ролі інгібіторів клітинного циклу у патогенезі псоріазу й оцінка ефективності відповідних патогенетичних методів терапії.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 123 хворих на псоріаз. До основної групи увійшли 100 пацієнтів; у 53 хворих бу-

ла стаціонарна стадія псоріазу, у 47 — прогресуюча. Контрольну групу становили 23 пацієнти з такими ж діагнозами.

Клінічну картину тяжкості захворювання оцінювали за індексом площі й тяжкості перебігу псоріатичного процесу (PASI), що в середньому коливався від 18 до 20 одиниць. У 22 хворих на псоріаз основної групи та у 12 — контрольної було проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів шкіри до і після комплексного лікування. Біопсію брали під місцевою анестезією 0,5 % розчином новокаїну. Матеріал фіксували в забуференому 10 % водному розчині нейтрального формаліну й рідині Карнуа, піддавали целодин-парафіновій обробці. Готували серійні зрізи товщиною 5–6 мкм. У всіх спостереженнях використовували забарвлення гематоксиліном і еозином та за ван Гізон. При морфологічному дослідженні підраховували об'ємну щільність інфільтрата на 1 мм² й оцінювали ступінь акантозу на підставі візуально-аналогової шкали: 1-й — слабкий — ступінь акантозу розцінюється як незначне стовщення епідермісу, акантолітичні тяжі поширюють вглиб дерми на протязі 2/3 поля зору (збільшення 210, сумарна площа зору — 0,4 мм²); 2-й — помірний — ступінь акантозу характеризується подовженням акантолітичних тяжів і поширенням їх у дерму, але до краю поля зору при вказаному збільшенні; 3-й — виражений — ступінь акантозу проявляється збільшенням числа й поширенням акантолітичних тяжів за поле зору й крайнім стоншенням надсосочкових шарів епідермісу. Для вивчення імуногістохімічних характеристик гіперпроліферативних процесів на рівні інгібіторів клітинного циклу в шкірі хворих на псоріаз стаціонарної й прогресуючої стадії до і після лікування була проведена біопсія шкіри псоріатичних бляшок. Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5 мкм, які депарафінували за стандартною методикою. Зрізи інкубували з моноклональними антитілами p53 Protein DO-7, Cyclin Dependent Kinase Inhibitor (p19 ink4d), p16 Protein («Novocastra», UK), p21 (клон 2G12) BDPharMingen. Для імуноного забарвлення використовували авідин-біотиновий пероксидазний метод — ABC-метод; Novostain Universal Quik Kit (ncl-RTu-Qu), UK. У всіх випадках проводили дозабарвлення ядер гематоксиліном.

Пацієнти групи контролю одержували стандартну терапію, що включає внутрішньом'язові ін'єкції 10 % розчину глюконату кальцію, антигістамінні препарати, вітаміни B₆, B₁₂ внутрішньом'язово через день у кількості 20 ін'єкцій, зовнішньо 2 % саліцилову мазь на шкіру. Пацієнти основної групи крім стандарт-

ної терапії одержували препарат «Глутоксим» у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій 1 % розчину по 1 мл у кількості 10 ін'єкцій.

Результати. Оцінку темпів зворотного розвитку захворювання проводили за такими показниками: інфільтрація, еритема, набряк-лість, лущення, сверблячка, екскоріація. У всіх пацієнтів основної групи на тлі лікування значно зменшилася сверблячка, у хворих відмічалася зниження еритеми й інфільтрації шкіри у вогнищах ураження вже на п'ятий день терапії, а на п'ятнадцятий день комплексної терапії інфільтрація й еритема майже повністю регресували. Після закінчення терапії у вогнищах залишалася вторинна пігментація. До лікування PASI при стаціонарній стадії псоріазу дорівнював у середньому 15,2, а при прогресуючій — 18,3. PASI після лікування хворих зі стаціонарною стадією псоріазу становив 2,1, а при прогресуючій стадії — 4,5.

При гістологічному вивченні псоріатичних елементів до лікування відмічається виражений гіперкератоз різного ступеня, осередковий паракератоз з відсутністю зернистого шару під ним, акантоз, папіломатоз. Подекуди в роговому шарі епідермісу зустрічалися мікроабсцеси Манро. При псоріазі найбільш виражені гістоморфологічні й метаболічні зміни, які відбуваються у сполучній тканині сосочкового шару й верхньої третини сітчастого шару дерми, у якій визначаються різкий набряк, розпушування, розволокнення, осередкова фрагментація, лізис колагенових волокон, мукоїдне й фібриноїдне набрякання, некроз і склероз. У 10 пацієнтів до лікування імуногістохімічно була визначена висока експресія білків p16, p19, p21 і p53. У хворих на псоріаз у стаціонарній стадії експресія білків була трохи нижче, ніж у прогресуючій стадії. Результати дослідження дозволяють стверджувати, що при псоріазі збільшується експресія інгібіторів клітинного циклу, що ми врахували при проведенні комплексної терапії пацієнтам основної групи. При гістологічному дослідженні, проведеному після лікування, спостерігався переважно слабо виражений роговий шар, місцями з помірним гіперкератозом, ділянки паракератозу й мікроабсцеси Манро не визначалися. Зернистий шар був безперервним і складався з 1–2 рядів горизонтально розташованих клітин з більшою кількістю кератогіаліну в цитоплазмі. Міжсосочкові ділянки мальпігієва шару були представлені 8–12 рядами клітин, надсосочкові ділянки — 5–6 рядами. Шипоподібний шар був значно тонше у порівнянні з таким до лікування. Він складався з 5–10 рядів клітин з базофільною цитоплазмою, у якій місцями визначалася еозинофільна зернистість і ва-

куолізація (1–2-й ступінь акантозу). Базальний шар епідермісу складався з одного ряду циліндричних клітин, серед яких зустрічалися меланоцити. Базальна мембрана епідермодермального з'єднання після лікування безперервна, рівномірної товщини. Повністю зникли або значно зменшилися явища набряку, розпушування й розволокнення стінок дрібних судин і базальних мембран капілярів сопочкового шару. Імуногістохімічні показники хворих на псоріаз після лікування такі. У хворих на псоріаз стаціонарної стадії експресія білків p16, p19, p21, p53 повільно знижувалась з 27–32 до 10 %, що свідчить про зміну темпів апоптозу в шкірі у хворих з псоріазом у стаціонарній стадії. У хворих на псоріаз прогресуючої стадії імуногістохімічно визначали слабку й помірну експресію білків p16, p19, p21, p53 — у середньому від 7 до 27 % у клітинах базального й шипоподібного шару. Ці показники свідчать про прискорення процесів проліферації клітин (акантозу, паракератозу, гіперкератозу), а збільшення вмісту клітин, що діляться, підтверджує зниження темпів апоптозу. У регресуючій стадії після лікування із застосуванням глутоксиму спостерігалось зменшення акантозу, гіпо- і гіперкератозу (1-ша–2-га стадії). Відмічалися дуже слаба експресія білків p16, p21 та помірною — p19 (до 28 %) і зниження експресії білка p53, що свідчить про посилення апоптичної активності кератиноцитів і зниження проліферативної активності в епідермісі. Перебування в стаціонарі пацієнтів контрольної групи становило (25,0±0,2) ліжко-днів, а пацієнтів основної групи, у курс лікування яких був включений глутоксим, — (20,0±0,2) ліжко-днів.

Таким чином, одним з перспективних препаратів при лікуванні хворих на псоріаз є «Глутоксим». Даний препарат належить до нового класу лікарських речовин — тіпоетинів, що мають унікальні біологічні ефекти та завдяки

ним діють на внутрішньоклітинному рівні тіолового обміну й таким чином відіграють важливу роль у регуляції метаболічних процесів у клітинах і тканинах. Під впливом глутоксиму відбувається стимуляція проліферації й диференціювання нормальних клітин та активація процесів генетично запрограмованої клітинної загибелі (апоптозу) трансформованих клітин [4, 8]. Дія препарату реалізується через депресію редокс-потенціалу в трансформованих клітинах. Показано, що депресія редокс-потенціалу може викликати апоптоз як за рахунок збільшення періоду напівжиття білка p53, так і за допомогою впливу на каскад фосфопротеїнкіназ Ras-сигнального шляху. Отже, глутоксим нормалізує метаболізм клітини й справляє цитопротекторну дію.

Висновки

У хворих на псоріаз після комплексного лікування з глутоксимом відмічалась відсутність експресії білків p16 і p19 в шипоподібному й базальному шарах, а експресія p21 і p53 була слабкою (3–5 %), що свідчить про підвищення апоптичної активності клітин епідермісу й зниження проліферації. При гістологічному дослідженні, проведеному після лікування глутоксимом, спостерігали переважно слабку виражений роговий шар, місцями з помірним гіперкератозом, позитивна динаміка в стані інших шарів епідермісу та мікроциркуляторного русла дерми; прискорення регресування псоріатичних висипань. Завдяки включенню в комплексну терапію хворих на псоріаз глутоксиму тривалість перебування хворих у стаціонарі значно скоротилась.

Використання глутоксиму є доцільним при лікуванні хворих на псоріаз у зв'язку з легкістю його застосування як у стаціонарі, так і в амбулаторії, високою ефективністю при лікуванні будь-яких форм псоріазу, скороченням терміну лікування хворих та відсутністю побічних ефектів.

Список літератури

1. Lee E., Jeon S.H., Yi J.I. et al. Calci potriol inhibits autocrine phosphorylation of EGF receptor in a calcium-dependent manner, a possible mechanism for its inhibition of cell proliferation and stimulation of cell differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 284, 2: 419–425.
2. Ліфшиц Є.Г., Федотов В.П. Імунопатоморфологічні аспекти псоріатичної хвороби. *Дерматологія, косметологія, сексопатологія* 2005; 1 (2): 148–155.
3. Chaturvedi V., Cesnjaj M., Bacon P. et al. Role of INK4a/Arf locus-encoded senescent checkpoints activated in normal and psoriatic keratinocytes. *Am. J. Pathol.* 2003; 162 (1): 161–170.
4. Laporte M., Galand P., Fokan D. et al. Apoptosis in established and healing psoriasis. *Dermatol.* 2000; 200, 4: 314–316.
5. Pivarski A., Szell M., Kemeny Z. et al. Serum factors regulate the expression of the proliferation related genes alpha 5 integrin and keratin 1, but not keratin 10, in HaCaT keratinocytes. *Arch. Dermatol.* 2001; 293, 4: 206–213.
6. Batinac T., Zamolo G., Jonjic N. et al. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004; 90 (1): 120–127.
7. Новиков А.И., Кононов А.В., Охлопков В.А. и др. Эффективность глутоксима в комплексной терапии больных каплевидной формой псориаза. *Рос. журн. кожных и венерических болезней* 2003; 1: 38–41.

8. Суханова Н.М., Самсонов В.А., Смолянникова В.А. Дайвонекс (кальципотриол) в комплексной терапии больных псориазом с учетом иммуногистохимических показателей кожи. Вестн. дерматологии и венерологии 2003; 4: 26–29.

ТИОПОЭТИНЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Ю.А. Ольховская

Изучали иммуногистологические характеристики гиперпролиферативных процессов на уровне ингибиторов клеточного цикла у больных псориазом и оценивали патогенетические механизмы современных методов терапии. Выявлено повышение экспрессии белков p16, p19, p21, p53 в коже больных псориазом. Предложены новые иммуногистохимические критерии для выбора терапии и оценки прогноза течения псориаза. Обосновано введение в стандартные схемы лечения иммуномодулирующего препарата «Глутоксим», который нормализует метаболические процессы в клетках, ускоряет обратное развитие псориаза, вследствие чего сокращается время пребывания пациентов в стационаре.

Ключевые слова: ингибиторы клеточного цикла, белки p16, p19, p21, p53, апоптоз, глутоксим.

THIOPROETINES IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH PSORIASIS

J.O. Olhovska

The immunohistological characters of hyperproliferation on level of inhibitors of cellular cycle at patients with psoriasis were studied and pathogenesis mechanisms of modern methods of therapy were evaluated. The increase of proteins p16, p19, p21, p53 expression was ascertained in skin of patients with psoriasis. The new immunohistochemical criterions for choice of therapy and for appraisement of psoriasis' course prognosis were proposed. The administration of glutoxim in standart schemes of treatment was grounded, that medicine normalizes metabolic processes in cells, accelerates reverse evolution of psoriasis and reduces terms of hospital treatment.

Key words: inhibitors of cellular cycle, proteins p16, p19, p21, p53, apoptosis, glutoxim.

Поступила 05.12.07

ПЕДІАТРІЯ

ПОРУШЕННЯ У МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОМУ РУСЛІ У ПІДЛІТКІВ,
ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Г.В. Летяго

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Вивчено стан мікроциркуляції у підлітків, хворих на остеоартроз, методом лазерної доплерівської флоуметрії з визначенням показника мікроциркуляції і коефіцієнта варіації та методом капіляроскопії нігтьового ложа. Визначено, що у досліджуваних як показник мікроциркуляції, так і коефіцієнт варіації значно зменшувалися не тільки відносно аналогічних показників у пацієнтів групи порівняння, але й зі збільшенням тривалості хвороби. Поряд з цим мали місце зменшення капілярних рядків, кількості капілярів у рядку, сповільнення швидкості кровообігу, феномен агрегації еритроцитів та були наявні відкриті артеріовенозні анастомози. Встановлено, що у підлітків, хворих на остеоартроз, спостерігаються порушення на мікроциркуляторному рівні, які можуть впливати на прояви та прогресування захворювання.

Ключові слова: остеоартроз, підлітки, мікроциркуляція, лазерна доплерівська флоуметрія, капіляроскопія нігтьового ложа.

Питання патогенезу, клініки та діагностики остеоартрозу вивчаються досить давно. Це пов'язано із тим, що остеоартроз — одне із розповсюджених захворювань, яке супроводжується не тільки руйнуванням суглобового хряща, а й залученням у патологічний процес усіх елементів суглоба. Клінічно цей процес проявляється досить стійким больовим синдромом, який формує умови для погіршення якості життя таких пацієнтів. Останнім часом спостерігається загрозлива тенденція до «омолодження» цього захворювання, його розвитку в осіб молодого, середнього віку та підлітків [1]. Серед факторів, що сприяють формуванню дегенеративного процесу у суглобах, виділяють перш за все травми, заняття спортом, запальні процеси у суглобах, спадковість, сполучнотканинну дисплазію. Окремо звертають увагу на гіпермобільний синдром, який характеризується збільшеною відносно статистичної норми амплітудою рухів у суглобах. В дитячій популяції частота гіпермобільного синдрому досить висока — 15–20 %. Надмірна рухливість у суглобах сприяє порушенню конгруентності суглобових поверхонь, неправильному розподілу фізичного навантаження на елементи суглоба і, як наслідок, може призводити до травм, підвивихів, крововиливів у суглоб. Таким чином формуються умови для розвитку остеоартрозу.

Дослідження науковців у напрямку розв'язання проблеми остеоартрозу дозволили встановити важливі ланки його патогенезу. Так, визначено, що руйнування суглобового хряща супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), змінами у метаболізмі основних компонентів сполучної тканини (протеогліканів та колагену), активацією ферментів (колагенази, еластази, желатинази, стромелізіну, які руйнують елементи хряща) [2]. Аналогічні порушення в імунній системі та метаболізмі сполучної тканини виявляються не тільки у дорослих, а й у підлітків, хворих на остеоартроз [3]. Окрім окреслених факторів у розвитку остеоартрозу, за даними [4], важливу роль відіграє і система мікроциркуляції, яка бере участь у формуванні будь-якого патологічного процесу. При вивченні стану мікроциркуляції при остеоартрозі у дорослих встановлено, що дане захворювання супроводжується значними відхиленнями у кровопостачанні суглоба. Так, за даними [5], зміни на рівні мікроциркуляторного русла у дорослих супроводжуються сповільненням капілярного кровообігу, наявністю безсудинних ділянок та анатомічною перебудовою мікросудин. Такі морфологічні порушення формують умови для недостатнього забезпечення тканин поживними речовинами, киснем і для розвитку різноманіт-

них метаболічних зсувів у клітинах суглоба. Однак незважаючи на те що ланки розвитку остеоартрозу у дорослих вивчені досить глибоко, у підлітків вони залишаються не уточненими. Це стосується й стану системи мікроциркуляції.

Метою нашого дослідження було вивчення стану мікроциркуляції у підлітків, хворих на остеоартроз, що розвинувся на тлі гіпермобільного синдрому.

Матеріал і методи. Під спостереженням в клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» знаходилося 106 підлітків 14–18 років (77 дівчинок, 29 парубків), хворих на остеоартроз, що розвинувся на тлі гіпермобільного синдрому (основна група), та 20 пацієнтів із гіпермобільним синдромом без ознак остеоартрозу (група порівняння). В основній групі досліджуваних зважали на тривалість хвороби (до 1 року та більше 1 року). Діагноз остеоартрозу встановлювали відповідно до сучасної класифікації хвороб МКХ-10 та класифікації ревматичних захворювань [6]. Дебют остеоартрозу на тлі гіпермобільного синдрому, який визначали за характерними для цього захворювання скаргами (артралгії переважно надвечір та після фізичного навантаження, при спусканні зі сходів, хрускотіння в уражених суглобах) та рентгенологічними ознаками за Kellgren, відбувся у середньому в (14,69±0,15) року. Тривалість остеоартрозу становила (3,02±0,02) року.

Стан системи мікроциркуляції вивчали за допомогою методу лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) на апараті ЛАКК-01 за загальноприйнятою методикою [7]. Визначали показник мікроциркуляції (ПМ, перфузійні одиниці — п. од.) та коефіцієнт варіації (К_v, %). Методом капіляроскопії нігтьового ложа визначали кількість капілярних рядків та капілярів у окремому рядку, візуальну наявність порушень кровообігу у капілярах, феномен агрегації еритроцитів та відкриті артеріовенозні анастомози. Дослідження проводили на капілярах нігтьового ложа фаланги IV пальця правої руки, зранку до прийому їжі при температурі навколишнього середовища 22 °С за допомогою капіляроскопа М-70А зі збільшенням у 28 разів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із використанням пакета програм Microsoft Office 2003 з оцінкою середньої величини (М, Р) та її похибки (m, p). Для визначення вірогідності показників використано критерії Стьюдента та Фішера.

Результати дослідження. Встановлено, що у підлітків, хворих на остеоартроз, за даними як ЛДФ, так і капіляроскопії нігтьового ложа визначалися порушення у системі мікроциркуляції. Перш за все про це свідчив ПМ, який

характеризує динамічні процеси мікроциркуляції крові, тобто зміни потоку крові за одиницю часу в зондуємому об'ємі. У хворих основної групи ПМ був значно нижчим, ніж в групі порівняння, — (1,06±0,03) проти (1,23±0,06) п. од. (p<0,05). Аналогічна тенденція спостерігалася і при розподілі за статтю (p<0,05). Крім того, на значення ПМ впливала і тривалість хвороби. Так, при наявності ознак остеоартрозу менше 1 року ПМ становив (1,24±0,05) п. од., а при остеоартрозі більше 1 року — (1,08±0,05) п. од. (p<0,05).

При оцінці отриманих результатів також зважали й на К_v, так як його зниження відображає погіршення мікроциркуляції процесів. Ми встановили, що К_v, як і ПМ, змінювався у хворих на остеоартроз. Так, К_v у хворих на остеоартроз був значно нижчим, ніж у підлітків із гіпермобільним синдромом без остеоартрозу (p<0,05). Слід зазначити, що таке уповільнення інтенсивності мікроциркуляції відбувалося переважно в осіб чоловічої статі основної групи (p<0,05), тоді як у дівчинок обох груп різниці у значеннях К_v ми не виявили. Тривалість остеоартрозу також впливала на К_v. Так, у хворих з наявністю ознак остеоартрозу менше 1 року К_v становив (20,24±5,31) %, а при остеоартрозі більше 1 року — (17,86±5,68) %. Слід зазначити, що у осіб жіночої статі незалежно від тривалості остеоартрозу К_v був приблизно однаковим — (17,42±6,90) проти (17,05±5,87) %. Цей факт може вказувати на те, що порушення мікроциркуляції у дівчинок формуються вже на початковому етапі розвитку захворювання.

За даними капіляроскопії нігтьового ложа ми встановили, що у хворих на остеоартроз у переважній більшості підлітків кількість капілярних рядків (норма від 3 і більше) була зниженою — (74,53±4,23) %. Поряд із цим капілярний рядок складався зі зменшеної кількості капілярів (менше 8 у рядку) — (55,66±4,83) %. Слід зазначити, що нормальна кількість рядків та капілярів у них, що відповідають нормі, в групі порівняння визначалися значно частіше, ніж у основній групі (p<0,05). Паралельно зі зменшенням функціонуючих капілярів у хворих основної групи спостерігалася й сповільнення швидкості кровообігу в капілярах — (80,65±5,02) %. За даними капіляроскопії в групі порівняння також відмічалася сповільнення кровообігу, але значно рідше (p<0,01). Тривалість хвороби суттєво не впливала на архітектонічну будову капілярних мереж та швидкість кровообігу. Порушення кровообігу при остеоартрозі у (48,11±4,85) % супроводжувалося феноменом агрегації еритроцитів, здебільшого одичною — (90,19±4,17) %, але при тривалості остеоартрозу 1 рік і більше у таких хворих

з'являвся феномен численної агрегації еритроцитів — $(9,81 \pm 4,17) \%$, що, можливо, вказувало на несприятливий перебіг захворювання. В групі підлітків із гіпермобільним синдромом без ознак остеоартрозу визначався тільки феномен одиначної агрегації еритроцитів — $(45,00 \pm 11,41) \%$. Майже у 1/3 пацієнтів основної групи виявлялися функціонуючі артеріовенозні анастомози, наявність яких свідчила про шунтування крові в обхід капілярних мереж, що, очевидно, також сприяє закриттю капілярів, сповільненню кровообігу та розвитку феномена агрегації еритроцитів. Особливо збільшувалася їхня кількість при більш тривалому перебігу захворювання — $(20,83 \pm 8,29)$ і $(79,17 \pm 8,29) \%$ ($p < 0,001$). В групі порівняння відкриті артеріовенозні анастомози спостерігалися в поодиноких випадках — $(10,00 \pm 6,88) \%$.

Обговорення результатів. Вивчаючи стан кровообігу у підлітків, хворих на остеоартроз, ми встановили порушення у системі мікроциркуляції. На це вказувало зниження ПМ та К_v, які безпосередньо відображають стан мікроциркуляції. Це також підтверджувалося даними, отриманими при проведенні капіляроскопії нігтьового ложа. Визначено, що у підлітків, хворих на остеоартроз, візуально чітко формуються умови для погіршення кровопостачання. Це проявлялося зниженням

кількості функціонуючих капілярів у рядку та кількості самих рядків, сповільненням кровообігу та феноменом агрегації еритроцитів, особливо численної, та наявністю відкритих артеріовенозних анастомозів. Отримані нами результати стосовно порушень кровопостачання при остеоартрозі у підлітків співпадають з результатами інших досліджень у дорослих із цією патологією [5]. Як і у дорослих, хворих на остеоартроз, у підлітків формуються умови для обхідного руху крові за рахунок відкриття артеріовенозних анастомозів. Усі ці фактори сприяють недостатньому надходженню поживних речовин до тканин суглоба, особливо до хряща, створюються умови для розвитку кисневого голодування, і, як наслідок, порушується тканинний метаболізм.

Висновки

1. У підлітків, хворих на остеоартроз, формуються порушення в мікроциркуляторному руслі, які проявляються змінами у судинній, внутрішньосудинній та периваскулярній ланках.

2. Зміни на рівні мікроциркуляції поглиблюються зі збільшенням тривалості хвороби, що у подальшому може впливати на інтенсивність метаболічних процесів у суглобовій системі та сприяти прогресуванню деструктивних змін у хрящі.

Список літератури

1. Лебець І.С., Костюріна Н.О., Матвієнко О.В., Летяго Г.В. Клініко-біохімічна характеристика остеоартрозу у підлітків. Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна 2004; 9, 639: 60–63.
2. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практическое руководство. К.: Морион, 2003. 448 с.
3. Лебець І.С., Неліна І.М., Костюріна Н.О., Матвієнко О.В. Характеристика імунологічного гомеостазу у підлітків із остеоартрозом. Врач. практика 2004; 5: 26–28.
4. Котельников В.П. Периферическое кровообращение при деформирующем артрозе. Вестн. хирургии им. И.И. Грекова 1994; 8: 64–67.
5. Королёва С.В. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции при остеоартрозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2001. 24 с.
6. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. К.: Катран групп, 2002. 214 с.
7. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей; Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. М.: Медицина, 2005. 256 с.

ІЗМЕНЕНІЯ В МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОМУ РУСЛІ У ПОДРОСТКІВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

А.В. Летяго

Исучено состояние микроциркуляции у подростков с остеоартрозом методом лазерной доплеровской флоуметрии с определением показателя микроциркуляции и коэффициента вариации и методом капилляроскопии ногтевого ложа. Определено, что у подростков с остеоартрозом как показатель микроциркуляции, так и коэффициент вариации значительно уменьшались не только относительно аналогичных показателей у пациентов группы сравнения, но и при увеличении длительности болезни. Параллельно с этим имели место уменьшение капиллярных рядов, количества капилляров в ряду, замедление скорости кровотока, феномен агрегации эритроцитов и открытые артериовенозные анастомозы. Установлено, что у подростков с остеоартрозом наблюдаются нарушения на микроциркуляторном уровне, которые могут влиять на проявления и прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: остеоартроз, подростки, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, капилляроскопия ногтевого ложа.

MICROCIRCULATORY BED DISORDERS IN ADOLESCENTS SUFFERING FROM OSTEOARTHRITIS**G.V. Letyago**

The microcirculation status in adolescents with osteoarthritis was studied by the method of laser doppler flowmetry with determination of microcirculation findings and the coefficient of variation, as well as nail bed capillaroscopy. It was established, that in patients with osteoarthritis both microcirculation findings and the coefficient of variation decreased significantly in comparison with the same findings in patients from the control group, and were accompanied by an increased disease duration. At the same time there was registered a decrease in capillary rows number, and in the number, and in the number of capillaries in a row, a slow-down in circulation velocity and red blood cell aggregation phenomenon, as well as presence of open arteriovenous anastomoses. It was established, that in adolescents with osteoarthritis there can be observed some disorders in microcirculation which can have an influence on the disease manifestations and progress.

Key words: *osteoarthritis, adolescents, microcirculation, laser doppler flowmetry, nail bed capillaroscopy.*

Поступила 13.12.07

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ПРОТЕОЛИЗА БЕЛКОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Д.А. Кашкалда, И.С. Лебец, Е.В. Матвиенко

*Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков
Академии медицинских наук Украины», г. Харьков*

Исследована активность ферментов катаболизма коллагена и эластина в сыворотке крови подростков с остеоартрозом в разные времена года. Выявленные изменения показателей активности коллагеназы, эластазы и уровней ингибиторов эластазы у больных относительно данных у здоровых выходят за рамки нормальных сезонных колебаний и указывают на участие этих ферментов в развитии заболевания.

Ключевые слова: *подростки, коллагеназа, эластаза, ингибиторы эластазы, остеоартроз, времена года.*

Жизнедеятельность организма можно представить как четко скоординированную систему биологических ритмов от субклеточного и до организменного уровня. Данная система постоянно корректируется изменениями, происходящими как в организме, так и во внешней среде [1]. Именно способность адекватно отвечать на различные эндогенные и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов характеризует стабильность человеческого организма и здоровье человека. Доказано, что различные патологические и стрессовые состояния сопровождаются десинхронизмом — нарушением и расстройством архитектоники биологических ритмов [2]. Чаще при различных заболеваниях изучают циркадианные и сезонные ритмы. Последние рассматриваются как показатель внутренней устойчивости организма и как способ адаптации.

Особое внимание в формировании ответной реакции организма на различные патологические состояния имеет система протеиназа–антипротеиназа. Проведены единичные исследования, касающиеся в основном сезонных изменений уровня ингибиторов протеолитических ферментов. Отмечено повышение содержания α_1 -ингибитора протеиназ (основного ингибитора активности эластазы) в осенний период относительно такового в весенний период. Особенно подчеркивается выраженность сезонных колебаний у мальчиков [3].

Ранее нами была установлена патогенетическая роль ферментов катаболизма коллагена и эластина у подростков с остеоартрозом [4]. Принимая во внимание тот факт, что развитие десинхронизма является ранним признаком изменений функционального состояния организма, глубина которого, как правило, коррелирует с тяжестью основного заболевания, а исчез-

новение его служит объективным критерием его положительной эволюции [5], можно предположить, что выявление колебаний в сезонных нарушениях активности протеолитических ферментов не только может подчеркнуть их патогенетическое значение для остеоартроза в целом, но и позволит повысить уровень диагностики обострений процесса и своевременно назначить адекватную терапию. До настоящего времени зависимость течения остеоартроза от сезонной организующей системы не изучена.

В связи с этим целью нашей работы явилось исследование сезонных колебаний активности ферментов катаболизма коллагена и эластина у подростков с остеоартрозом.

Материал и методы. Под наблюдением находились 86 подростков с остеоартрозом в возрасте 12–17 лет. Группу контроля составили 19 практически здоровых сверстников. Исследования проводились осенью, зимой и весной. Определяли в плазме крови активность коллагеназы [6], в сыворотке крови активность эластазы и уровень ее ингибиторов [7].

Проведен статистический анализ с использованием пакетов программ Statgraphics Plus 5.0. Для оценки достоверности различий применен критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Проанализированы сезонные колебания изменений активности ферментов и уровня их ингибиторов у здоровых подростков. Результаты исследований представлены в таблице.

Установлено, что в осенний и зимний периоды года коллагенолитическая активность плазмы крови у здоровых почти одинакова, а весной наблюдается достоверное ее увеличение ($p < 0,05$). Активность эластазы имеет высокие значения весной и осенью и достоверно превышает таковые в зимний период ($p < 0,05$). Уро-

Сезонные колебания протеолитических ферментов и их ингибиторов у здоровых и у подростков с остеоартрозом

Группа обследованных	Время года	Коллагеназа, мкмоль/л/ч	Эластаза, мкмоль/л/ч	Ингибиторы эластазы, г/л
Контрольная	Осень (n=7)	7,17±1,16 [#]	48,07±6,02	0,26±0,03 [#]
	Зима (n=5)	6,88±0,51 [#]	32,50±4,13 [@]	0,38±0,11
	Весна (n=7)	10,34±1,64	44,43±7,86	0,40±0,07
Больных с остеоартрозом	Осень (n=29)	16,74±1,48*	40,21±3,18 [#]	0,39±0,03*
	Зима (n=23)	16,74±1,59*	40,22±4,11 [#]	0,26±0,02 [@]
	Весна (n=34)	16,30±1,18*	29,35±2,19*	0,27±0,02 [@]

Примечание. $p < 0,05$ при сравнении: * с аналогичным показателем здоровых лиц; # с показателем весной внутри группы; @ с показателем осенью внутри группы.

вень ингибиторов эластазы в сыворотке крови в осенне-зимний период является зеркальным отражением изменений активности эластазы.

Таким образом, у здоровых подростков наблюдается сезонная зависимость активности ферментов и уровня их ингибиторов, проявляющаяся активацией ферментов в осенний (эластазы) и весенний (коллагеназы и эластазы) периоды года на фоне определенного снижения уровня ингибиторов эластазы в сыворотке крови.

При изучении сезонной динамики активности протеолитических ферментов у больных с остеоартрозом выявлены особенности их годового ритма. Установлено, что независимо от сезона активность коллагеназы при остеоартрозе достоверно выше таковой у здоровых сверстников ($p < 0,05$).

Сопоставив выявленные сезонные колебания активности коллагеназы у больных остеоартрозом с данными контрольной группы, мы определили сходство в направленности изменений показателя в осенний и зимний периоды года, однако весной изменения ее активности в сравниваемых группах различны. Так, если у здоровых подростков активность фермента повышается ($p < 0,05$), то у больных с остеоартрозом она остается на том же уровне, что и в осенне-зимний период. Это может свидетельствовать о нарушении сезонной ритмичности активности фермента.

Обнаружены некоторые особенности сезонных колебаний и со стороны активности эластазы. Так, осенью и зимой активность фермента в сыворотке крови больных с остеоартрозом имеет одинаковые значения, а весной снижается ($p < 0,05$). Однако относительно данных контрольной группы сезонный ритм активности эластазы у подростков с остеоартрозом имеет противоположную направленность: активность снижается осенью на 16,4 %, увеличивается зимой на 19,2 % и снижается весной на 51,7 % ($p < 0,05$).

Следует отметить, что у больных с остеоартрозом в осенний период года на фоне снижения активности эластазы наблюдается компенсаторное повышение содержания ее ингибиторов в сыворотке крови ($p < 0,05$). Однако зимой их уровень снижается ($p < 0,05$) и остается таким же и весной. Сравнив сезонные колебания уровня ингибиторов эластазы в сыворотке крови у здоровых детей и больных остеоартрозом, мы установили разнонаправленные изменения биоритма этого показателя, свидетельствующие, по-видимому, с одной стороны, об адекватной реакции белков ингибиторов на активацию фермента (осень), с другой — об их несостоятельности (зима).

Таким образом, у подростков с остеоартрозом наблюдаются изменения активности ферментов катаболизма коллагена и эластина в зависимости от времени года. Обнаруженные изменения выходят за рамки нормальных сезонных колебаний, что приводит к рассогласованности биологических годовых ритмов организма, снижению адаптационных возможностей организма, формированию патологии, а также к сезонным особенностям ее проявлений.

Полученные данные о сезонных изменениях активности протеолитических ферментов у подростков с остеоартрозом позволяют назначать адекватную терапию в различные периоды года, что повысит эффективность лечения, уменьшит частоту сезонных обострений заболевания и улучшит его прогноз.

Выводы

1. Изменения активности протеолитических ферментов у подростков с остеоартрозом выходят за рамки нормальных сезонных колебаний, что указывает на их участие в формировании заболевания.

2. Нарушения сезонного ритма активности эластазы обусловлены несостоятельностью ее ингибиторов.

Список литературы

1. *Touitou Y., Haus E.* Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine. Springer-Verlag, 1992. 137 p.
2. Хронобиология и хрономедицина; Под ред. Ф.И. Комарова. М.: Медицина, 1989. 400 с.
3. *Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И.* Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1988. 198 с.
4. *Лебець І.С., Кашкалда Д.А., Шевченко Н.С., Матвієнко О.В.* Роль ферментів у розвитку остеоартрозу в підлітків. Вісн. наукових досліджень 2007; 1: 49–51.
5. Хронобиология и хрономедицина; Под ред. Ф.И. Комарова. М.: Триада-Х, 2000. 488 с.
6. *Шараев П.Н., Пишков В.Н., Зворыгина Н.Г. и др.* Определение коллагенолитической активности плазмы крови. Лаб. дело 1987; 1: 60–62.
7. *Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терентьев А.Г.* Определение активности эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови с помощью хромогенных субстратов. Клин. лаб. диагностика 1992; 5–6: 58–61.

СЕЗОННА ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ ПРОТЕОЛІЗУ БІЛКІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ПІДЛІТКІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ

Д.А. Кашкалда, І.С. Лебець, О.В. Матвієнко

Досліджено активність ферментів катаболізму колагену і еластину в сироватці крові підлітків, хворих на остеоартроз, у різні пори року. Зміни показників колагенази, еластази і рівнів інгібіторів еластази у хворих відносно даних у здорових виходять за рамки нормальних сезонних коливань і вказують на участь цих ферментів у розвитку захворювання.

Ключові слова: підлітки, колагеназа, еластаза, інгібітори еластази, остеоартроз, пори року.

SEASONAL DYNAMICS OF THE ACTIVITY OF CONNECTIVE TISSUE PROTEINS PROTEOLYSIS ENZYMES IN ADOLESCENTS WITH OSTEOARTHRISIS

D.A. Kashkald, I.S. Lebets, E.V. Matvienko

The activity of catabolism enzymes such as collagen and elastin in the serum of adolescents with osteoarthritis during different seasons of the year was studied. The found changes in the parameters of collagenase, elastase and inhibitors of elastase activity in the patients as compared to the data in healthy persons, are beyond the normal seasonal variations, thus indicating the participation of the enzymes in the development of the disease.

Key words: adolescents, collagenase, elastase, elastase inhibitors, osteoarthritis, seasons of the year.

Поступила 13.12.07

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Р.В. Капустин

*Харьковский национальный медицинский университет
Областная клиническая больница, г. Харьков*

Показана зависимость выраженности гормональных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией от право- или левополушарной неврологической симптоматики с использованием методов ультразвуковой доплерографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Ключевые слова: *хронические нарушения мозгового кровообращения, ультразвуковая доплерография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, гормональный гомеостаз.*

Дисциркуляторная энцефалопатия является одной из наиболее частых клинических форм в ангионеврологии. Наблюдаемое в мире старение населения и рост в его структуре доли лиц старших возрастных групп, связанный с увеличением продолжительности жизни, предполагают дальнейшее распространение хронической недостаточности мозгового кровообращения [1].

В ходе эпидемиологических исследований хорошо изучены факторы риска развития цереброваскулярной патологии. К ним относятся артериальная гипертензия и атеросклероз [2]. Клинически дисциркуляторная энцефалопатия характеризуется феноменологическим многообразием, обусловленным как патогенетическими особенностями сосудистого процесса, так и преимущественным поражением тех или иных структур головного мозга [3].

Последние два десятилетия являются новым этапом в изучении цереброваскулярной патологии. К современным методам диагностики, объективизирующим нарушения мозгового кровообращения, относятся ультразвуковая доплерография интракраниальных сосудов и молекулярная визуализация [4]. Последняя представлена рентгеновской компьютерной, магнитно-резонансной, позитронной эмиссионной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) [5].

ОФЭКТ относится к ядерным медицинским методикам визуализации молекулярных изменений патологических процессов в тканях [6]. У ОФЭКТ в отличие от магнитно-резонанс-

ной томографии есть дополнительные преимущества, связанные с возможностями осуществления количественного анализа и достижения более высокого пространственного разрешения. Данная методика позволяет количественно оценить степень нарушения кровообращения в различных отделах головного мозга [7].

Изменение состояния ряда гомеостатических систем организма в ходе хронических нарушений мозгового кровообращения является, с одной стороны, следствием прогрессирования основного патологического процесса, а с другой — причиной, усугубляющей церебральную и центральную гемодинамику, функционально-морфологическое состояние центральной нервной системы [8, 9]. Одной из таких систем организма является эндокринная [10]. Активация гипоталамо-гипофизарной и других звеньев эндокринной системы организма у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией вначале выступает как компенсаторная реакция, а затем в ходе прогрессирования хронической церебральной ишемии становится патологической. На активность эндокринной системы у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией может влиять как причинный фактор хронических нарушений мозгового кровообращения, так и выраженность неврологической симптоматики у данных пациентов, а также степень кровоснабжения гипоталамической, таламической и других зон головного мозга.

Влиянию межполушарной асимметрии на гомеостатические системы организма посвящен ряд работ. В одних исследованы цереб-

ральная гемодинамика и влияние межполушарной асимметрии на метаболизм головного мозга (креатина, холина, лактата и ацетиласпартата) у людей пожилого возраста [11], в других — влияние межполушарной асимметрии на гормональный гомеостаз у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения без учета причинных факторов острых нарушений мозгового кровообращения [12].

Данные о влиянии межполушарной асимметрии на гомеостатические системы организма у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения малочисленны, разрозненны и не учитывают состояния ряда важных биологических систем организма при прогрессировании хронической ишемии головного мозга. Основы о возможном влиянии межполушарной асимметрии на ряд биологических систем организма, церебральный кровоток, функциональную активность головного мозга у больных как с острыми, так и с хроническими нарушениями мозгового кровообращения разрабатывались и продолжают совершенствоваться доктором медицинских наук, профессором Е.Г. Дубенко [13, 14].

Цель настоящего исследования — показать возможность влияния различных церебральных структур пораженного полушария головного мозга на состояние гормонального гомеостаза у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения.

Материал и методы. Под наблюдением находились 99 пациентов (51 мужчина и 48 женщин) в возрасте 50–60 лет с дисциркуляторной энцефалопатией гипертонико-атеросклеротического генеза, находившихся на амбулаторном лечении в консультативной поликлинике Харьковской областной клинической больницы. Из них 94 (94 %) пациента имели безинсультное течение заболевания, тогда как 5 (5 %) больных перенесли ишемический инсульт различной локализации со сроком давности 3 мес и более. Больные, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, в анамнезе имели по шкале Ренкина 3 балла.

Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии был поставлен на основании неврологического, нейропсихологического исследований, ультразвуковой доплерографии и магнитно-резонансной томографии и соответствовал действующей классификации Е.В. Шмидта в дополнении А.Э. Радзевича [3, 15].

В целях детальной оценки неврологического статуса применяли следующие шкалы: шкала Тиннетти (Functional Mobility Assessment in Elderly Patient), шкала тревоги Спилбергерера, скрининг-оценка умственного состояния (Mini Mental State Examination — MMSE), MFI-20, MCA: FMA (Motor Club As-

essment: Functional Movement Activities) и шкала Ренкина для оценки функциональных последствий перенесенного инсульта [16].

В исследование не включены пациенты, страдающие дисциркуляторной энцефалопатией третьей стадии гипертонического, атеросклеротического, смешанного генезов, сахарным диабетом, васкулитами разного генеза, заболеваниями крови, онкологической патологией, требующие применения тромболитической и антикоагулянтной терапии, болезнью Альцгеймера, дисциркуляторной энцефалопатией метаболического, токсического и гипоксического генезов, а также после оперативного лечения на крупных экстра- и интракраниальных сосудах.

Причиной дисциркуляторной энцефалопатии у всех больных явилось сочетание гипертонической болезни и атеросклероза.

Контрольной группой служили 60 здоровых добровольцев, не страдающих артериальной гипертензией, хронической ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, идентичных по полу, возрасту и образованию.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, была проведена ультразвуковая доплерография интракраниальных сосудов на сонографе типа ТС 2-64 (Япония), с использованием мониторингового датчика 2 МГц, где регистрировалась линейная скорость мозгового кровотока по передним, средним, задним мозговым артериям, а также в вертебрально-базиллярном бассейне. Кроме того, для отражения морфологического состояния головного мозга всем больным с дисциркуляторной энцефалопатией была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга на магнитно-резонансном томографе «Образ-1».

В исследование включены результаты, полученные при проведении 5 пациентам ОФЭКТ в лаборатории радионуклидной диагностики Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины. ОФЭКТ проводили с использованием 928 МБк, 99 мТс на ОФЭКТ-камере типа Арех. Пациента размещали в положении на спине. Дозы при первых и повторных измерениях были одинаковыми. Голову пациента позиционировали так, чтобы обеспечить параллельность площадей выполненных срезов и линии от угла глаза к наружному слуховому проходу с двух сторон.

Количественный анализ полученных данных основывался на величинах скорости счета импульсов, полученных из зоны интереса.

Для оценки результатов суммировали визуализационные данные на трех смежных срезах.

Были выделены следующие зоны интереса: бассейны передней, средней и задней мозговых артерий;

полушария большого мозга.

Следует отметить, что показатели ОФЭКТ не являются абсолютными величинами. Поэтому в данном исследовании анализировали относительные изменения.

Для оценки состояния гормонального гомеостаза в периферической крови обследованных больных определяли концентрации гипоталамических гормонов: пролактина, адренокортикотропного (АКТГ), тиреотропного (ТТГ) и соматотропного гормонов (СТГ) — с помощью стандартных наборов РИО.

Результаты и их обсуждение. По данным клинико-инструментального обследования у всех пациентов диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия второй стадии гипертонико-атеросклеротического генеза. У 2 обследованных больных в анамнезе отмечены эпизоды перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой задней мозговой артерии давностью 1 год, а у 3 — острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии давностью 6 мес.

Результаты клинического анализа пациентов свидетельствовали о том, что у 48 больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения была представлена правополушарная неврологическая симптоматика, а у 51 — левополушарная. При этом клинические признаки внутричерепной гипертензии, мозжечково-стволовых нарушений были равно представлены у этих пациентов. Результаты исследования по шкалам тревоги и депрессии: соответственно $(9,6 \pm 2,5)$ и $(2,9 \pm 0,8)$ балла — у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с правополушарной симптоматикой свидетельствовали о незначительных признаках тревожно-фобических и депрессивных расстройств, а у больных с левополушарной симптоматикой эти показатели составляли соответственно $(22,3 \pm 1,7)$ и $(8,9 \pm 0,8)$ балла. Данный факт свидетельствует

о выраженности мнестических, тревожно-фобических и депрессивных нарушений у этих пациентов.

При проведении ультразвуковой доплерографии у обследованных больных с дисциркуляторной энцефалопатией отмечалось снижение линейной скорости кровотока по всем внутричерепным артериям, которое коррелировало с наличием в неврологическом статусе у них мозжечково-стволового, мнестического и пирамидного синдромов (табл. 1).

Асимметрия мозгового кровотока наблюдалась у больных как с право-, так и с левополушарной неврологической симптоматикой, особенно в бассейнах передней и средней мозговых артерий.

Следует отметить тот факт, что у пациентов, перенесших эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения, линейная скорость кровотока на стороне поражения значительно снижалась относительно показателей у пациентов без острых эпизодов в анамнезе. Так, у 2 больных, перенесших ишемический инсульт в бассейне правой задней мозговой артерии, линейная скорость мозгового кровотока по задней мозговой артерии на стороне поражения составляла $(34,5 \pm 4,9)$ см/с, а на интактной стороне и у больных без эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения — $(41,3 \pm 4,9)$ см/с ($p < 0,01$). У 3 больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии, линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии больше снижалась на стороне поражения [$(35,5 \pm 6,1)$ см/с], чем на интактной стороне и у больных без острых эпизодов в анамнезе [$(47,8 \pm 2,5)$ см/с].

Пяти больным дисциркуляторной энцефалопатией второй стадии гипертонико-атеросклеротического генеза с эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе была проведена ОФЭКТ головного мозга.

Таблица 1. Показатели линейной скорости мозгового кровотока у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, см/с

Церебральная артерия	Сторона	Больные с симптоматикой		Группа контроля
		правополушарной	левополушарной	
Внутренняя сонная	Поражения	$32,3 \pm 4,6$	$27,3 \pm 4,7$	$44,1 \pm 3,4$
	Интактная	$38,5 \pm 4,7$	$38,5 \pm 3,6$	
Средняя мозговая	Поражения	$47,8 \pm 2,5$	$35,5 \pm 6,1$	$61,3 \pm 5,2$
	Интактная	$50,6 \pm 6,1$	$47,8 \pm 2,5$	
Передняя мозговая	Поражения	$44,6 \pm 5,1$	$40,6 \pm 4,8$	$46,5 \pm 4,6$
	Интактная	$45,3 \pm 4,6$	$45,3 \pm 4,9$	
Задняя мозговая	Поражения	$34,5 \pm 4,9$	$41,3 \pm 4,9$	$42,2 \pm 4,9$
	Интактная	$41,3 \pm 4,9$	$41,3 \pm 4,9$	
Основная		$34,5 \pm 7,3; p < 0,05$		$36,5 \pm 4,3$

Средние показатели церебрального кровотока в зонах интереса у обследованных больных по данным ОФЭКТ приведены в табл. 2.

Мозговой кровоток снижался в бассейнах передней мозговой артерии на 8 % как в контралатеральном, так и в заинтересованном полушарии.

Значительное снижение показателей мозгового кровотока в бассейнах средней мозговой артерии на 20 % и задней мозговой артерии на 31 % обусловлено наличием у обследованных пациентов постинсультного очага в данных бассейнах.

При исследовании выявлено нарушение церебральной гемодинамики в таламо-гипоталамической области.

В ходе исследования определяли концентрации в периферической крови гормонов гипофиза: пролактина, АКТГ, СТГ и ТТГ (табл. 3).

Полученные данные свидетельствовали о том, что у больных с дисциркуляторной энцефалопатией концентрации гормонов гипофиза меняются по-разному (табл. 3): содержание в периферической крови обследованных пациентов АКТГ, ТТГ и пролактина увеличивается, а концентрация СТГ остается близкой

к нормальным значениям. Данные изменения могут быть связаны с изменением кровообращения в гипоталамо-гипофизарной области при прогрессировании артериоспазма и атеросклеротического поражения стенок сосудов.

Следует отметить, что гормональные изменения были более выражены у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения с правополушарной неврологической симптоматикой, чем у больных с левополушарной симптоматикой. Этот факт связан не только с изменением кровоснабжения гипоталамо-гипофизарной области, но и со степенью нарушения гемодинамики в бассейнах передней и средней мозговых артерий.

Нарушение состояния эндокринной системы у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией указывает на то, что для дисциркуляторной энцефалопатии характерны однонаправленные гормональные реакции компенсаторного характера. Прогрессирование данной патологии головного мозга ведет к тому, что эти реакции становятся патологическими, угнетение или активация которых может оказывать огромное влия-

Таблица 2. Средние показатели церебрального кровотока у обследованных больных по данным ОФЭКТ, мл/100 г/мин

Зона интереса	Группа обследованных больных	Средненормальные значения
Головной мозг	45,39±6,22	48,49±6,99
Интактное полушарие		
все полушарие	51,63±6,79	54,68±7,69
таламус	78,29±8,79	80,77±9,57
средний мозг	47,98±5,34	56,89±5,46
мозжечок	52,23±4,53	56,12±5,42
Пораженное полушарие		
все полушарие	39,21±3,81	—
зона инсульта	18,56±4,13	—
бассейн передней мозговой артерии	57,32±7,12	62,45±7,34
бассейн средней мозговой артерии	44,22±4,12	52,36±4,78
бассейн задней мозговой артерии	42,97±4,56	61,89±5,62

Таблица 3. Содержание гормонов гипофиза в крови обследованных пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения

Гормон гипофиза	Больные дисциркуляторной энцефалопатией с симптоматикой		Группа контроля
	правополушарной	левополушарной	
Пролактин, мкг/л			
у мужчин	7,2±3,1	6,1±3,1	6,2±4,3
у женщин	35,3±2,5	35,2±2,8	1,7±4,3
АКТГ, пг/мл	90,00±9,13	80,00±9,13	30,80±3,40
СТГ, нг/мл	0,47±0,05	0,72±0,04	0,69±0,09
ТТГ, мкг/л	3,12±0,10	1,79±0,10	1,18±0,10

ние на прогноз и исход цереброваскулярных нарушений.

Выводы

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография объективно отражает изменения церебральной гемодинамики, а также объемы регионарного кровообращения головного мозга (в различных участках головного мозга). Ее количественные характеристики достоверно коррелируют с данными ультразвуковой доплерографии интракраниальных сосудов.

Список литературы

1. Дамулин И.В. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых. Всерос. съезд неврологов, 7-й: Тезисы докладов. Н. Новгород, 1995. 213 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 251 с.
3. Радзевич А.Э., Резников К.М., Куликов Ю.А. Ишемические поражения головного мозга: классификация, диагностика, лечение. Харьков. мед. журн. 1993; 3: 16–21.
4. Залеский В.Н., Дынник О.Б. Молекулярная медицина: трансформация процессов внутриклеточной реолокализации фотосенсибилизаторов как резерв эффективности их фотоцитотоксического действия. Укр. мед. часопис 2003; 9: 699–712.
5. Фильченков А.А., Залеский В.Н. Прижизненная неинвазивная визуализация апоптоза: состояние и перспективы исследований. Мед. визуализация 2003; 33: 126–132.
6. Argentine C., Prencipe M. The burden of stroke: a need for prevention. Prevention of ischemic stroke; Ed. by C. Fieschi, M. Fischer. London: Martin Dunitz, 2000: 1–5.
7. Blasberg R.G., Tjuvajev J.G. Molecular-genetic imaging: current and future perspectives. J. Clin. Invest. 2003; 111: 1620–1629.
8. Кузнецов В.В. Полушарные особенности взаимосвязи морфометрических показателей и церебральной гемодинамики у больных, перенесших ишемический инсульт. Проблемы старения и долголетия 2006; 2: 124–129.
9. Кузнецов В.В. Полушарные особенности взаимосвязей метаболизма и церебральной гемодинамики в восстановительный период у больных, перенесших инсульт. Псих. здоровье 2006; 2: 8–14.
10. Волошин П.В., Мерцалов В.С., Верулашвили И.В. Гормональные механизмы формирования ишемической болезни мозга. Мат. 8-го съезда неврологов, психиатров и наркологов УССР. Харьков, 1990: 54.
11. Кузнецов В.В. Полушарные особенности реорганизации метаболизма, морфологии головного мозга и церебральной гемодинамики у мужчин и женщин пожилого возраста с ишемическим инсультом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 2006. 36 с.
12. Верулашвили И.В. Мультисистемная характеристика адаптационных механизмов при острых нарушениях мозгового кровообращения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тбилиси, 1996. 44 с.
13. Дубенко Е.Г., Полухин Д.Д. Выявление и лечение ранней цереброваскулярной патологии в условиях массового осмотра населения. Харьков, 1983. 24 с.
14. Дубенко Е.Г. Атеросклероз сосудов головного мозга. Харьков: ХГУ, 1989. 168 с.
15. Шмидт Е.В., Максудов Г.А. Классификация сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1971; 71: 3–11.
16. Шкалы, тесты, опросники в медицинской реабилитации; Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. М.: Антидор, 2002. 440 с.

КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНІ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Р.В. Капустін

Показано залежність вираженості гормональних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію від право- або лівопівкульової неврологічної симптоматики з використанням методів ультразвукової доплерографії та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії.

Ключові слова: хронічні порушення мозкового кровообігу, ультразвукова доплерографія, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, гормональний гомеостаз.

CLINICO-HORMONAL DYSFUNCTIONS AT PATIENTS WITH CHRONIC INFRINGEMENTS OF BRAIN BLOOD CIRCULATION

R.V. Kapustin

The dependence of expressiveness of hormonal infringements at patients with discirculatory encephalopathy from the right or left brain neurological semiology was shown with use of a method ultrasonic dopplerographic an one-photon issue computer tomography.

Key words: chronic infringements of brain blood circulation, ultrasonic dopplerographic, one-photon issue computer tomography, hormonal homeostasis.

Поступила 10.12.07

НООФЕН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ ПРИ БЕСПЛОДИИ И СЕКСУАЛЬНОЙ ГИПЕСТЕЗИИ

В.Е. Чадаев, И.Ю. Кузьмина, М.В. Мироненко, О.О. Романова

Харьковский национальный медицинский университет

Изучена психоэмоциональная сфера при бесплодии. Показано, что между нарушениями в психоэмоциональной сфере существуют корреляционные связи, которые нормализуются с помощью ноотропного препарата «Ноофен». Доказана эффективность и целесообразность назначения ноофена в комплексном лечении бесплодия для снятия астенического и тревожного состояния, а также психопатологических и соматических нарушений.

Ключевые слова: ноофен, бесплодие, психоэмоциональные нарушения.

Бесплодный брак — трагедия семьи, нередко являющаяся причиной разладов в семье и разводов. У пациентов наблюдается повышенная степень невротизации наряду с другими изменениями в эмоционально-психической сфере. Большая часть мечется от врача к врачу, от врача к экстрасенсу, от него к гадалке и т. д. Некоторые не только не доводят до конца необходимые медицинские процедуры и обследования, но зачастую бросают уже оказавшие позитивный терапевтический эффект лечебные мероприятия [1]. В клинической практике при сексуальной гипестезии довольно часто применяются гормональные препараты, коррекция репродуктивной и сексуальной функции которыми не всегда дает желаемый результат, а в ряде случаев сопровождается неблагоприятными побочными эффектами. Это явилось основанием для поиска новых медикаментозных методов лечения.

Цель исследования — изучение психоэмоциональной сферы при бесплодии и возможность лечения ноофеном выявленных неврологических расстройств.

Материал и методы. Обследовано 60 бесплодных женщин с нарушениями психоэмоциональной сферы и сексуальной гипестезией. Средний возраст обследованных больных составил 28 лет. Для оценки эмоционально-психической сферы женщин с бесплодием были использованы следующие методики: личностный опросник (по Айсенку), метод незаконченных предложений, а также карты самооценки состояния вегетативных симптомов и эмоциональных реакций. Все изучаемые симптомы были пронумерованы от 1 до 54. Полученные данные обрабатывали с помощью специальной системы анализа изучаемых параметров для выявления взаимосвязи и взаи-

мовляний признаков. При этом вычисляли коэффициенты парной корреляции, кросс-корреляции, вариации. Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона [2].

С лечебной целью применяли ноофен (регистрационное свидетельство № UA/3773/01/01, разрешенный к применению приказом МОЗ Украины от 28.11.06 № 778), основным действующим веществом которого является ноотропный препарат фенибут.

Результаты. У 15 пациенток имели место отсутствие (8) или снижение (7) либидо и оргазма. 39 женщин не были удовлетворены семейной жизнью, отмечали частые ссоры с супругом без всякого повода, раздражительность и плаксивость. Отмечено, что нарушение сексуальной гармонии супружеских отношений приводило к межличностному и сексуальному конфликту. Особенно ярко проявлялись такие нарушения у бесплодных супругов (18), поскольку у них при кажущемся физическом благополучии были выраженные изменения в психоэмоциональном и сексуальном аспектах. Сочетание всех этих неблагоприятных факторов служило мотивировкой семейных разладов или невротических проявлений, как у мужа, так и у жены. 24 женщины лечились нерегулярно, неоднократно отказывались от обследования и терапии бесплодия. 49 пациенток имели первичное бесплодие, 11 — вторичное. 36 пациенток состояли в первичном браке, 24 — в повторном. У 21 больной были расстройства менструальной функции.

Всем пациенткам для коррекции психоэмоциональной менструальной и генеративной функции проводили лечение ноофеном. Таблетки назначали перед едой по 250 мг 3 раза в день в течение 4–6 недель. Ноофен так-

же рекомендовали для лечения в той же дозировке мужьям при сексуальных и психических расстройствах.

После приема ноофена наблюдались положительные изменения в психической сфере у бесплодных женщин и мужчин с эмоциональными расстройствами.

Проанализирована эффективность лечения ноофеном с катамнезом до двух лет. Из 8 женщин, отмечавших отсутствие либидо и оргазма, у 6 нормализовалось половое влечение, появилось приятное отношение к коитусу, впервые женщины начали испытывать оргазм. Наряду с этим 5 женщин отметили улучшение сексуальной потенции у супругов. У женщин со снижением либидо и оргазма наблюдалось существенное их повышение, т. е. сексуальная функция была нормализована. Следует отметить, что все пациенты отметили улучшение памяти, концентрации внимания, снижение астении, повышение умственной деятельности. У 18 больных нормализовался менструальный цикл. У 42 женщин, применявших ноофен в комплексном лечении бесплодия, в течение 2 лет наступила беременность.

Обсуждение результатов. Анализ полученных данных показал, что у женщин с бесплодием преобладает инвертированная направленность личности и повышенная степень невротизации по сравнению с нормой. Отмечены увеличение тревожности, скрытой агрессивности, снижение настроения, антриба. У 80 % пациенток выявлено уменьшение общей активности, снижающее работоспособность. Установлено, что 40 % женщин озабочены своим будущим, боятся одиночества, возможного вследствие бесплодия.

Системный анализ позволил выяснить, что устанавливается сильная связь между такими показателями, как тревога и напряженность (коэффициенты кросс-корреляции увеличиваются до 0,623 при норме 0,225). Усиливается связь между снижением активности и мотивацией (коэффициенты корреляции увеличиваются до 0,702 при норме 0,352), а также между агрессивностью, раздражительностью и изменчивостью настроения (соответственно до 0,629 по сравнению с 0,252).

Таким образом, выявлены изменения в эмоционально-волевой сфере бесплодных женщин. Установление сильных, жестких связей между тревогой и напряжением, агрессивностью и раздражительностью, снижением активности и мотивацией свидетельствуют, видимо, о заинтересованности аппарата отрицательных эмоций, что позволяет рассматривать состояние больных как стресс-реакцию на отсутствие быстрого результата лечения.

У пациенток обнаружено несколько не связанных между собой комплексов парамет-

ров. Прежде всего следует отметить комплекс, образованный параметрами 2, 5, 25, 15, 18, 28, 50. Это следующие параметры: головная боль — 2; головокружение — 5; тошнота — 15; общая слабость-вялость — 18; изменчивость настроения — 25; шум в голове — 28; раздражительность — 50. Центральным в этом комплексе является параметр 2 — головная боль, который связан почти со всеми остальными параметрами комплекса (рис. 1).

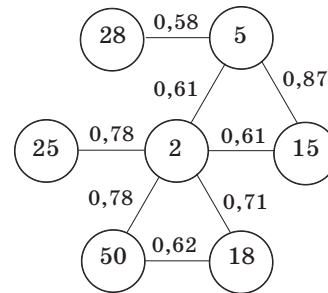


Рис. 1. Структура взаимосвязи параметров (2 — головная боль; 5 — головокружение; 15 — тошнота; 18 — общая слабость, вялость; 25 — изменчивость настроения; 28 — шум в голове; 50 — раздражительность) с указанием коэффициента корреляции между ними

Очевидно, что все параметры данного комплекса связаны с неврологической симптоматикой. Их объединение в коррелированную группу указывает на существование определенных закономерностей в их проявлениях у данных больных и позволяет поставить вопрос о возможных механизмах формирования неврологической реакции у больных с изучаемой патологией. Следует отметить, что после приема ноофена в указанной группе больных соматические составляющие этого комплекса полностью нормализовались, только в отдельных наблюдениях отмечаются проявления расстройства настроения и раздражительности. Отсутствие значимых корреляционных связей комплекса с остальными параметрами указывает на независимость (в статистическом смысле) проявлений группы неврологических показателей у пациентов, что свидетельствует об отсутствии функциональных связей этой группы неврологических показателей с остальной изучавшейся симптоматикой.

Второй комплекс, отмеченный у больных данной группы до лечения, связывает количество параметров и носит диффузный характер. Его основу составляют пары сильно связанных между собой параметров, которые затем объединяются в единый комплекс относительно более слабыми связями. Всего выявлено пять таких пар: 3 и 44 — боли в сердце и потеря аппетита; 7 и 24 — потливость и приподнятое настроение; 8 и 11 — чувство жара

и пульсация в голове; 4 и 13 — боли в различных частях тела и похолодание конечностей; 1 и 6 — отек лица, общая отечность и сердцебиение. Указанные параметры в основном относятся к вегетативным нарушениям, которые также проявляются при некоторых патологических процессах, определяющих закономерности в проявлении этих показателей. Более слабые корреляции связывают отмеченные пары параметров практически в один комплекс (рис. 2), добавляя также к нему и ряд других параметров: 9 — озноб; 12 — пульсация в различных частях тела; 42 — повышенная жажда; 45 — отвращение к пище; 48 — безразличие, апатия. Указанные параметры в основном также определяются проявлением вегетативных расстройств.

После приема ноофена практически все симптомы этой группы нормализуются, за исключением кардинальных симптомов (3, 6) и болей в различных частях тела (4). Значительно увеличилась представленность симптома 24 — приподнятое настроение.

Согласно полученным данным, параметры 14 (частое мочеиспускание) и 21 (внутреннее беспокойство) также связаны между собой у данной группы больных (коэффициент корреляции 0,58).

Отдельно следует отметить комплекс коррелировавших между собой параметров: 19 — страхи; 20 — тревоги; 28 — шум в голове; 39 — бессонница; 53 — малый приступ (petit mal). Эта группа параметров (рис. 2), возможно, отражает психический компонент исследуемой патологии. С одной стороны, здесь имеется следствие дополнительного заболевания (малый приступ), а с другой — по-видимому, проявление изучаемого патологического процесса и его непосредственных следствий. Во всяком случае это обособленная от других проявлений сфера, которая имеет свои определяющие механизмы и нуждается в специальной коррекции. После лечения происходит практическая нормализация указанных параметров. Только у 1 из 5 пациенток сохранился параметр 19, а у 2 из 8 — параметр 20.

Таким образом, тридцать параметров оказались объединенными в различные комплексы, связанные с неврологическими, вегетативными и психиатрическими компонентами изучаемого патологического процесса. Данные комплексы не связаны между собой, что указывает на статистическую независимость в проявлении неврологических, вегетативных и психиатрических компонентов в ходе изучаемого патологического процесса, в то время как параметры одной природы, входящие в комплексы, объединены значимыми корреляционными связями. Это позволяет говорить о различных механизмах, которые в рамках

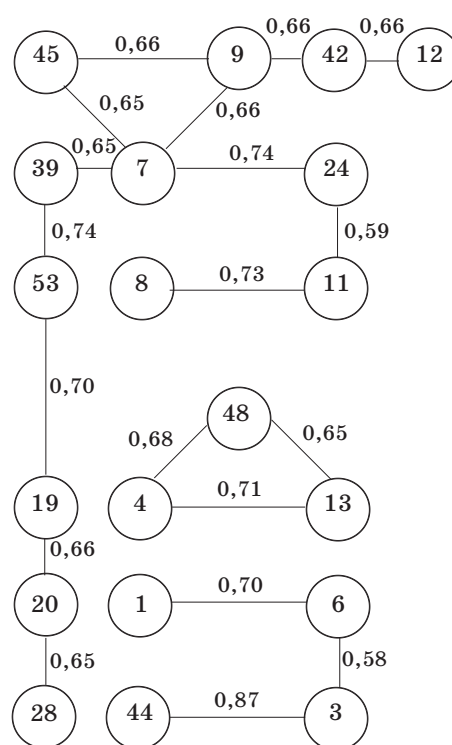


Рис. 2. Комплекс коррелировавших между собой параметров: 1 — общая отечность; 3 — боли в сердце; 4 — боли в различных частях тела; 6 — сердцебиение; 7 — потливость; 8 — чувство жара; 9 — озноб; 11 — пульсация в голове; 12 — пульсация в различных частях тела; 13 — похолодание конечностей; 19 — страхи; 20 — тревоги; 24 — приподнятое настроение; 28 — шум в голове; 39 — бессонница; 42 — повышенная жажда; 44 — потеря аппетита; 45 — отвращение к пище; 48 — апатия; 53 — малый приступ

единой патологии определяют проявление параметров различного генеза. В то же время в рамках процесса одной природы существует весьма четкая корреляционная связь между параметрами, что указывает на наличие достаточно жесткого механизма, реализующего патологическую реакцию в каждой из групп параметров.

Остальные изучавшиеся параметры не имеют значимых корреляционных связей между собой и с параметрами изученных комплексов. Это означает, что их проявление в данной группе больных статистически независимо, т. е. подчинено иным управляющим механизмам. Перечислим эти параметры: вегетативные проявления (10 — дрожание; 16 — рвота; 17 — понос; 32, 33 — слабость в ногах и руках; 36 — одышка; 43 — чувство голода), психические проявления (22 — апатия, безразличие; 23 — слабость, агрессивность; 47, 49 — тоска, злость; 50 — раздражительность).

После проведенного лечения многие параметры нормализовались почти полностью: ес-

ли до лечения у 8 пациенток отмечен параметр 22, у 13 — параметр 23, то после лечения только у 2 женщин выявлены указанные симптомы. Остальные параметры нормализовались полностью.

Выводы

Выявленные изменения в эмоционально-волевой сфере бесплодных женщин позволяют установить сильные, жесткие связи между тре-

вогой и напряжением, агрессивностью и раздражительностью, снижением активности и мотивацией, что свидетельствует о заинтересованности аппарата отрицательных эмоций.

Ноотропный препарат «Ноофен» следует признать высокоэффективным и целесообразным для использования в комплексном лечении бесплодия, нарушений менструальной функции и коррекции психоэмоциональной сферы и сексуальной гипестезии.

Список литературы

1. Грищенко В.И., Чадаев В.Е. Бесплодие: перспективы решения проблемы. Здоровье женщины: Спец. выпуск журн. «Провизор» 2003: 36–38.
2. Крамер Г. Математические методы статистики. М.: Мир, 1975. 611 с.

НООФЕН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕНЬ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ ПРИ БЕЗПЛІДДІ ТА СЕКСУАЛЬНОЇ ГІПЕСТЕЗІЇ

В.Є. Чадаєв, І.Ю. Кузьміна, М.В. Мироненко, О.О. Романова

Вивчено психоемоційну сферу при безплідді. Показано, що між порушеннями у психоемоційній сфері існують кореляційні зв'язки, які нормалізуються за допомогою ноотропного препарату «Ноофен». Доведено ефективність та доцільність призначення ноофену при комплексному лікуванні безпліддя для зняття астеничного та тривожного стану, а також психопатологічних та соматичних порушень.

Ключові слова: ноофен, безпліддя, психоемоційні порушення.

NOOFEN IN COMPLEX TREATMENT OF INFRINGEMENTS BY PSYCHOEMOTIONAL SPHERE AT BARRENNESS AND SEX HYPESTHESIA

V.E. Chadaev, I.U. Kuzmina, M.V. Mironenko, O.O. Romanova

The psychoemotional sphere was investigated at barrenness. It was shown, that between infringements in psychoemotional sphere there are correlation connections, which are normalized by the help nootropic preparation «Noofen». The efficacy and expediency of purpose Noofen in complex treatment of barrenness for putting off an asthenic and alarming state, and also psychopathologic and somatic infringements is proved.

Key words: Noofen, barrenness, psychoemotional infringements.

Поступила 27.12.07

СИСТЕМА ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СЕКСУАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОМ РАССТРОЙСТВЕ ЛИЧНОСТИ У ЖЕНЫ

М. А. Денеко

Полтавская областная психоневрологическая больница им. А.Ф. Мальцева

Описаны принципы и методы разработанной нами патогенетической системы психотерапевтической коррекции разных форм сексуальной дезадаптации, развивающихся при расстройстве личности у женщин. Показана эффективность проведения предложенной системы при данной патологии.

Ключевые слова: женщины, специфические расстройства личности, формы сексуальной дезадаптации, психотерапия.

Личностные особенности, обуславливающие психологическую, социальную и семейную дезадаптацию женщин, страдающих расстройством личности, и применение для их коррекции методов психотерапии привлекали внимание многих исследователей начиная с классиков психиатрии [1–3]. В то же время сексуальное поведение этих больных, приводящее к развитию сексуальной дезадаптации супружеской пары, и ее психотерапевтическая коррекция оставались вне научных интересов исследователей. Эта проблема до настоящего времени мало изучена и остается весьма актуальной, сохраняя свое медико-психологическое и социальное значение, поскольку сексуальная дезадаптация, особенно при расстройствах личности, подрывает прочность брака и нередко приводит к его разрушению [4].

В связи с этим целью настоящей работы было разработать на основании результатов изучения личностных черт и межличностных взаимоотношений супругов при расстройствах личности у женщин и апробировать в клинической практике систему психотерапевтической коррекции.

Материал и методы. Разработанная система психокоррекции была апробирована у 320 дезадаптированных супружеских пар, в которых жены страдали специфическим расстройством личности. Среди них у 53 женщин был диагностирован эмоционально неустойчивый тип расстройства личности, у 46 — ананкастный, у 51 — демонстративный, у 53 — зависимый, у 45 — шизоидный, у 27 — диссоциальный и у 15 — тревожный. При этом у 123 супружеских пар развилась коммуникативная форма дезадаптации, у 70 — полоролевая, у 26 — социокультурная, у 35 — сексуально-эротическая, у 50 — конституциональная и у 16 — аверсионная форма.

Предлагаемая система психотерапевтической коррекции в соответствии с концепцией В.В. Кришталя [4] состоит из четырех компонентов: когнитивного (информационного), аффективного (эмоционального), конативного (поведенческого) и личностного — и направлена на компенсацию расстройства личности у женщин, нормализацию межличностного общения супругов и адаптацию их сексуального поведения.

Задачами когнитивного компонента психокоррекции были выяснение супругами необходимости и реальной возможности оптимизации их отношений; выработка правильных установок на межличностные отношения; повышение самопонимания; осознание связи между своим поведением и взаимоотношениями, в частности в семье; понимание причин формирования конфликтных взаимоотношений и своей роли в их возникновении; достижение адекватного отражения супругами друг друга в целях повышения уровня взаимопонимания; ознакомление супругов с формами поведения, позволяющими нормализовать взаимоотношения и предотвратить возникновение конфликтных ситуаций.

Второй (аффективный) компонент коррекции имел своей целью дезактуализацию переживаний супругов, связанных с конфликтами, снятие их негативного отношения друг к другу и устранение дезадаптации. Это могло быть достигнуто при соответствующей модификации способов эмоционального реагирования супругов при межличностном общении, выработке критического отношения к своему неадекватному реагированию в конфликтных ситуациях, ликвидации неадекватных эмоциональных реакций и усвоении супругами средств установления доверительных, искренних отношений. Для решения этих задач необходимо было достижение изменений в лич-

ностных структурах пациентов: самооценке, системе социального восприятия и т. д.

Выполнение этих условий создает предпосылки для решения задачи третьего (конативного) компонента психотерапевтической коррекции, которая состоит в модификации типов поведения каждого из супругов и типов их взаимодействия. В рамках данного компонента должны быть достигнуты преодоление неадекватных форм поведения, приводящих к супружеским конфликтам; обучение формам поведения, способствующим адекватной адаптации, в частности, выработка адекватных способов разрешения супружеских конфликтов и их закрепление; выработка форм поведения, помогающих достигнуть взаимопонимания, обеспечивающих взаимопомощь, искренность, доверительность отношений, ответственность и самостоятельность супругов.

Целью четвертого (личностного) компонента является максимальная персонализация супругов.

При таком подходе выбор методов психотерапии и конкретное содержание психотерапевтических занятий определялись формой сексуальной дезадаптации: ее причинами, механизмами развития и клиническими проявлениями с учетом типа расстройства личности у женщин, учитывали также личностные и характерологические особенности мужей больных и степень заинтересованности супругов в нормализации отношений.

В процессе психотерапевтической работы были использованы следующие методы из современного арсенала психотерапии: рациональная психотерапия в индивидуальных и парных занятиях, групповая персоналистическая психотерапия, адекватные в каждом конкретном случае тренинги — коммуникационный, ролевой, психосексуальный, сексуально-эротический, аутотренинг, а также вспомогательные методы — библиотерапия, элементы гештальттерапии, трансактный анализ и др.

Рациональную психотерапию проводили в целях конкретизации и уточнения актуальных семейных отношений. С согласия пациента конфликтную проблему выносили на обсуждение в группе, и если один из супругов посещал групповые занятия, то другой должен был быть подготовлен к адекватному восприятию перемен в его поведении и ясно осознавать необходимость личного участия в реконструкции взаимоотношений. Поэтому информация, получаемая при работе с одним из супругов, часто использовалась в работе с другим. При парной психотерапии в беседе с супругами обсуждались имеющиеся проблемы и конфликтные ситуации, разрабатывались и проигрывались конкретные способы их разрешения.

Следует отметить при этом, что парная психотерапия могла быть не только супружеской. Так, хороший эффект дает коммуникационный тренинг женщины не с супругом, а с каким-либо другим членом группы, у кого имеет место та же проблема. Проигрывая ситуацию с посторонним человеком, легче объективно оценить свое поведение с супругом, уяснить свои ошибки, продиктованные пристрастным отношением к нему, и исправить их.

Результаты и их обсуждение. Психокоррекция начиналась с первой совместной беседы с супружеской парой. Эта беседа имеет важнейшее значение для достижения успеха, поскольку в ней помимо выяснения основных данных о каждом супруге и внутрисемейной ситуации должен быть создан мотив участия супругов в психотерапевтической работе, а если у них имеется установка на расторжение брака, должна быть выработана установка на его сохранение. С этой целью супругам, с одной стороны, объясняется реальная возможность оптимизации их взаимоотношений, с другой — формируется правильное представление о психотерапевтической помощи. Во время первой беседы следует добиться того, чтобы каждый супруг понял необходимость глубокого анализа супружеских взаимоотношений и собственной ответственности за эффективность проводимой психотерапии.

Обеспечение устойчивой установки на сохранение семьи и активное участие в терапевтическом процессе, конечно, не может ограничиться первой беседой и остается в центре внимания во время всей последующей работы с супружеской парой. Для супругов с сексуальной дезадаптацией, особенно с аверсионной ее формой, характерно аффективное либо негативное поведение во время первой беседы. Учитывая это, а также нередко наблюдающийся напряженный характер взаимоотношений супругов, мы стремимся предотвратить резкие проявления конфликтности и отрицательные оценочные суждения мужа и жены по отношению друг к другу, обсуждая основные проблемы семьи и причины конфликтов с каждым из них в отдельности.

Известно распространенное в психологии мнение, что при проведении супружеской психотерапии следует воздерживаться от активной позиции и прямых советов [5]. Однако мы, учитывая выраженную дезадаптацию у наших пациентов, в особенности при наличии сексуальной аверсии, считаем необходимым быстрое и активное вмешательство в их взаимоотношения и на начальной стадии психотерапии даем конкретные советы и указания, касающиеся поведения в конфликтных ситуациях; на последующих этапах потребность в этом отпадает.

При коммуникативной форме сексуальной дезадаптации в качестве основного метода психотерапии мы использовали коммуникативный тренинг. В индивидуальных беседах каждый супруг высказывал свои обиды и претензии к другому, свое представление о супружеских проблемах и их причинах, не провоцируя негативную реакцию другого. При парной (супружеской) психотерапии проводилось совместное обсуждение с супругами их проблем, особенностей поведения каждого из них и их взаимоотношений. Парная психотерапия, как правило, проводилась после индивидуальных занятий с каждым из супругов в отдельности.

Коммуникативная форма дезадаптации может быть обусловлена как внутрилличесным конфликтом у одного или обоих супругов, так и их межличесным конфликтом. В соответствии с этим в задачи психотерапевтической коррекции входит ликвидация причин того и другого конфликта, причем коррекция может быть направлена и на решение конкретных проблем, и на обучение супругов умению строить общение и конструктивно разрешать возникающие конфликтные ситуации.

Коммуникативный тренинг состоит из двух основных этапов: формирования новой, правильной установки на нормализацию межличесных отношений и научения реализации этой установки, т. е. продуктивному общению и разрешению конфликтов. Этап выработки установки начинается после получения информации об имеющихся у данной супружеской пары нарушениях в общении и определения уровня социально-психологической адаптации супругов. Полученная информация доводится до сведения обоих супругов, обсуждается с ними, выясняется и фиксируется их собственная оценка своей коммуникации. Затем в беседах, лекциях, а также с помощью библиотерапии супругов знакомят с принципами правильной коммуникации и основами культуры общения. На тематически ориентированных занятиях обсуждаются такие проблемы, как психология общения, причины возникновения супружеских конфликтов; способы разрешения конфликтных ситуаций; распределение ролей в семье; стереотипы взаимодействия супругов, приводящие к конфликтам; роль характерологических и личностных черт в возникновении конфликтов.

На занятиях обсуждается также рекомендуемая для чтения художественная и научно-популярная литература по соответствующей тематике.

На данном этапе психотерапевтической коррекции коммуникативной формы сексуальной дезадаптации мы знакомим своих пациентов с так называемой супружеской так-

тикой — способом коммуникации, позволяющим избежать возможных конфликтов, напряженности в отношениях, конфронтации и ссор с помощью позитивных форм поведения, направленных на подавление агрессивных тенденций или по крайней мере их проявления. Супружеская тактика — форма сознательного управления поведением партнера и изменения его в желаемом направлении, наиболее действенный способ достижения данных целей, применимый даже при отказе партнера от сотрудничества. Однако его успешное использование требует умения владеть проявлениями собственных чувств.

Супружеская тактика основана на общих принципах и правилах коммуникации, разработанных Д. Карнеги и модифицированных С. Кратохвилем [6] в качестве руководства для супругов.

При кратком перечислении этих принципов отметим следующие: интерес к супругу (супруге), к его мнению и увлечениям, знание его сильных и слабых сторон; умение внимательно слушать, без чего невозможны взаимопонимание и умение говорить о том, что интересно, занимает мысли супруга; при необходимости критики она должна быть справедливой и тактичной, подводя супруга к пониманию собственной неправоты; осторожное отношение к приказам, которые следует облачать в форму пожелания или просьбы; понимание собственных ошибок и умение признавать их; щедрость на похвалу; эмпатия, умение войти в положение другого; принцип «не ссориться», «быть выше ссоры», разъясняя свою точку зрения; наконец, использовать самое простое и эффективное средство пресечения конфликта — доброжелательную улыбку.

Этап выработки установки после ознакомления с методами супружеской тактики заканчивается библиотерапией. Второй этап коррекции коммуникативной формы супружеской дезадаптации, этап научения, заключается в занятиях, проводимых как врачом (индивидуальных, парных и групповых), так и супругами самостоятельно дома.

В качестве метода научения мы применяем разработанную С. Кратохвилем конструктивную ссору [6] — форму коммуникации, при которой в обусловленное время супруги, соблюдая определенные правила, открыто проявляют свои отрицательные эмоции и критику по отношению друг к другу, затем переходят к самокритике и положительной оценке друг друга, что может завершиться компромиссным решением спорного вопроса. Этот метод позволяет ослабить отрицательные аффекты и способствует сближению супругов.

В соответствии с правилами конструктивной ссоры ее проводят по поводу какого-либо

критического события после предварительной договоренности. Для нее выбирают удобное место и время. Начиная ссору должен четко представлять себе, что он требует, чего хочет с ее помощью добиться, и ясно понимать, что целью ссоры является не поражение противника, не собственная «победа», а совместное решение проблемы. В процессе ссоры используемые аргументы не должны унижать партнера или задевать его больные места (например, высмеивать физические недостатки), напоминать о старых обидах; запрещаются выпады против лиц или предметов, которые дороги партнеру, неопределенные обобщения претензий («ты мне никогда не помогаешь») и использование необоснованных угроз.

Чтобы облегчить начало и окончание ссоры, ее разделяют на три этапа, для каждого из которых также установлены основные правила:

- начальный этап — уведомление о желании начать ссору;
- средний — говори то, что думаешь, реагируй и критикуй;
- конечный — признай свои ошибки, найди в другом что-то хорошее.

На конечном этапе ссоры необходимо отступить самому и протянуть руку примирения другому. Заканчивая ссору, целесообразно использовать некоторые элементы супружеской тактики Карнеги. Каждый партнер должен постараться понять собственные ошибки и позицию другого, показать свою доброжелательность, иногда откровенно попросить о примирении. Наконец, учитывая критические замечания среднего этапа, каждый супруг должен оценить партнера, обязательно похвалив за то, что заслуживает похвалы.

Затем оба супруга оценивают результаты ссоры. За каждый раздел можно получить –1 или +1 балл, подсчет очков проводят для каждого участника отдельно, и окончательный результат, получаемый суммированием баллов, позволяет судить об эффективности ссоры.

Выбор конкретных форм и методик психотерапии, темы и содержания проводимых занятий, как уже указывалось, в нашей системе зависели от личностных особенностей, характера взаимоотношений супругов и их позиции по отношению к будущности брака.

При коммуникативной форме мы проводим также групповую психотерапию. Если ее назначали обоим супругам, их вводили в состав разных групп. В большинстве случаев, однако, групповую психотерапию назначали одному супругу, при наличии сексуальной аверсии — тому из них, кто испытывал аверсию.

Обычно группы состояли из 9–12 человек. Занятия длительностью по 2 ч проводили 1–3 раза в неделю в течение 2 мес. Весь курс

коррекции занимал, таким образом, примерно 40 ч.

Работа психотерапевтической группы строилась с учетом групповой динамики и была ориентирована на максимальное стимулирование активности участников. Основным методом при этом была групповая дискуссия — биографическая, тематическая и интеракционная. Эффект достигался путем выхода на личную проблему каждого члена группы. Биографически и интеракционно ориентированные занятия в основном соответствовали принятым при групповой психотерапии. В процесс групповой дискуссии вводились элементы семейно-ролевого тренинга, трансактный анализ, что позволяло получить дополнительный материал для анализа проблем группы в целом и каждого ее члена в отдельности.

При групповой психотерапии система обратной связи позволяет каждому участнику видеть, как другие интерпретируют его поведение, а следовательно, помогают осмыслить собственные черты, приводящие к конфликтным взаимоотношениям, что является необходимым условием успешной коррекции своего поведения и эмоциональных реакций.

Помимо метода дискуссии при групповой психотерапии мы используем различные вспомогательные методики — библиотерапию, направленную на повышение уровня культуры общения супругов, элементы гештальттерапии, графические, пантомимические техники, имеющие целью активизировать процесс взаимодействия в группе, повысить активность ее членов. Эти техники применяли в тех случаях, когда пациентам трудно было говорить о своих чувствах и переживаниях.

При использовании вспомогательных техник задание, как правило, завершалось обсуждением, в ходе которого каждый член группы должен был рассказать о своих чувствах и мыслях, вызванных выполнением предложенного задания, что обеспечивало обратную связь. Обсуждение строилось как конструктивный анализ характерных особенностей и способов поведения членов группы. Все применяемые методы органически сочетались друг с другом.

В связи с тем что супруги часто объясняют возникающие в семье трудности характерологическими особенностями и неправильным реагированием друг друга, мы считаем целесообразным проведение ролевых игр при коррекции супружеских взаимоотношений.

При обсуждении конфликтных ситуаций членам группы предлагали проиграть свои способы их решения, что позволяло выявить и проанализировать имеющиеся у них конкретные поведенческие навыки общения. Роль супруга при этом выполнял выбранный из груп-

пы партнер. При выборе ситуации мы исходили из условий, что ее содержание должно соответствовать конкретным ситуациям, возникающим между супругами, и быть значимым для пациента, участвующего в ролевой игре.

Разыгрывая характерные конфликты, участники демонстрировали свойственные им стереотипы поведения в конфликтных ситуациях. При этом одна и та же ситуация проигрывалась несколько раз, что давало участникам тренинга возможность побывать в разных ролях, предлагая каждый раз свои варианты решений. В процессе проигрывания супруги менялись ролями, чтобы можно было разыграть поведение не только свое, но и второго супруга. В ходе ролевого тренинга его участники выступали то активными исполнителями ролей, то активными наблюдателями, благодаря чему они максимально включались в поиск решения типичных и актуальных для них социально-психологических проблем.

В процессе обсуждения каждой проигранной ситуации участники, увидевшие свое поведение со стороны, оценивали адекватность предложенных решений, целесообразность изменения поведения. Проигрывание предложенной ситуации другими участниками позволяло каждому не только осознать способы общения, приводящие к конфликтам, но и расширить арсенал собственных средств их разрешения; кроме того, при этом повышалась чувствительность каждого к проблемам другого. Таким образом, использование ролевого тренинга с последующим обсуждением позволяло модифицировать типы взаимодействия супругов, изменить характер их общения, т. е. добиться поставленной цели — освоения навыков бесконфликтной коммуникации.

Поскольку у больных расстройством личности среди ее нарушений отмечается и деперсонализация, мы полагаем, что в арсенал средств психотерапевтической коррекции сексуальной дезадаптации при данной патологии должна входить персоналистическая психотерапия [4]. Мы проводили персоналистическую психотерапию при всех формах дезадаптации. Курс начинали с определения уровня и степени зрелости личности, состояния ее подсистем (интра-, интер- и метаиндивидуальной), причин нарушения персонализации, конфликтных ситуаций и роли указанных характеристик в возникновении сексуальной дезадаптации.

После этого проводили психологическую подготовку, направленную на повышение уровня знаний супругов в области общения, формирования личности и культуры межличностных отношений, затем психогигиеническую подготовку, задачей которой было повышение уровня осведомленности пациентов об

имеющихся у них нарушениях и роли личности в генезе сексуальной дисгармонии.

На следующем (реконструктивном) этапе коррекции решалась ее основная задача — формирование новых установок, типа реагирования, перспективы адекватного разрешения противоречий между пациентом и обществом путем перестройки активности, направленности личности, самосознания, уровня притязаний в соответствии с реальными обстоятельствами жизни. Завершала лечебный курс поддерживающая психотерапия, проводимая для подкрепления достигнутого уровня персонализации супругов.

Персоналистическая психотерапия проводилась в форме индивидуальных бесед с помощью разъяснения, убеждения и внушения. Курс состоял из 10–12 занятий продолжительностью от 30 мин до 1 ч.

Индивидуальная персоналистическая психотерапия не исключает возможности одновременного проведения групповой психотерапии. Если последняя действует на интериндивидуальные характеристики личности, то персоналистическая психотерапия, действующая и на метаиндивидуальные ее характеристики, значительно повышает эффективность коррекции дезадаптивных форм нарушения сексуального здоровья.

При полоролевой форме сексуальной дезадаптации главным методом коррекции был ролевой психосексуальный тренинг. Этот вид тренинга имеет целью ликвидацию нарушения стереотипа полоролевого поведения, которое может проявляться в форме гиперфеминного или маскулинного поведения у женщин, гипермаскулинного или феминного поведения у мужчин, поскольку эти нарушения, как правило, приводят к супружеской дезадаптации.

Мы проводили ролевой психосексуальный тренинг после того, как выясняли, на каком этапе, стадии и фазе психосексуального развития произошла девиация полоролевого поведения и какой фактор (психо- или социогенный) вызвал имеющееся нарушение. Важным диагностическим критерием при этом было выяснение состояния платонического, эротического и сексуального либидо, а также сексуальной установки и типа сексуальной мотивации. Такой анализ дает возможность выявить структуру нарушения психосексуального развития и наметить поэтапную психосексуальную коррекцию.

Психотерапевтический процесс при полоролевой форме сексуальной дезадаптации, как и при коммуникативной, состоял из этапов выработки установки и научения. Прежде всего с супругами проводили информационно-разъяснительную работу — информировали их о правильном полоролевом поведении

и психосексуальной ориентации. На этом этапе использовали библиотерапию и рациональную психотерапию в форме индивидуальных и групповых бесед.

Библиотерапия, т. е. «лечение чтением», входила как одно из звеньев в систему психотерапии практически всех форм сексуальной дезадаптации.

Поскольку в библиотерапии используют обычно художественные произведения (реже — популярные книги в беллетризованной форме), ее относят к методам эстетотерапии. Подбор книг для чтения диктуется задачами психотерапевтического воздействия. Для наших пациентов мы подбирали произведения, которые помогали бы им понимать причины имеющихся у них нарушений поведения (полоролевого, сексуального) подсказывали пути решения конфликтов и способы самовыражения.

Рекомендуя чтение книг в библиотерапевтических целях, мы исходили из трех принципов, сформулированных А.М. Миллером [7]: изложение должно быть доступно для пациента; поведение героя книги как пример силы духа должно ободрять нуждающихся в этом людей, не усугублять чувство собственной неполноценности; описанная в книге ситуация должна иметь максимальное сходство с ситуацией, в которой находится пациент. Последнее особенно важно при сексуальной дезадаптации, в основе которой лежит внутри- или межличностный конфликт.

Мы применяли метод библиотерапии у всех своих пациентов и в индивидуальной, и в групповой форме. При индивидуальной библиотерапии пациенты читали книги по составленному нами библиотерапевтическому плану, а затем совместно разбирали прочитанное. При групповой библиотерапии, формируя группу, учитывали степень начитанности и читательские интересы ее членов.

Рациональная психотерапия, проводившаяся при данной форме дезадаптации в целях выработки у женщин негативного отношения к имеющемуся у них нарушению полоролевого поведения, осуществлялась в индивидуальной и групповой форме с помощью разъяснения, убеждения, внушения и самовнушения. Ее проводили, дополняя библиотерапией, и на реконструктивном этапе, целью которого было формирование новых полоролевых установок.

Завершал курс коррекции полоролевой тренинг, задачей которого являлось научение нормальному полоролевому поведению.

После окончания психотерапевтического курса те же методы (индивидуальные, парные, групповые занятия и поведенческий тренинг) использовались в качестве поддерживающей

психотерапии для закрепления выработанного правильного полоролевого поведения.

Основным методом коррекции сексуально-эротической формы дезадаптации супружеской пары служил сексуально-эротический тренинг. На предшествовавшем его проведению диагностическом этапе у супругов с помощью карт эрогенных зон выявляли эти зоны, физиологические реакции при воздействии на них, выясняли психологическую приемлемость воздействия и полученную информацию учитывали при проведении тренинга.

Известно, что сексуально-эротический тренинг имеет противопоказания [4]. Ими являются низкий уровень социальной и психологической адаптации супругов; неправильная осведомленность в вопросах психогигиены половой жизни; психологическая неприемлемость обследования с помощью карты эрогенных зон; нарушение полоролевого поведения и психосексуальной ориентации. При наличии таких противопоказаний необходимо до проведения сексуально-эротического тренинга нормализовать уровень социально-психологической и психологической адаптации супругов, повысить их осведомленность в вопросах психогигиены половой жизни, нормализовать полоролевое поведение и психосексуальную ориентацию.

Сексуально-эротическая дезадаптация в подавляющем большинстве случаев развивается вследствие низкого уровня информированности супругов в области секса, искаженных представлений о норме и физиологических колебаниях сексуальной функции и связанной с этим неправильной оценкой супругами своих сексуальных проявлений. Это диктует необходимость проведения на этапе выработки установки когнитивной (информационной) психотерапии.

Методика когнитивной коррекции является специальным самостоятельным способом воздействия. В ее задачу входит ликвидация дефицита информации путем последовательного и планомерного повышения уровня осведомленности и компетентности супругов в вопросах межличностных отношений и психогигиены половой жизни. Для достижения этой цели мы рекомендуем пациентам чтение соответствующей научно-популярной литературы, в частности, книг В.В. Кришталя, Г.П. Андруха, Пола Джоанидиса, Льва Щеглова и др. [8–10].

В целях нормализации общения супругов на этом этапе целесообразно также использовать описанную супружескую тактику Д. Карнеги.

Задача нивелирования неправильной оценки супругами своих сексуальных проявлений решается с помощью рациональной

(разъяснительной) психотерапии, которая проводится в форме индивидуальных, парных и групповых бесед и лекций по следующей тематике: анатомо-физиологические особенности половой функции; психология и физиология половой жизни; причины и условия развития сексуальной дезадаптации; роль черт личности и характера в нарушении супружеской адаптации.

Необходимо отметить, что дефицит информации и нередко неправильная осведомленность в области психогигиены половой жизни, а следовательно, и недостаточная сексуально-эротическая адаптация наблюдаются у большинства супружеских пар при всех формах нарушения сексуального здоровья, хотя и не являются их причиной. Поэтому когнитивная психотерапия должна входить составной частью в систему психотерапевтической коррекции каждой формы сексуальной дезадаптации.

Второй этап коррекции рассматриваемой формы дезадаптации — этап научения правильному сексуальному поведению — представляет собой собственно сексуально-эротический тренинг. Он проводится после повышения осведомленности супругов в вопросах психогигиены половой жизни, коррекции их представлений о сексуальных физиологических реакциях и выработки новой установки на проведение полового акта. Задача тренинга — научение супругов правильному воздействию на эрогенные зоны друг друга и адекватной технике полового акта. Завершает курс коррекции сексуально-эротической дезадаптации поддерживающая психотерапия в форме индивидуальных и совместных собеседований с супругами, направленных на закрепление выработанного оптимального сексуального поведения.

Конституциональная форма сексуальной дезадаптации определялась несоответствием типов половой конституции у находившихся под нашим наблюдением супругов, а именно тем обстоятельством, что у большинства женщин была слабая или ослабленная средняя половая конституция. На первом этапе коррекции данной формы мы проводили рациональную психотерапию, в парных (супружеских) беседах разъясняя, что при свойственном па-

циентке типу половой конституции не каждый половой акт должен обязательно приводить к оргазму и тем не менее она может и должна получать психосексуальное удовлетворение. Это достигается благодаря взаимно-альтруистическому типу сексуальной мотивации и соответствующему мотиву полового акта — желанию дать наслаждение супругу. Для их выработки проводили мотивационный тренинг. Мужу пациентки разъясняли необходимость активизировать предварительный период полового акта, создавая обстановку, благоприятствующую тесному духовному и телесному общению. Для этого рекомендовали использовать музыку, эротические духи, способствующие сексуальному возбуждению (духи «д'Амур», «Духи любви 114»), а также применять специальные кремы, обостряющие сексуальные ощущения (крем «Мадам», «Крем сестры Ирмагарт» и др.).

На этапе научения проводили сексуально-эротический тренинг, в процессе которого супруги должны были найти оптимальные способы и приемы воздействия в предварительный период и во время самого полового акта, наиболее приемлемые для женщины и в наибольшей степени возбуждающие ее. Следует отметить при этом, что успех описанной коррекции может быть достигнут только при высоком уровне психологической адаптации супругов и активном участии обоих в психотерапевтическом процессе.

В результате проведения разработанной системы при всех формах сексуальной дезадаптации у подавляющего большинства находившихся под наблюдением супружеских пар удалось достигнуть сексуальной адаптации. В свою очередь, нормализация половой жизни способствовала более благоприятному течению расстройства личности у женщин, уменьшению частоты его декомпенсаций. При катamnестическом наблюдении в течение 2 лет ни у одной больной не было отмечено декомпенсации, связанной с нарушением сексуального здоровья супругов. Полученные данные дают основание рекомендовать предлагаемую систему психотерапевтической коррекции для применения в клинической практике при специфических расстройствах личности у женщин.

Список литературы

1. Ганнушкин П.Б. Клиника психопатий, их статика, динамика и систематика. М.: Медгиз, 1933. 186 с.
2. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. Л.: Ленинград, 1977. 208 с.
3. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. М.: Медицина, 1978. 397 с.
4. Кришталь В.В., Григорян С.Р. Сексология. М.: Per Se, 2002. 879 с.
5. Кратохвил С. Психотерапия семейно-сексуальных дисгармоний. М.: Медицина, 1991. 336 с.
6. Kratochvil S. Terapeutická komunita. Praha: Academia, 1979. 117 s.

7. Миллер А.М. Некоторые приемы психотерапевтического использования средств искусства в комплексе санаторно-курортного лечения. Психотерапия и деонтология в комплексе лечения и реабилитации больных на курорте: Тез. докл. Всесоюз. научн.-практ. конференции. Харьков, 1979: 27–29.
8. Кришталь В.В., Андрух Г.П. Сексуальная гармония супружеской пары. Сексуальная дисгармония супружеской пары. Харьков, 1996. 197 с.
9. Джоанидис Пол. Библия секса. М.: Эксмо-Пресс, 2001. 960 с.
10. Щеглов Л. Все про секс: от А до Я. СПб., 2006. 536 с.

**СИСТЕМА ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ СЕКСУАЛЬНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ ПОДРУЖЖЯ
ЗА СПЕЦИФІЧНОГО РОЗЛАДУ ОСОБИСТОСТІ У ДРУЖИНИ**

М.О. Денєко

Описано принципи й методи розробленої нами патогенетичної системи психотерапевтичної корекції різних форм сексуальної дезадаптації, що розвиваються за розладу особистості у жінок. Показано ефективність проведення запропонованої системи за даної патології.

Ключові слова: жінки, специфічні розлади особистості, форми сексуальної дезадаптації, психотерапія.

**THE SYSTEM OF PSYCHOTHERAPEUTIC CORRECTION OF MATRIMONIAL SEXUAL DISADAPTATION
BY SPECIFIC PERSONALITY DISORDERS AT THE WIFE**

M.A. Deneko

The principles and methods of elaborated by me pathogenetic system of psychotherapeutic correction of different forms of sexual disadaptation, which develop by personality disorders at women. The efficiency of carrying out of offered system by given pathology.

Key words: women, specific personality disorders, forms of sexual disadaptation, psychotherapy.

Поступила 05.10.07

ХІРУРГІЯ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ КРОВОТОЧАЩИХ ЯЗВ КАРДИАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

В.В. Бойко, С.В. Сушков, В.П. Клименко, С.А. Савви, А.Н. Шевченко

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

Изучены результаты обследования и лечения 107 больных с язвенной болезнью кардиального отдела желудка, осложненной кровотечением. Показана эффективность комплексного обследования больных при данной патологии. Применение рентгенологического и эндоскопического исследований в сочетании с прицельной биопсией позволяет составить наиболее полное представление о характере изъязвлений, что обеспечивает диагностику данного осложнения язвенной болезни на ранней стадии его развития.

Ключевые слова: *язва желудка, кардиальный отдел, кровотечение, клиника, диагностика.*

Клиническая картина язв кардиального отдела желудка, осложненных кровотечением, довольно разнообразна и сложна, что объясняется нетипичностью локализации и иррадиации болей, схожестью симптоматики с клиническими проявлениями других заболеваний [1–3].

Целью нашего исследования было изучение результатов обследования и лечения больных с язвенной болезнью кардиального отдела желудка, осложненной кровотечением, а также эффективности комплексного обследования таких больных.

Материал и методы. Провели обследование и лечение 107 больных с язвенной болезнью желудка, осложненной кровотечением. Оценка анамнеза заболевания свидетельствует о том, что пациенты, госпитализируемые в клинику института по поводу острого желудочно-кишечного кровотечения из язв кардиального отдела желудка в течение ряда лет: от 1 года до 20 лет, в среднем — $(7,7 \pm 1,6)$ лет, — жаловались на боли в эпигастральной области или области мечевидного отростка, изжогу, отрыжку, тошноту (табл. 1).

У 68 оперированных нами больных наблюдались ранние боли, из них у 13 (12,1 %) больных боли возникали сразу после приема пищи, у 46 (42,9 %) — через 15–30 мин после приема пищи, как правило, они самостоятельно исчезали через 1–1,5 ч (9 больных). У 9 (8,4 %) больных отмечались боли, не связанные с приемом пищи. Как правило, эти боли наблюдались накануне поступления больного

в стационар, позже развивалось желудочное кровотечение из язвы, которое в большинстве случаев не сопровождалось болевым симптомом. При обследовании в этот период у больных обнаруживалась язва в кардиальном или субкардиальном отделе желудка, осложненная кровотечением. Эти больные до поступления в отделение длительное время лечились по поводу хронического холецистита или панкреатита. Поздние боли у обследованных больных не наблюдались (табл. 1).

У 77 (71,9 %) больных отмечалась иррадиация болей в область мечевидного отростка грудины, у 11 (10,2 %) больных из них выявлена сочетанная иррадиация в левую половину грудной клетки и область мечевидного отростка, у 4 (3,7 %) — в грудной отдел позвоночника и область мечевидного отростка.

Выраженный болевой синдром наблюдался при пенетрации язвы в поджелудочную железу.

Во время операции было выявлено, что частым осложнением кровоточащих кардиальных язв желудка являлась пенетрация, у 8 больных она сочеталась с профузным кровотечением. Чаще всего (у 10 больных) язва кардиального отдела пенетрировала в желудочно-поджелудочную связку; у 5 — в малый сальник; у 2 — в поджелудочную железу и у 1 — в левую долю печени.

Язва субкардиального отдела желудка, осложненная кровотечением, чаще всего пенетрировала в соседние органы: в малый сальник — у 21 больного, в тело поджелудочной железы — у 11 больных, в левую ножку диа-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от предъявляемых жалоб перед оперативным лечением

Жалоба	Отдел желудка		Всего	
	кардиальный (n=26)	субкардиальный (n=81)	абс.	%
Боль под мечевидным отростком не связанная с приёмом пищи	3	6	9	8,4
после приёма пищи сразу после еды	5	8	13	12,1
до 30 мин	7	39	46	42,9
до 1,5 ч	2	7	9	8,4
Отрыжка	5	21	26	24,3
Изжога	14	57	71	66,3
Рвота кровью	23	75	98	91,5
Дегтеобразный стул	22	75	97	90,6
Дисфагия	2	—	2	1,8
Потеря массы тела	5	9	14	13,0
Головокружение	23	79	102	95,3
Слабость	25	76	101	94,3
Потеря сознания	4	13	17	15,8

фрагмы — у 3, одновременно в малый сальник и мезоколон — у 6. Сочетание пенетрации с профузным кровотечением наблюдалось у 23 больных.

У больных, госпитализированных в клинику института по поводу острого желудочного кровотечения из язвы кардиального отдела желудка, кровотечение, как правило, повторялось дважды и чаще, причем каждое последующее кровотечение зачастую было тяжелее предыдущего.

При необходимости больные проходили рентгенологическое, эндоскопическое исследование, им выполняли фиброгастродуоденоскопию с прицельной биопсией и последующим гистологическим исследованием.

Результаты и их обсуждение. Особенный интерес представляет вопрос об эффективности рентгенологического исследования при кровоточащей язве желудка. Дно такой язвы заполняется сгустками крови, отмечается отек слизистой оболочки желудка, в связи с чем не всегда можно обнаружить нишу.

Из 107 оперированных нами больных рентгенологическое исследование до оперативного вмешательства проведено 23 больным. Язвенная ниша при рентгенологическом исследовании выявлена у 17 больных (табл. 2).

По данным рентгенологического исследования у 6 больных выявлена язва кардиального отдела желудка, осложненная кровотечением, из них лишь у 2 определялась типич-

Таблица 2. Размеры язвенной ниши кардиального отдела желудка, выявленные у больных при рентгенологическом исследовании

Размер язвенной ниши, см	Отдел желудка		Всего
	кардиальный	субкардиальный	
0,5–1,0	2	2	4
1,1–2,0	2	5	7
2,1–3,0	1	3	4
3,1 и более	1	1	2
Всего	6	11	17

ная язвенная ниша конусовидной формы размерами до 1,0 см (рис. 1). У остальных больных язвенные ниши были с широким основанием диаметром от 2 до 3 см и более. Чаще всего ниша имела неправильные очертания, иногда была овальной формы. При пенетрирующей язве, как правило, выявлялась ниша больших размеров (от 2,5 до 4 см в среднем); вокруг язвенной ниши часто обнаруживался инфильтративный вал.

При проведении рентгенологического исследования у 11 больных выявлена язва субкардиального отдела желудка, осложненная кровотечением. Большой размер язвенной ниши с созданием депо бария в ней послужило у 1 больного основанием для ошибочной диагностики рака кардиального отдела желудка.

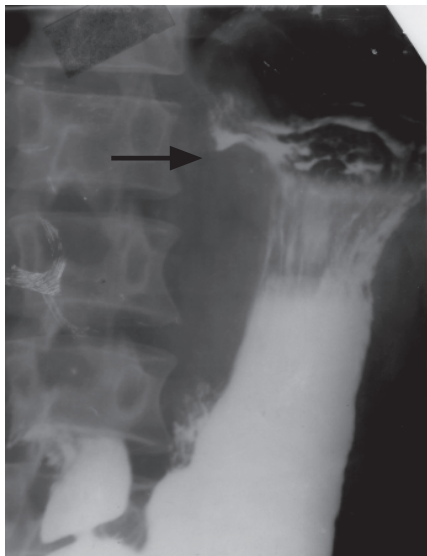


Рис. 1. Язва кардиального отдела желудка, осложненная кровотечением; определяется глубокая ниша (указана стрелкой) небольших размеров, с невысоким инфильтративным валом вокруг

Большинство больных (63 человека) были оперированы по экстренным показаниям в связи с профузным кровотечением, и им рентгенологическое исследование не выполнялось. В некоторых случаях проведенные рентгенологические исследования оказывались неинформативными. Однако в большинстве случаев мы, как и авторы [4, 5], полагались на данные эндоскопического исследования, информативность которого достигала 90 %.

При язвах кардиального и субкардиального отделов желудка эндоскопическая диагностика в некоторых случаях была затруднена из-за ряда факторов. Имели место перегибы желудка (в виде песочных часов), утолщение складок слизистой оболочки, рубцово-язвенная деформация, препятствующая проведению аппарата [6].

Размеры язв составляли от 0,5 до 5 см, в среднем 1 см (табл. 3). При проведении дифференциальной диагностики этих язв со зло-

Таблица 3. Размеры язв кардиального отдела желудка, осложненных кровотечением, по данным эндоскопического исследования

Размер язвы, см	Отдел желудка		Всего
	кардиальный	субкардиальный	
0,5–1,0	3	15	18
1,1–2,0	9	32	41
2,1–3,0	7	21	28
Более 3,0	2	7	9
Всего	21	75	96

качественными изъявлениями кардиального отдела возникали трудности, что было связано с тем, что в значительном количестве случаев (до 49 %) язвы верхнего отдела желудка, особенно при переходе на пищевод, имели неправильную форму (как правило, с бугристыми краями); при незначительных манипуляциях фиброскопом определялась выраженная кровоточивость краев и окружающей слизистой оболочки (рис. 2). Отмечались плотность и ригидность краев язвы при взятии биоптата.

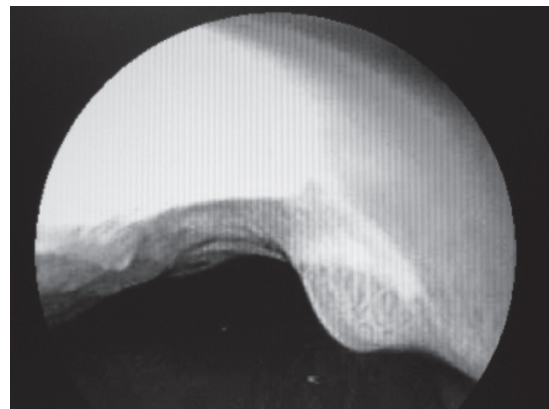


Рис. 2. Язва кардиального отдела, больших размеров, осложненная кровотечением (дно язвы выстлано слоем фибрина)

Как видно из данных табл. 3, наиболее часто встречались язвы размером от 1,1 до 2,0 см в диаметре (у 41 больного).

В нашей клинике экстренная фиброгастродуоденоскопия применена 96 больным с кардиальными язвами желудка, осложненными кровотечением. Исследование проводилось в первые 2-е суток после начала кровотечения.

У 11 больных эндоскопическое исследование не проводилось по различным причинам. Локализация язвы у этих больных была выявлена интраоперационно: у 5 — в кардиальном отделе, у 6 — в субкардиальном.

Нередко первично-язвенная форма рака принималась за язву или трактовалась как рак из язвы.

Фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией и последующим гистологическим исследованием препарата позволяла выявить начальные признаки ракового перерождения язвы [7, 8].

Выводы

Диагностика язв кардиального отдела желудка — весьма сложный и многообразный процесс, осуществляемый последовательно, начиная с оценки данных общеклинического обследования больного. Рентгенодиагностика кровоточащих язв кардиального отдела желудка представляет трудности, обусловленные в первую очередь невозможностью паль-

паци и компрессии этого отдела желудка, сложностью рельефа слизистой оболочки кардиального отдела. Окончательное решение вопроса о характере изъязвления зависит от эндоскопии, при которой в абсолютном боль-

шинстве случаев можно установить диагноз язвенной болезни желудка, наличие язвы кардиального отдела желудка, наличие кровотечения из язвы, и от морфологического исследования биопсийного материала.

Список литературы

1. Ванцян Э.Н., Черноусов А.Ф., Корчак А.М. Язва кардиального отдела желудка. М.: Медицина, 1982. 144 с.
2. Братусь В.Д. Дифференциальная диагностика и лечение острых желудочно-кишечных кровотечений. К.: Здоров'я, 2001. 270 с.
3. Palmer K. Management of haematemesis and melaena. Postgrad. Med. J. 2004; 80: 399–404.
4. Taye M., Kassa E., Mengesha B. et al. Upper gastrointestinal endoscopy: a review of 10,000 cases. Ethiop. Med. J. 2004; 42: 97–107.
5. Кімакович В.Й., Білик Ю.Д., Артюшенко М.Є., Тумак І.М. Ендоскопія в діагностиці і лікуванні кровотеч з верхніх відділів травного каналу. Практ. медицина 2002; 1: 3–5.
6. Brennan M.R. Spiegel, Nimish B. Vakil, Joshua J. Ofman. Endoscopy for Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Tract Hemorrhage: Is Sooner Better? A Systematic Review. Arch. Intern. Med. 2001; 161: 1393–1404.
7. Колосович І.В. Гістологічна діагностика виразкової хвороби та раку шлунка. Актуальні проблеми медицини та біології: Сб. научн. работ. К., 2002; 1: 368–373.
8. Кравець Б.Б., Баев В.Е., Вороб'єва Н.Ю. Роль комплексного ендоскопічного дослідження в дифференціальній діагностиці язвенної хвороби і язвенної форми раку желудка: Метод. пособие. Воронеж: ВГМА, 2004.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ І ДІАГНОСТИКИ ВИРАЗОК КАРДІАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА, ЯКІ КРОВОТОЧАТЬ

В.В. Бойко, С.В. Сушков, В.П. Клименко, С.О. Савві, О.М. Шевченко

Вивчено результати обстеження і лікування 107 хворих на виразкову хворобу кардиального відділу шлунка, ускладнену кровотечею. Показано ефективність комплексного обстеження хворих на дану патологію. Використання рентгенівського та ендоскопічного обстежень в поєднанні з прицільною біопсією дозволяє скласти найповніше уявлення про характер виразок, що забезпечує діагностику цього ускладнення виразкової хвороби на ранній стадії його розвитку.

Ключові слова: виразка шлунка, кардиальний відділ, кровотеча, клініка, діагностика.

THE CLINICAL COURSE AND DIAGNOSIS PECULIARITIES OF THE CARDIAC PART STOMACH ULCERS COMPLICATED WITH BLEEDING

V.V. Boyko, S.V. Sushkov, V.P. Klimenko, S.A. Savvi, A.N. Shevchenko

The results of 107 patients examination and treatment which suffer from cardiac stomach ulcer complicated with bleeding have been studied. There is the integrated patients' examination effectiveness with present pathology had been showed. The application of the x-ray and the endoscopic examination in combination with biopsy under visual control allows us to compose the most clear view to the nature of the ulcer formation. It provides the ulcer disease complication diagnosis at it's early developmental stage.

Key words: stomach ulcer disease, cardiac part, bleeding, clinical picture, diagnosis.

Поступила 12.11.07

ОСОБЕННОСТИ ДРЕНИРОВАНИЯ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ

В.В. Макаров

Харьковский национальный медицинский университет

Изучены осложнения дренирования плевральной полости у больных с острой неспецифической эмпиемой плевры. Наиболее частым из них было неадекватное расположение дренажа в плевральной полости. Разработана методика дренирования плевральной полости «вслепую». При использовании изогнутого торакопорта и предложенной методики дренирования плевральной полости дренаж располагается параллельно грудной стенке. Осложнений, связанных с неадекватным расположением дренажа в плевральной полости, не отмечено.

Ключевые слова: острая эмпиема плевры, дренирование плевральной полости.

Дренирование плевральной полости большинство исследователей считают основным методом лечения острой эмпиемы плевры при использовании приемов малой хирургии [1–3]. Положительный эффект при дренировании плевральной полости у больных с данной патологией отмечен в 64–73 % наблюдений [4, 5]. Эффективность дренирования обусловлена возможностью проводить санацию плевральной полости, аспирацию ее содержимого, использовать дренаж для пассивного оттока плеврального содержимого, применять фракционный лаваж и различные варианты аспирационных методик [5–7].

Несмотря на кажущуюся простоту дренирования плевральной полости, количество осложнений после выполнения данного оперативного вмешательства, по данным [4, 6], колеблется от 3 до 8 %. К наиболее часто встречающимся осложнениям относится ятрогенный пневмоторакс, гемоторакс, неадекватное расположение дренажной трубки в плевральной полости. При неадекватно расположенном в плевральной полости дренаже отсутствуют условия для расправления легкого, развивается ригидный процесс. Возможно возникновение пролежня легочной ткани, осложняющегося бронхоплевроторакальным свищем. Отмечается развитие плеврокардиального шока в случаях, когда дренаж упирается в средостение, перикард [6, 7].

Применение торакоскопических методик позволяет выполнять дренирование плевральной полости под контролем оптики, что позволяет избежать неадекватного расположения дренажа в плевральной полости. Выполнение направленного дренирования плевральной полости под торакоскопическим контролем возможно только в специализированных стационарах торакального профиля [4].

Дренирование плевральной полости в стационарах общехирургического профиля в ургентных ситуациях выполняется без торакоскопического контроля — «вслепую». По данным [3, 6], именно в данных случаях наблюдается наибольшее количество описанных осложнений.

Изложенное стало основанием для изучения наиболее часто встречающихся осложнений дренирования плевральной полости у пациентов с острой неспецифической эмпиемой плевры и разработки методики их предупреждения.

Целью данного исследования явилось изучение осложнений дренирования плевральной полости у пациентов с острой неспецифической эмпиемой плевры и разработка методики дренирования плевральной полости «вслепую», позволяющей располагать дренаж вдоль грудной стенки.

Материал и методы. Данное исследование носит клинично-экспериментальный характер. Первым этапом работы было изучение и анализ осложнений дренирования плевральной полости у 38 больных с острой неспецифической эмпиемой плевры. Вторым этапом была разработка устройства для дренирования плевральной полости «вслепую», располагающего дренаж параллельно грудной стенке. Следующими этапами была отработка методики дренирования плевральной полости на 12 трупах больных, которые не были оперированы на грудной стенке, и анализ результатов дренирования плевральной полости 34 больных с острой эмпиемой плевры по предложенной методике.

Результаты и их обсуждение. При изучении осложнений дренирования плевральной полости у 16 из 38 пациентов с острой эмпиемой плевры определено неполное расправление легкого с развитием ригидного процесса

в плевральной полости вследствие неадекватно расположенного дренажа. У 12 пациентов наблюдалось наличие бронхоплеврального свища. Причиной данного осложнения было либо ранение легкого во время дренирования, либо развитие пролежней легочной ткани неадекватно расположенным дренажем в плевральной полости. У 3 пациентов дренирование плевральной полости осложнилось развитием гемоторакса. У 4 больных после дренирования плевральной полости отмечался выраженный болевой синдром, обусловленный неадекватным расположением дренажа в плевральной полости. У 3 больных дренаж упирался в средостение, у 1 — в перикард. У 3 больных дренаж располагался в подкожной клетчатке. У 2 пациентов отмечались нагноения грудной стенки. Все больные были оперированы в общехирургических стационарах в ургентном порядке. У всех пациентов с неадекватным дренированием плевральной полости были выполнены повторные оперативные вмешательства.

В качестве иллюстрации неадекватного дренирования плевральной полости приводим рентгенограмму больной Я., 51 год (рис. 1).

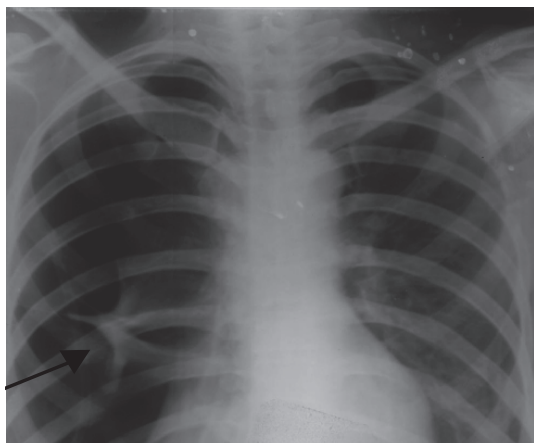


Рис. 1. Рентгенограмма пациентки Я., 51 год

Больной в общехирургическом стационаре было выполнено дренирование плевральной полости. Отмечается избыточное, неадекватное расположение дренажа, приведшего к развитию ригидного процесса в плевральной полости с сохранением коллапса легкого на 3/4 справа. В плевральной полости отмечаются массивные плевральные сращения, в правой плевральной полости располагается до 15 см дренажной трубки. По данным плеврограммы пациента М., 55 лет, которому было выполнено дренирование плевральной полости с повреждением легочной ткани и развитием бронхоплеврального свища, отмечается заброс контрастного вещества в левый главный бронх (рис. 2).

Изучив результаты неадекватного дренирования плевральной полости у больных с ост-

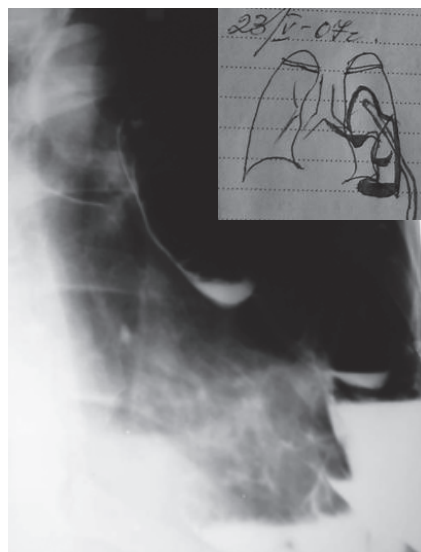


Рис. 2. Плеврограмма больного М., 55 лет, и ее схема

рой эмпиемой плевры, мы отмечаем, что причиной развившихся осложнений было неадекватное расположение дренажа в плевральной полости, так как дренирование плевральной полости осуществлялось в общехирургических стационарах без применения торакоскопического оборудования.

Таким образом, разработка устройства, позволяющего располагать дренаж параллельно грудной стенке при дренировании плевральной полости, является актуальной.

Кроме того, нами разработан и внедрен в клиническую практику изогнутый торакопорт для направленного дренирования плевральной полости «вслепую» (рис. 3). Данное устройство состоит из полой трубки длиной 100 мм, диаметром 8 мм, толщина стенки трубки — 0,8 мм. Особенностью данного торакопорта является то, что он изогнут под тупым углом 145° начиная от начальной части. Благодаря данному изгибу инструмента устройство при введении в плевральную полость располагается строго вдоль межреберья по заданному направлению, исключая поврежде-



Рис. 3. Изогнутый торакопорт с троакаром

ния легкого и произвольное расположение дренажа внутри плевральной полости. Инструмент состоит также из концевой участка, содержащего металлическую круглую часть, для удобства введения инструмента в плевральную полость. В комплект входит троакар.

Следующим этапом нашей работы была отработка методики дренирования плевральной полости с помощью предложенного торакопорта. Последовательность дренирования следующая. Выполняли разрез кожи, подкожной клетчатки в предполагаемом месте дренирования. Устанавливали в данной точке торакопорт с троакаром и полукруглым скользящим движением вверх вдоль реберной дуги вводили его в плевральную полость длиной 4–6 см. Происходила самопроизвольная фиксация торакопорта при его расположении вдоль реберной дуги. При выполнении описанного полукруглого движения торакопортом на описанное расстояние упреждается непроизвольное расположение дренажа. Дренаж располагается в заданном направлении — параллельно грудной стенке (рис. 4), после чего троакар извлекали, в плевральной полости остается гильза торакопорта. Вводили дренажную трубку в плевральную полость (рис. 5). Торакопорт извлекали из плевральной полости также полукруглым движением. Данная тех-

ника извлечения торакопорта не изменяет направления дренажа, заданного при дренировании.

Данная методика дренирования была выполнена на 6 трупах пациентов, у которых грудная клетка была уже вскрыта. Отрабатывались методики введения торакопорта под зрительным контролем. Во всех случаях дренаж располагался вдоль реберной дуги. У 6 трупов больных введение торакопорта и дренажа выполнялось до вскрытия грудной клетки. При ее вскрытии дренаж располагался параллельно грудной стенке, поврежденной легочной ткани не выявлено.

Таким образом, применение методики дренирования плевральной полости разработанным изогнутым «полулунным» торакопортом исключает произвольное расположение дренажа в плевральной полости. Дренаж устанавливается вдоль грудной стенки и является безопасным.

Данное устройство применялось нами при дренировании плевральной полости у 34 пациентов с острой неспецифической эмпиемой плевры по описанной методике, причем у 5 пациентов дренирование выполнялось в нестандартном положении из-за тяжести состояния больных. У 4 больных отмечалась посттравматическая острая эмпиема плевры после закрытой травмы грудной клетки, имелись повреждения костного каркаса груди. Осложнений, связанных с дренированием плевральной полости, неадекватным расположением дренажа, в данной группе больных мы не наблюдали. Эффективность методики демонстрирует рентгенограмма больного Д., 36 лет, представленная на рис. 6. Дренажная трубка располагается параллельно грудной стенке.



Рис. 4. Введение изогнутого торакопорта в плевральную полость

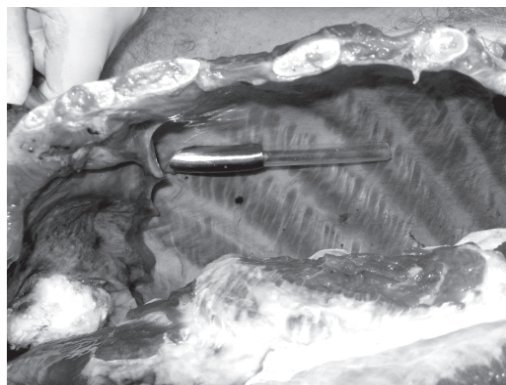


Рис. 5. Расположение дренажа вдоль реберной дуги

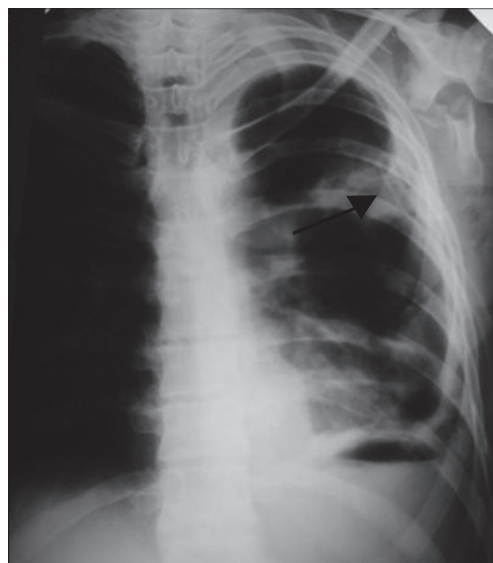


Рис. 6. Рентгенограмма больного Д., 36 лет, расположение дренажа вдоль грудной стенки

Таким образом, описанные факты подтверждают эффективность разработанного устройства.

Выводы

1. Причиной осложнений дренирования плевральной полости у больных с острой неспецифической эмпиемой плевры было неадекватное расположение дренажа в плевральной полости.

2. При использовании разработанного изогнутого торакопорта и методики дренирова-

ния плевральной полости дренаж располагается параллельно грудной стенке. Осложненный, связанных с неадекватным расположением дренажа в плевральной полости, не отмечено.

Применение разработанного устройства для дренирования плевральной полости является перспективным направлением малой хирургии в лечении пациентов с острой эмпиемой плевры и внедряется в практику общехирургических стационаров.

Список литературы

1. Абрамзон О.М., Курлаев П.П. Местное лечение острых гнойных заболеваний легких и плевры. Актуальные вопросы военной и практической медицины: Сб. тезисов научн.-практ. конференции врачей Приволж. воен. округа, 29–30 ноября 2000 г. Оренбург, 2000: 151–153.
2. Перепелицин В.Н., Нагаев А.С., Огородников Н.А. Малоинвазивная хирургия эмпиемы плевры. Эндоскоп. хирургия 2001; 3: 64–66.
3. Романчишен А.Ф., Бахар С.М. Тактика лечения больных острыми гнойными деструктивными заболеваниями легких с плевральными осложнениями. Тезисы докладов Междунар. учебного семинара, 23–26 июня 1998 г., Финляндия. СПб., 1998: 85–87.
4. Cowen M.E., Johnston M.R. Thoracic empyema: causes, diagnosis, and treatment. Compr. Ther. 1998; 10: 40–45.
5. Lema L., Hutter J.A., Hararl D., Bralmbldge M.V. The management of empyema thoracis by thoracoscopy and irrigation. Cent. Afr. J. Med. 1999; 1: 20–22.
6. Гнойные заболевания легких и плевры; Под ред. В.В. Бойко, А.К. Флорикяна. Харьков: Прапор, 2007. 576 с.
7. Hermann J.D., Fichtner K., Velanovich V., Cavanaugh D. Parapneumonic pleural effusions and empyemas: a plea for early drainage. Mil. Med. 1999; 12: 681–682.

ОСОБЛИВОСТІ ДРЕНУВАННЯ ПЛЕВРАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ НЕСПЕЦИФІЧНУ ЕМПІЕМУ ПЛЕВРИ

В.В. Макаров

Вивчено ускладнення дренивання плевральної порожнини у хворих з гострою неспецифічною емпіемою плеври. Найчастішим з них було неадекватне розташування дренажу у плевральній порожнині. Розроблено методику дренивання плевральної порожнини «наосліп». При використанні зігнутого торакопорта та запропонованої методики дренивання плевральної порожнини дренаж розташовувався паралельно грудній стінці. Ускладнень, пов'язаних з неадекватним розташуванням дренажу, не відмічалось.

Ключові слова: гостра емпієма плеври, дренивання плевральної порожнини.

PECULIARITIES OF PLEURAL CAVITY DRAINAGE AT PATIENTS WITH ACUTE UNSPECIFIC EMPYEMA

V.V. Makarov

The complications of pleural cavity drainage at patients with acute unspecific empyema were studied. Often cause of these complications was unidentical arrangement of drain in pleurae cavity. The method of pleural cavity drainage «on a chance» was elaborated. The use of bented thoracoport and proposed method of pleural cavity drainage, the drain was arranged parallel to the chest wall. The complications because of unidentical arrangement of drain in pleural cavity were not noticed.

Key words: acute empyema pleurisy, pleural cavity drainage.

Поступила 14.12.07

ВОЗМОЖНОСТИ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ПАНКРЕАТИТА

Ю.И. Козин, В.В. Бойко, П.Б. Лебедь

Харьковский национальный медицинский университет

Изучено влияние различных методов озонотерапии на клинико-лабораторные показатели 23 больных хроническим калькулезным панкреатитом. Быстрая и стойкая ремиссия при включении в комплексное лечение больных хроническим калькулезным панкреатитом оригинальных методик озонотерапии получена у 21 (91,3 %) пациента благодаря воздействию на все основные патогенетические звенья. Достигнуто достоверное улучшение показателей антиоксидантной и иммунной систем, активности органоспецифических ферментов, показателей углеводного и белкового обменов с ликвидацией клинических проявлений и расстройств у больных хроническим калькулезным панкреатитом. Полученные результаты показывают перспективность дальнейшего изучения эффективности методов озонотерапии при воспалительно-дегенеративной патологии поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, камни, лечение, озонотерапия.

Современные представления о хроническом панкреатите (ХП) как о длительно текущем полиэтиологическом воспалительно-дегенеративном процессе в поджелудочной железе (ПЖ), сочетающемся с патологией других органов пищеварительного тракта противоречивы. Панкреатолитиаз и кальцификация паренхимы ПЖ (хронический калькулезный панкреатит, ХКП) выявляются, по мнению большинства исследователей, практически при всех этиологических вариантах ХП, а диагностируются лишь в 11,2–30,0 % случаев [1–7].

ХКП не имеет своих патогномичных клинических симптомов, так как часто сочетается с патологией других органов пищеварительного тракта, что затрудняет своевременную диагностику, а также, по мнению большинства исследователей, не существует точных диагностических методов, обеспечивающих достоверную прижизненную диагностику этого серьезного заболевания [3–8]. Возможности патогенетически подтвержденного и оправданного лечения ХКП также весьма ограничены из-за до конца не раскрытого механизма кальцификации и панкреатолитиаза (образование нерастворимых кальциевых солей жирных кислот; преципитация белков — лактоферрина и литостатина; десквамация протокового эпителия) и наличия большого количества основных теорий патогенеза ХП. В исследованиях патогенетических механизмов развития ХП и ХКП последних лет большое внимание отводят нарушениям в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОС), системы микроциркуляции и органного гемостаза, иммун-

ной системы, включая функционирование цитокиновой сети, вирусно-бактериальному извращению процессов апоптоза ацинарных клеток, эндокринной и внешнесекреторной недостаточности ПЖ. При этом большое количество научных исследований системы патогенеза ХП остаются непонятными и противоречивыми, что затрудняет выбор оптимальной патогенетически оправданной лечебной тактики [1, 3, 4, 7–18].

Разработав и внедрив в 1986 году легко воспроизводимый, безвредный и стандартизируемый метод физико-химического воздействия на организм больных озонотерапией, мы убедились в целесообразности его применения в комплексной терапии ХП. Такой подход, на наш взгляд, оправдан в связи с тем, что выраженные окислительные свойства озона (O₃) и его способность связываться с ненасыщенными жирными кислотами и другими органическими соединениями, активировать кислородозависимые реакции (гликолиз, β-окисление жирных кислот, цикл Кребса) клинически обеспечивают значимое бактерицидное, противовирусное, фунгицидное, противовоспалительное, дезинтоксикационное и противогипоксическое действие [19–25]. Кроме того, путем стимуляции выработки цитокинов лимфоцитами и моноцитами, положительной коррекции фагоцитоза достигается иммуномодулирующий эффект озонотерапии, усиление мощности антиоксидантной системы благодаря повышенной выработке протонов и антигипоксический эффект за счет активации эндотелиального фактора (выделения оксида азота — NO). Восстановление при озонотерапии баланса между процессами ПОЛ и АОС и

окисление алгопептидов (медиаторов боли) позволяют добиться стойкого обезболивающего эффекта [19–25]. Целью настоящего исследования было изучение возможности эффективного лечения больных ХКП методами озонотерапии.

Материал и методы. Учитывая многофакторное воздействие O_3 на различные патогенетические механизмы ХП, в целях коррекции внутриорганного микроциркуляторного русла, профилактики гипоксии, чрезмерной активации ПОЛ и медиаторов воспаления (образования простагландинов), окисления алгопептидов, иммуномодуляции (стимуляции фагоцитоза и выработки лимфоцитами и моноцитами цитокинов) и детоксикации (улучшения функции гепатоцитов и нефронов) у 23 больных ХКП применяли парентеральные и энтеральные методы озонотерапии. При этом учитывалось то, что воздействие озона и продуктов его окисления (озонидов) снижает агрегационную способность форменных элементов крови и повышает чувствительность бактерий к действию антибиотиков (нарушая целостность их оболочки), инактивирует в вирусах фермент «обратная транскриптаза» и окисляет «вирусный шип» (рецепторы поверхности вируса).

Для производства гарантированно чистой озono-кислородной смеси с заданной в автоматическом режиме концентрацией озона от 0,2 до 80,0 мг/л и погрешностью не более 5 % при любой скорости подачи кислорода и напряжении в электросети применяли разработанный и сертифицированный нами в «Институте озонотерапии и медоборудования» универсальный медицинский озонатор «ОЗОН УМ-80».

Системную озонотерапию осуществляли путем внутривенных инфузий по оригинальной методике озонированного физиологического раствора (ОФР) при концентрации O_3 от 2,0 до 4,0 мг/л № 3 и последующей большой аутогемозонотерапией (БАГОТ), выполняемой также по предложенной нами оригинальной методике через день со ступенчатым увеличением концентрации O_3 с 10 до 20–30 мг/л (к 6–7-й процедуре) и последующим ее снижением до исходного уровня к 12-й процедуре [26, 27]. Внутривенные инфузии ОФР и БАГОТ чередовали с ректальными инсуффляциями озонкислородной смеси (от 300 до 700 см³) из расчета лечебной дозы озона от 80 до 60 мкг на 1 кг массы больного или от 20 до 10 мг/л O_3 в O_2/O_3 смеси. При этом достигалось подавление патогенной флоры и ликвидация дисбактериоза, что препятствовало транслокации инфекции из кишечника в пораженную ткань ПЖ. Для профилактики нарушений внутриорганной микроциркуляции и ишемизации ПЖ, подавления хронической вирусно-бактериальной инфекции и купирования перифокального воспаления, детоксикации и стимуляции АОС больным с ХКП 2–3-кратно с промежутком в 4–5 дней выполняли паранодулярную забрюшинную эндолимфатическую озонотерапию путем введения O_2/O_3 смеси в количестве 800–1000 см³ при концентрации O_3 5–7 мг/л через пельвиоректальную клетчатку по разработанной нами оригинальной методике [28].

В целях предупреждения и лечения дистрофических и атрофических изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, повышения выработки эндогенного секрета, липазы, трипсина и бикарбонатов, снижения давления в двенадцатиперстной кишке и панкреатических протоках больным назначали за 30 мин до приема пищи 2–3-кратный прием озонированной дистиллированной воды по 100–200 мл после барботаж O_2/O_3 смесью с концентрацией O_3 7–10 мг/л, а также прием 3–4 раза в день за 30 мин до еды масла «Озонид» (раствор озонидов ненасыщенных карбоновых кислот в оливковом масле) с концентрацией O_3 5 мг/л по 1 десертной — 1 столовой ложке трижды в день в течение 2–3 нед.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием статистических программ Microsoft Excel 2003 и Arcus Quickstat (США, 2001). Достоверность определяли с помощью t-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Включение в комплексное лечение 23 больных ХКП методов озонотерапии по разработанным нами оригинальным методикам позволило у 21 (91,3 %) пациента добиться быстрой и стойкой (более 6 мес) ремиссии с достоверным улучшением всех основных клинико-лабораторно-инструментальных показателей и еще у 2 (8,7 %) больных с выраженным фиброзом и склеротическим замещением инкреторного аппарата ПЖ добиться уменьшения прогрессирования в органе и окружающей клетчатке фиброза, снизить инкреторную недостаточность с купированием болевого абдоминального и диспептического синдромов.

При комплексной озонотерапии у больных ХКП уже на второй неделе лечения отмечено значительное клиническое улучшение, что проявлялось ликвидацией выраженного и рецидивирующего болевого синдрома у 17 (73,9 %) и значительного уменьшения еще у 6 (26,1 %), существенного снижения частоты и выраженности диспептических расстройств (исчезновение отрыжки, тошнот и рвот у 11–82 % и ликвидация расстройств стула и метеоризма у 19–95 % пациентов), улучшение сна и аппетита с исчезновением общей слабости у всех наблюдаемых больных.

Достоверно положительной была и динамика лабораторных исследований, что у 15 (65,2 %) проявилось нормализацией и еще у 6 (26,1 %) — выраженным улучшением показателей клинических анализов крови с нормализацией лейкоцитоза и лейкоцитарной формулы. Кроме этого у больных достигалось значительно более быстрое снижение средних показателей общего билирубина с $(32,8 \pm 3,7)$ до $(21,6 \pm 5,2)$ мкмоль/л, сахара крови — с $(9,30 \pm 1,02)$ до $(5,20 \pm 1,23)$ ммоль/л, мочевины — с $(16,8 \pm 4,2)$ до $(9,8 \pm 3,8)$ ммоль/л и креатинина — с $(242,9 \pm 12,8)$ до $(168,6 \pm 10,6)$ мкмоль/л. Улучшались окислительно-восстановительные процессы, что подтверждалось значимым снижением и нормализацией показателей активности органоспецифических ферментов: АсАТ — с $(1,02 \pm 0,82)$ до $(0,72 \pm 0,65)$ мккат/л; АлАТ — с $(1,21 \pm 0,46)$ до $(0,85 \pm 0,42)$ мккат/л; щелочной фосфатазы — с $(8,94 \pm 1,13)$ до $(3,82 \pm 0,94)$ мккат/л; амилазы сыворотки — с $(36,40 \pm 9,20)$ до $(9,80 \pm 4,63)$ мккат/л и липазы — с $(19,47 \pm 2,83)$ до $(10,35 \pm 3,76)$ мккат/л. Существенно снижались в плазме крови наблюдаемых нами больных показатели углеводного обмена: фосфофруктокиназы — с $(18,20 \pm 1,60)$ до $(9,26 \pm 0,90)$ мкмоль/г белка; альдолазы — с $(4,76 \pm 0,63)$ до $(1,68 \pm 0,34)$ ЕД/мл и гексокиназы — с $(19,30 \pm 1,37)$ до $(9,80 \pm 0,43)$ кЕ/л к концу курса озонотерапии.

Положительная клинико-лабораторная динамика течения ХКП при включении в комплексную консервативную терапию методов озонотерапии, определяется тем, что, попадая в кровь, озон мгновенно реагирует с моно- и полиненасыщенными жирными кислотами, ароматическими аминокислотами и пептидами, содержащими SH-группы. Именно окислительная химическая модификация жирных кислот, образующихся в результате озонлиза мембранных фосфолипидов, становится эффективным инициатором биохимической и функциональной перестройки плазматической мембраны и клетки в целом.

При окислении арахидоновой кислоты, входящей в состав фосфолипидов клеточных мембран, снижается и прерывается цикл образования простагландинов и лейкотриенов, что уменьшает активность воспалительных и аллергических реакций. Немаловажным являются реакции разрыва двойных связей жирных кислот, после чего облегчается окисление короткоцепочечных жирных кислот. Образующиеся в результате озонлиза липидов озониды, помимо изменения функции клеточной мембраны, обеспечивают пролонгированный запас активного кислорода для поддержания аэробного метаболизма. Благодаря окислению глюкозы (поставщик восстановленного НАДФ·Н₂) активизированным в

клетках пентозно-фосфатным путем и аэробному гликолизу усиливается углеводный обмен, активируется утилизация глюкозы тканями и снижается уровень глюкозы в крови. Являющийся донором протонов, НАДФ·Н₂ усиливает мощность АОС за счет внутриклеточного восстановления окислительных форм (неактивных) глутатиона, α-токоферола, аскорбиновой кислоты. Окисленная форма НАДФ⁺ снова становится субстратом пентозного цикла. Такой механизм действия озона в малых дозах нормализует уровень ПОЛ, повышает активность АОС и снижает уровень маркеров эндотелиальной деструкции.

Подключение в комплексное лечение больных ХКП методов озонотерапии позволяло в короткие сроки (2–3 нед) достичь значимого улучшения всех основных показателей естественной иммунорезистентности. Снижалось количество лейкоцитов с $(14,82 \pm 2,30)$ до $(7,60 \pm 1,20)$ тыс. и увеличивалось как абсолютное, так и процентное содержание лимфоцитов с $(18,92 \pm 3,60)$ до $(28,30 \pm 2,46)$ %. Значимо увеличивалось процентное содержание зрелых Т-лимфоцитов (CD3) с $(38,21 \pm 4,30)$ до $(58,90 \pm 3,70)$ % и достоверно нормализовались их субпопуляции: Т-хелперы/индукторы (CD4) — с $(16,2 \pm 1,8)$ до $(32,8 \pm 4,6)$ % и Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты (CD8) — с $(14,8 \pm 3,7)$ до $(21,2 \pm 4,6)$ %, а также иммунорегуляторный индекс — с $(1,10 \pm 0,68)$ до $(1,60 \pm 0,53)$.

Показатели гуморального иммунитета, В-лимфоциты (CD22), существенно сниженные у больных ХКП, под влиянием комплекса методов озонотерапии быстро восстанавливались, приближаясь к донорской норме, — увеличивались с $(8,4 \pm 2,8)$ до $(16,9 \pm 3,5)$ %, аналогичной была динамика процентного содержания активированных Т-, В-лимфоцитов и моноцитов (HLA-DR⁺) — увеличение с $(7,3 \pm 2,7)$ до $(16,2 \pm 3,8)$ %.

Значимо улучшались показатели функциональной активности нейтрофилов, такие как фагоцитарное число — увеличивалось с $1,80 \pm 0,64$ до $3,20 \pm 0,89$, активность фагоцитоза — фагоцитарный индекс увеличивался с $(13,82 \pm 5,20)$ до $(39,70 \pm 3,80)$ % — и индекс завершенности фагоцитоза — увеличивался с $(4,60 \pm 0,34)$ до $(15,80 \pm 0,65)$ %.

В плазме крови наблюдаемых больных отмечено достоверное снижение количества циркулирующих иммунных комплексов с $(19,80 \pm 1,42)$ до $(8,40 \pm 0,87)$ у. е.

Все сказанное свидетельствовало о целесообразности применения различных методов озонотерапии при лечении больных ХКП для корректировки их иммунного статуса.

Помимо иммунокоррекции подключение в лечение больных ХКП методов озонотера-

пии позволило в 2–3-недельный срок получить значительное снижение количества продуктов ПОЛ в плазме крови: малонового диальдегида — с $(24,90 \pm 2,70)$ до $(14,60 \pm 1,83)$ нмоль/л, диеновых конъюгат — с $(19,60 \pm 2,28)$ до $(8,30 \pm 1,24)$ нмоль/л и пероксидазы С — с $(80,64 \pm 2,87)$ до $(62,91 \pm 1,26)$ ед/мг. Подтверждением достоверного снижения напряжения АОС после курсов озонотерапии было также снижение содержания в сыворотке крови глутатиона с $(9,64 \pm 0,47)$ до $(6,21 \pm 0,31)$ мг% и SH-групп с $(71,69 \pm 0,61)$ до $(62,30 \pm 1,57)$ мг%.

Таким образом, озонотерапия целенаправленно воздействует на все основные звенья патогенеза ХКП, позволяя приостановить дальнейшее развитие патологического процесса в ПЖ и добиться его регрессии. В связи с этим в перспективе предполагается дальнейшее накопление фактического клинического материала по применению озонотерапии при различных формах хронического и острого панкреатита с углубленным исследованием динамики внешнесекреторной и эндокринной функции ПЖ, а также изменений микроциркуляторного внутриоргана.

Выводы

1. При лечении больных хроническим и хроническим калькулезным панкреатитом необходимо применять средства и методы, воздействующие на основные патогенетические звенья, а именно: на систему гомеостаза и микроциркуляции, антиоксидантную и иммунную системы, апоптоз ацинарных клеток, внешнесекреторную и эндокринную недостаточность поджелудочной железы. Озонотерапия благодаря выраженным окислительным

свойствам O_3 обеспечивает комплексное положительное воздействие на все основные патогенетические звенья развития хронического и хронического калькулезного панкреатита.

2. Системная озонотерапия для лечения больных хроническим калькулезным панкреатитом должна проводиться строго дозированно гарантированно чистой озono-кислородной смесью путем внутривенных инфузий озонированным физиологическим раствором и большой аутогемоозонотерапии, чередуя с ректальными инсуффляциями озono-кислородной смеси и сочетая с паранодулярной забрюшинной эндолимфатической озонотерапией, по разработанным нами оригинальным методикам.

3. Местную озонотерапию в виде перорального приема озонированной дистиллированной воды и масла «Озонид» (раствора озонидов ненасыщенных карбоновых кислот в оливковом масле) целесообразно включать на 2–3 нед в комплексную терапию больных хроническим калькулезным панкреатитом для лечения дистрофических и атрофических изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, снижения давления в двенадцатиперстной кишке и панкреатических протоках, повышения выработки эндогенного секретина, липазы, трипсина и бикарбонатов.

4. Включение в комплексную терапию больных хроническим калькулезным панкреатитом системной и местной озонотерапии позволяет у 91,3 % пациентов добиться быстрой (за 2–3 нед) и стойкой (более 6 мес) ремиссии с достоверным улучшением всех основных клинико-лабораторно-инструментальных показателей и нормализацией функционирования антиоксидантной и иммунной систем.

Список литературы

1. Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Рухляда Н.В., Смирнов А.Д. Хронический панкреатит: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000. 416 с.
2. Кузин М.И., Данилов М.В., Благовидов Д.Ф. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 1985. 386 с.
3. Маев И.В., Калюзин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005. 504 с.
4. Шалімов О.О., Грубник В.В., Горовіц Дж. та ін. Хронічний панкреатит. Сучасні концепції патогенезу, діагностики і лікування. К.: Здоров'я, 2000. 256 с.
5. Berberat P.O., Friess H., Buchler M.W. Chronic pancreatitis — new pathophysiological concepts. *Swiss. Surg.* 2000; 6 (5): 227–230.
6. Sarles H. Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1986; 31: 91–107.
7. Tytgat G.N.J., Bruno M.J. Chronic pancreatitis. London: Times Mirror Int. Publishers Ltd, 1996.
8. Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroentrol.* 2000; 118 (3): 573–581.
9. Вельбри С.К. Иммунологическая диагностика заболеваний поджелудочной железы. М.: Медицина, 1985. 136 с.
10. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит. *Нов. мед. журн.* 1997; 2: 7–11.
11. Нилова Т.В., Кондрашова З.Д. Оксидантная активность церулоплазмينا и состояние гемокоагуляции у больных хроническим панкреатитом. *Эксперим. клин. гастроэнтерология* 2003; 4: 51–53.
12. Пирогова А.И. Обмен цитокинов у больных хроническим панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 25 с.
13. Трухан Д.И., Балуда М.В. Иммунологические исследования при хроническом панкреатите. Актуальные вопросы практической медицины: Сб. научн. работ, посвящ. 70-летию акад. РАМН, д-ра мед. наук, проф., ректора МГМСУ Е.И. Соколова. Спасско-Перовский госпиталь мира и милосердия. М.: Грантъ, 1998: 92–94.

14. *Bertrand J.A., Pignol D., Bernard J.P. et al.* Crystal structure of human lithostathine, the pancreatic inhibitor of stone formation. *EMBO J.* 1996; 15: 2678–2684.
15. *Cavallini G., Bovo P., Bianchini E. et al.* Lithostathine messenger RNA expression in different types of chronic pancreatitis. *Mol. Cell. Biochem.* 1998; 185: 147–152.
16. *Iovanna J., Frigerio J.M., Dusen N. et al.* Lithostathine, an inhibitor of CaCO₃ crystal growth in pancreatic juice, induces bacterial aggregation. *Pancreat.* 1993; 8: 597–601.
17. *Shutt C., Zastrow R., Eggers G. et al.* Immunstatus bei Patient mit chronischer Pankreatitis. *Allergie and Immunolog.* 1980; 26 (3): 22–42.
18. *Werner J., Fernandez-del-Castillo C., Rivera J.A. et al.* On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis. *Gut.* 1998; 43 (3): 401–407.
19. *Козін Ю.І., Леонов В.В.* Озонування крові як метод детоксикації і імуностимуляції при гострій нирковій недостатності. Біологія для хіміч. сполук та гігієн. заходи: Зб. наук. праць. Харків, 1993: 38–41.
20. *Козін Ю.І., Савенков В.І., Жуков В.І.* Озонотерапия в лечении сепсиса и его осложнений. Острый пиелонефрит: Мат. Межрегион. научн.-практ. конференции урологов. Харьков, 1995: 112–117.
21. *Козін Ю.І., Леонов В.В., Таратута Ю.А.* Озонотерапия в лечении почечной недостаточности у больных нефролитиазом. Мочекаменная болезнь. Мат. VII Междунар. конгресса. Харьков, 1999: 230–232.
22. *Козін Ю.І., Колупаев С.М.* Озонотерапия в лечении урологической инфекции. Актуальные проблемы детской урологии: Мат. тр. VIII Междунар. конгресса. Харьков, 2000: 384–387.
23. *Козін Ю.І.* Развитие метода озонотерапии и возможности его применения в практике урологов и андрологов. Харків. хірург. школа 2002; 4 (5): 112–116.
24. *Козін Ю.І., Бойко В.В., Леонов В.В., Ганичев В.В.* Озонотерапия в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний и их осложнений. Эксперим. і клін. медицина 2004; 2: 164–168.
25. *Козін Ю.І., Яценко А.Н., Полупан В.Н., Ганичев В.В.* Озонотерапия: новый подход к вопросу лечения распространенных форм перитонитов. Харків. хірург. школа 2005; 1 (15): 36–38.
26. Пат. України № 31672А. Спосіб лікування хворих на сепсис. Ю.І. Козін, В.Н. Савенков. Опубл. 15.12.2000, бюл. 2.
27. Пат. України № 8550. Спосіб проведення великої аутогемотерапії. Ю.І. Козін, В.В. Ганичев, Н.В. Ромасько. Опубл. 15.08.05, бюл. 8.
28. Пат. України № 65364А. Спосіб озонотерапії. Ю.І. Козін. Опубл. 16.03.04, бюл. 3.

МОЖЛИВОСТІ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО КАЛЬКУЛЬОЗНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Ю.І. Козін, В.В. Бойко, П.Б. Лебідь

Вивчено вплив різних методів озонотерапії на клініко-лабораторні показники 23 хворих на калькульозний панкреатит. Швидко та стійку ремісію за умови використання в комплексному лікуванні хворих на хронічний калькульозний панкреатит оригінальних методик озонотерапії отримано у 21 (91,3 %) пацієнта завдяки впливу на всі основні патогенетичні ланки. Досягнуто достовірне поліпшення показників антиоксидантної та імунної систем, активності органоспецифічних ферментів, показників вуглеводного та білкового обміну з ліквідацією клінічних проявів та розладів у хворих на хронічний калькульозний панкреатит. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення ефективності методів озонотерапії при запально-дегенеративній патології підшлункової залози.

Ключові слова: підшлункова залоза, камені, лікування, озонотерапія.

ABILITIES OF OZONE THERAPY IN TREATING CHRONIC CALCULOUS PANCREATITIS

Yu.I. Kozin, V.V. Boyko, P.B. Lebed

The influence of different methods of ozone therapy on clinical-laboratory indices of 23 patients with chronic calculous pancreatitis was studied. A rapid and steady remission was obtained in 21 cases (91,3 %) owing to the influence on all main pathogenetic links, when the combined treatment of the patients with chronic calculous pancreatitis included original techniques of ozone therapy. A reliable improvement was achieved in the indices of the antioxidant and immune systems, activity of organ-specific enzymes, indices of carbohydrate and protein metabolisms with elimination of clinical manifestations and disturbances in chronic calculous pancreatitis patients. The obtained results demonstrate a promising character of the further study of the efficacy of ozone therapy methods in inflammatory-degenerative pathology of the pancreas.

Key words: pancreas, calculi, treatment, ozone therapy.

Поступила 15.12.07

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ МИАСТЕНИИ ДО И ПОСЛЕ ТИМЭКТОМИИ

Е.М. Климова, А.Н. Агаркова

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

Изучены особенности распределения белков по фракциям у 50 больных миастенией с различными клиническими фенотипами до и после тимэктомии. Распределение белков по фракциям изучали с помощью метода электрофореза на ацетатцеллюлозных мембранах в медиал-цитратном буфере. Установлено, что у пациентов с миастенией без поражения вилочковой железы и при миастении с гиперплазией тимуса до операции уровень γ -глобулинов в крови увеличен, а после тимэктомии нормализуется. У пациентов с миастенией на фоне неоплазии вилочковой железы до операции увеличено содержание α_1 - и α_2 -глобулинов. После операции при всех клинических фенотипах происходит повышение уровня α_1 - и α_2 -глобулинов.

Ключевые слова: миастения, клинические фенотипы, белковые фракции.

Миастения — мультифакториальное заболевание, характеризующееся нейроэндокринными и нейротрансмиттерными нарушениями. Для этой патологии характерна высокая клиническая гетерогенность. В патогенезе заболевания важную роль играют как высокомолекулярные, так и низкомолекулярные соединения различной природы. Проблеме выяснения механизмов возникновения миастении посвящено много исследований, однако этиологические факторы заболевания до конца не выявлены. В данном аспекте можно сказать, что у больных миастенией особо значимым является индивидуальное сочетание этиологии и патогенетических факторов. Особый интерес представляет выяснение характера миастогенных факторов, которыми могут быть различные протеины и пептиды.

В связи с этим целью исследования было изучение изменения соотношения белковых фракций разной молекулярной массы у больных миастенией с различным поражением вилочковой железы.

Материал и методы. Обследовано 50 пациентов (33 женщины и 17 мужчин) в возрасте от 15 до 73 лет до тимэктомии и на 3–7-е сутки после операции. Материалом для исследования была сыворотка больных миастенией четырех клинических групп: 1-я — больные с миастенией без поражения вилочковой железы; 2-я — больные миастенией с гиперплазией вилочковой железы; 3-я — больные миастенией с неоплазией вилочковой железы и 4-я — больные с тимомой. В качестве контроля использовали сыворотку 30 практически здоровых людей. Распределение белков по фракциям определяли методом электрофоретического разделения белков сыворотки кро-

ви на ацетатцеллюлозных мембранах в медиал-цитратном буфере [4]. Полученные данные обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные показали, что у больных со всеми клиническими фенотипами миастении изменены соотношения белковых фракций. Так, до и после операции содержание альбумина в крови достоверно снижено относительно контрольных величин.

Во всех клинических группах больных до операции содержание альбуминов достоверно снижено относительно контроля, а при миастении с неоплазией вилочковой железы и тимоме содержание α_1 -глобулинов достоверно повышено. При всех клинических фенотипах выявлено повышение уровня α_2 -глобулинов. Содержание β -глобулинов снижено относительно контроля в послеоперационном периоде при миастении с гиперплазией вилочковой железы и тимоме. При миастении без поражения вилочковой железы и миастении с гиперплазией вилочковой железы до операции отмечали достоверное повышение содержания γ -глобулинов — $(23,3 \pm 2,2)$ и $(24,0 \pm 2,1)$ % соответственно. Оперативное вмешательство приводило к нормализации данного показателя в указанных группах. Достоверное отличие уровня глобулиновых фракций от показателей в контроле до операции выявлено у пациентов 1, 2 и 4-й групп.

После оперативного вмешательства отмечено повышение уровня альбуминов только у пациентов с миастенией на фоне гиперплазии вилочковой железы, в то время как у пациентов с миастенией без поражения вилочковой железы, миастенией на фоне неоплазии вилочковой железы и тимомой наблюдалось

дальнейшее снижение уровня альбуминов относительно уровня до операции. После оперативного вмешательства отмечено увеличение уровня α_1 -глобулинов у пациентов с миастенией без поражения вилочковой железы и миастенией на фоне гиперплазии вилочковой железы, в то время как у пациентов с миастенией на фоне неоплазии вилочковой железы выявлено снижение данного показателя относительно контроля. Выявлено также повышение содержания α_2 -глобулинов относительно контроля у пациентов с миастенией без поражения вилочковой железы, миастенией на фоне гиперплазии вилочковой железы и тимомой до операции, после операции их содержание увеличивается во всех клинических группах. У больных с тимомой отмечается максимальное по сравнению с другими клиническими группами отклонение уровня α_1 - и α_2 -глобулинов от контроля — $(6,5 \pm 1,9)$ и $(6,9 \pm 2,7)$ % соответственно. После оперативного вмешательства не происходит существенного изменения данных показателей. У пациентов 4-й группы отмечено увеличение содержания γ -глобулинов в крови в послеоперационном периоде, до операции данный показатель находился на уровне контроля (табл. 1).

У больных с различными клиническими фенотипами миастении наблюдали достоверные изменения соотношения белковых фракций относительно контроля в до- и послеоперационном периоде. В дооперационном периоде выявлено значительное увеличение уровня α_1 - и α_2 -глобулинов при всех клинических фенотипах миастении и увеличение уровня γ -глобулинов при миастении без поражения вилочковой железы и при гиперплазии. При тимоме данный показатель повышался после операции (табл. 1).

Особый интерес представляет наличие различных типов соотношения белковых фракций при клинических фенотипах миастении.

В связи с этим анализировали частоту встречаемости различных типов белкового обмена: показатели, соответствующие референтным значениям, — N; показатели выше референтных значений — \uparrow N; показатели ниже референтных значений — \downarrow N в четырех исследуемых группах (табл. 2).

У половины обследованных пациентов с миастенией без поражения вилочковой железы до операции выявили достоверное снижение уровня альбуминов относительно контроля до $(42,7 \pm 3,3)$ %. У 45 % уровень α_1 -глобулинов был повышенным и составлял в среднем $(7,4 \pm 2,0)$ %. Повышение данного показателя отмечали также при миастении на фоне тимомы у 42,8 % больных и при тимоме без миастении у 62,5 % больных — до $(7,0 \pm 1,2)$ и $(7,8 \pm 1,7)$ % соответственно (табл. 2, 3).

У 50 % больных с миастенией выявили повышение уровня γ -глобулинов в среднем до 24,4 % и у 50 % больных миастенией с гиперплазией вилочковой железы — до $(26,9 \pm 4,8)$ %. У 80 % больных с миастенией на фоне гиперплазии наблюдали снижение уровня альбуминов в среднем до $(47,1 \pm 5,0)$ %. Ни у одного из этих пациентов не выявили повышения уровня α_1 -глобулинов. У пациентов всех обследованных групп определено достоверное повышение уровня α_2 -глобулинов в крови (при миастении без поражения вилочковой железы — 45 %; при миастении с гиперплазией вилочковой железы — 60 %; при миастении с неоплазией вилочковой железы — 57,1 %; при тимоме — 62,5 %). Наибольшее достоверное снижение содержания альбуминов выявили у 71,4 % больных миастенией на фоне злокачественного поражения вилочковой железы до операции — в среднем до $(45,9 \pm 7,1)$ % (табл. 2, 3).

У пациентов с миастенией на фоне неоплазии вилочковой железы отмечено следующее распределение α_1 -глобулинов. До операции у 42,8 % пациентов с миастенией на фоне неоплазии

Таблица 1. Показатели белкового обмена у больных с различными клиническими фенотипами миастении, ($m \pm \sigma$) %

Группа	Срок исследования	Альбумин	α_1 -глобулин	α_2 -глобулин	β -глобулин	γ -глобулин
Контрольная		58,0 \pm 4,1	4,2 \pm 1,5	8,8 \pm 1,4	15,6 \pm 5,8	18,2 \pm 2,9
1-я	До операции	46,5 \pm 5,1	3,5 \pm 0,4	10,8 \pm 0,5	15,9 \pm 1,1	23,3 \pm 2,2
	После операции	42,7 \pm 2,9	7,2 \pm 1,5	11,4 \pm 4,9	15,9 \pm 4,3	20,2 \pm 4,5
2-я	До операции	46,5 \pm 2,2	3,5 \pm 0,4	10,8 \pm 0,5	15,9 \pm 1,1	23,3 \pm 2,2
	После операции	50,6 \pm 3,6	5,9 \pm 2,2	11,2 \pm 2,9	13,1 \pm 2,2	19,2 \pm 3,7
3-я	До операции	51,0 \pm 0,2	5,4 \pm 0,5	10,0 \pm 1,2	15,1 \pm 0,9	18,7 \pm 1,8
	После операции	50,4 \pm 4,9	4,3 \pm 1,2	11,1 \pm 2,9	13,2 \pm 2,9	21,0 \pm 3,6
4-я	До операции	46,4 \pm 4,7	6,5 \pm 1,9	12,3 \pm 4,9	16,2 \pm 3,7	18,8 \pm 7,7
	После операции	44,2 \pm 5,9	6,9 \pm 2,7	12,2 \pm 3,6	13,3 \pm 2,2	23,3 \pm 6,4

Примечание. Достоверно при сравнении с контролем: $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Частота встречаемости измененных соотношений белковых фракций при различных клинических фенотипах миастении до операции, %

Группа	Тип ответа	Альбумин	α_1 -глобулин	α_2 -глобулин	β -глобулин	γ -глобулин
1-я	↓N	50	5	10	5	35
	N	50	50	45	80	15
	↑N	0	45	45	15	50
2-я	↓N	80	10	0	10	10
	N	20	90	40	90	40
	↑N	0	0	60	0	50
3-я	↓N	71,4	14,3	14,3	0	0
	N	28,6	42,9	28,6	85,7	71,4
	↑N	0	42,8	57,1	14,3	28,6
4-я	↓N	100	0	12,5	0	12,5
	N	0	37,5	25	87,5	50
	↑N	0	62,5	62,5	12,5	37,5

Таблица 3. Изменение соотношения белковых фракций при различных клинических фенотипах миастении до операции, ($m \pm \sigma$) %

Группа	Тип ответа	Альбумин	α_1 -глобулин	α_2 -глобулин	β -глобулин	γ -глобулин
Контрольная		58,0±4,1	4,2±1,5	8,8±1,4	15,6±5,8	18,2±2,9
1-я	↓N	42,7±3,3	2,4±0,1	5,2±1,6	9,7±0,1	12,5±1,8
	N	57,9±3,9	3,9±0,7	8,6±1,1	15,84±2,80	16,2±0,6
	↑N	—	7,4±2,0	12,5±2,1	23,0±1,8	24,4±3,1
2-я	↓N	47,1±5,0	2,30±0,01	—	9,5±0,2	13,9±0,1
	N	55,4±1,1	4,4±1,1	9,4±1,3	15,3±1,9	17,9±2,2
	↑N	—	—	11,7±1,1	—	26,9±4,8
3-я	↓N	45,9±7,1	2,5±0,2	5,5±0,3	—	—
	N	55,7±2,6	4,0±0,9	8,3±0,8	14,3±2,6	18,2±1,6
	↑N	—	7,0±1,2	12,5±1,4	22,5±0,4	25,9±0,8
4-я	↓N	46,6±3,3	—	3,9±0,1	—	11,2±0,2
	N	—	4,5±1,6	9,30±0,01	14,3±2,6	17,7±0,7
	↑N	—	7,8±1,7	15,5±3,3	23,1±1,8	23,1±1,8

Примечание. Достоверно при сравнении с контролем: $p \leq 0,05$.

плазии отмечено повышение уровня α_1 -глобулинов до (7,0±1,2) % при норме (4,0±0,9) % у 42,9 % обследованных, а у 14,3 % больных достоверное снижение данного показателя до (2,5±0,2) % при контроле (4,2±1,2) % (табл. 2, 3).

При тимоме у всех обследованных больных в дооперационном периоде отмечено значительное снижение уровня альбумина в среднем до (46,6±3,3) %. У 62,5 % обследованных пациентов с тимомой отмечено значительное повышение уровня α_1 -глобулинов относительно контроля при нормальном значении у 37,5 % обследованных (табл. 2, 3).

В послеоперационном периоде у 100 % больных миастенией выявили снижение уровня альбумина относительно контроля до (42,6±2,8) %. У больных с миастенией на фоне гиперплазии этот показатель был снижен у 75 %, при миастении на фоне неоплазии вилочковой железы — у 80 %, а при тимоме — 85 % обследованных (табл. 4). Количественные значения этого показателя варьировали от (42,6±2,8) до (49,4±3,1) % (табл. 5). После операции у всех больных миастенией выявили увеличение уровня γ -глобулинов относительно контроля. При миастении с гиперпла-

зией вилочковой железы увеличилось количество пациентов с высоким содержанием α_1 -глобулинов до 50 %, при миастении с неоплазией вилочковой железы увеличилось количество больных с высоким содержанием α_2 -глобулинов до 60 %. Уровень β -глобулинов изменился до уровня контрольных величин во всех исследуемых группах, а уровень γ -глобулинов достоверно увеличился у 50 % больных с миастенией. Достоверно увеличилась частота встречаемости больных с миастенией на фо-

не тимомы с повышенным содержанием α_1 -глобулинов с 42,8 до 60,0 % (табл. 2, 4).

У 62,5 % пациентов с тимомой до и после операции наблюдали повышение уровня α_2 -глобулинов до (14,3±2,3) %. Сниженное содержание γ -глобулинов [(11,2±0,2) %] наблюдалось у 12,5 % больных, а повышенное [(23,1±1,8) %] — у 50 % пациентов. После оперативного вмешательства отмечено повышение показателя до (28,3±5,3) % в 60 % случаев (табл. 4, 5).

Таблица 4. Частота встречаемости измененных соотношений белковых фракций при различных клинических фенотипах миастении после операции, %

Группа	Тип ответа	Альбумин	α_1 -глобулин	α_2 -глобулин	β -глобулин	γ -глобулин
1-я	↓N	100	0	0	0	0
	N	0	0	33,3	100	50
	↑N	0	100	66,7	0	50
2-я	↓N	75	0	0	0	25
	N	25	50	50	100	50
	↑N	0	50	50	0	25
3-я	↓N	80	0	0	0	0
	N	20	40	60	100	60
	↑N	0	60	40	0	40
4-я	↓N	85,7	0	12,5	0	0
	N	12,5	37,5	25	100	40
	↑N	0	62,5	62,5	0	60

Таблица 5. Изменение соотношения белковых фракций при различных клинических фенотипах миастении, ($m \pm \sigma$) %

Группа	Тип ответа	Альбумин	α_1 -глобулин	α_2 -глобулин	β -глобулин	γ -глобулин
Контрольная		58,0±4,1	4,2±1,5	8,8±1,4	15,6±5,8	18,2±2,9
1-я	↓N	42,6±2,8	—	—	—	—
	N	—	—	8,0±0,1	15,9±4,3	16,8±1,5
	↑N	—	7,6±1,5	14,7±5,2	—	23,7±3,1
2-я	↓N	49,4±3,1	—	—	—	13,8±0,4
	N	56,3±2,2	4,4±0,9	8,7±0,3	13,1±2,2	19,6±0,6
	↑N	—	7,6±1,8	13,8±0,6	—	22,8±0,8
3-я	↓N	48,5±3,3	—	—	—	—
	N	56,9±0,9	3,9±0,9	8,7±1,8	13,2±2,9	18,5±1,5
	↑N	—	6,0±0,3	12,7±2,5	—	24,8±1,1
4-я	↓N	42,7±4,3	—	6,5±0,1	—	—
	N	54,2±0,8	4,2±1,2	9,7±0,1	13,3±2,2	18,4±0,7
	↑N	—	8,6±1,7	14,3±2,4	—	28,3±5,3

Примечание. Достоверно при сравнении с контролем: $p \leq 0,05$.

Таким образом, у больных с различными клиническими фенотипами миастении выявили достоверное изменение уровня белковых фракций при различных клинических фенотипах миастении. У пациентов с миастенией без поражения вилочковой железы до тимэктомии наблюдали достоверное повышение уровня α_1 - и α_2 -глобулинов, незначительное повышение уровня β -глобулинов и значительное увеличение уровня γ -глобулинов на фоне снижения уровня альбумина, что может косвенно характеризовать усиление синтеза острофазных белков, в частности С-реактивного белка. После операции наблюдали дальнейшее снижение содержания альбумина и значительное повышение уровня α_2 -глобулинов на фоне недостоверного снижения содержания γ -глобулинов.

У больных миастенией на фоне гиперплазии вилочковой железы выявили снижение концентрации альбуминов относительно контрольных величин, концентрация α_1 -глобулинов не отличалась от контроля, концентрация β -глобулинов была незначительно снижена относительно контроля, содержание α_2 - и γ -глобулинов превышало контрольные значения. После оперативного вмешательства повысилась концентрация альбумина, α_1 - и α_2 -глобулинов и достоверно снизилось содержание γ -глобулинов.

Полученные данные свидетельствуют о тенденции повышения уровня острофазных белков и снижения содержания иммуноглобулиновых антител.

У больных с миастенией на фоне неоплазии вилочковой железы до операции выявили достоверное снижение уровня альбумина и повышение уровня α_1 - и α_2 -глобулинов; содер-

жание γ -иммуноглобулинов и антител не отличалось от контрольных значений. После операции достоверно снижаются уровни всех глобулинов и повышается содержание альбумина.

При тимоме до операции наблюдается соотношение белковых фракций, характерное для пациентов с опухолями, а именно повышение содержания белков острой фазы. После операции содержание α_2 -глобулинов не изменяется, уровень β -глобулинов снижается, а концентрация γ -глобулинов резко увеличивается. Данное распределение может говорить о наличии моноклональной гаммапатии.

Исследование белковых фракций до операции с учетом клинического фенотипа миастении может быть использовано для прогнозирования течения послеоперационного периода.

Выводы

1. При миастении без поражения вилочковой железы и при миастении с гиперплазией у 50 % пациентов до операции выявили увеличение уровня γ -глобулинов до $(26,95 \pm 4,82) \%$ — в 1,5 раза относительно контроля.

2. У больных миастенией с неоплазией тимуса до операции достоверно увеличивается содержание α_1 - и α_2 -глобулинов до $(7,03 \pm 1,16)$ и $(12,48 \pm 1,41) \%$ соответственно.

3. При всех клинических фенотипах миастении после операции происходит дальнейшее увеличение содержания α_1 - и α_2 -глобулинов в крови.

4. У больных с миастенией без поражения вилочковой железы и с гиперплазией вилочковой железы после тимэктомии нормализуется содержание γ -глобулинов в крови.

Список литературы

1. Гильманов А.Ж., Салыхова Р.М. Электрофорез сывороточных белков: современные возможности анализа. Уфа, 2006. 52 с.
2. Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х., Шкроб Л.О. Морфологическая и иммунологическая характеристика двух типов миастении. Архив патологии 1991; 53, 8: 22–27.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной технике. Мн., 2000. 463 с.
4. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987: 177–178.
5. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х, 1998. 232 с.

ХАРАКТЕР ЗМІНИ БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ З РІЗНОМАНІТНИМИ КЛІНІЧНИМИ ФОРМАМИ МІАСТЕНІЇ ДО ТА ПІСЛЯ ТИМЕКТОМІЇ

О.М. Клімова, А.М. Агаркова

Вивчено особливості розподілення білків за фракціями у 50 хворих на міастенію з різноманітними клінічними фенотипами до та після тимектомії. Розподілення білків за фракціями вивчали за допомогою методу електрофоретичного розподілення білків на ацетатцелюлозних мембранах у мединалцитратному буфері. Встановлено, що у хворих на міастенію без ураження вилочкової залози та при міастенії з гіперплазією тимуса до операції рівень γ -глобулінів у крові підвищується, а після тимектомії нормалізується. У хворих на міастенію з ураженням тимуса до операції підвищено рівні α_1 - та α_2 -глобулінів. Після операції при всіх клінічних фенотипах спостерігається підвищення рівня α_1 - та α_2 -глобулінів.

Ключові слова: міастенія, клінічні фенотипи, білкові фракції.

CHARACTER OF CHANGES OF PROTEIN EXCHANGE AT PATIENTS WITH MYASTHENIA WITH VARIOUS CLINICAL FORMS BEFORE AND AFTER THYMECTOMY***E.M. Klimova, A.N. Agarkova***

There were researched distinctive features of distribution of fractions at 50 patients with myasthenia with various clinical phenotypes before and post thymectomy. The distribution of protein on fractions was researched with the help of electrophoresis method with acetatcellulosar membranes in the medinal citrated buffer. There was formed, that patients with myasthenia without damage of thymus gland and myasthenia with the thymus hyperplasia before operation the level of γ -globulins in blood had increase and after thymectomy it became normalized. The α_1 - and α_2 -globulins at patients with myasthenia with neoplasia of thymus gland before operation were increased. After operation all clinical phenotypes have the increase of α_1 - and α_2 -globulins level.

Key words: *myasthenia, clinical phenotypes, protein fractions.*

Поступила 01.11.07

ТРАВМАТОЛОГІЯ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТАЗА

Д.Д. Битчук, А.Г. Истомин, А.А. Олейник, М.А. Гаркуша

Харьковский национальный медицинский университет

В результате изучения анамнестических данных у наблюдаемых женщин и ретроспективного статистического анализа медицинской документации разработан прогностический алгоритм, с помощью которого можно определить вероятность возникновения акушерских повреждений таза путем создания математической модели в целях формирования групп риска.

Ключевые слова: роды, повреждения, таз.

Повреждения таза в родах встречаются в 2–4 % случаев, но несмотря на относительно небольшую частоту они привлекают к себе внимание в связи с тем, что абсолютное количество таких осложнений велико, а лечение больных с указанной патологией затруднительно как для акушеров, так и для ортопедов-травматологов.

В последнее время акушеры все чаще сталкиваются с развитием у пациенток послеродовой симфизиопатии при отсутствии признаков клинического несоответствия размеров малого таза и плода, аномалий родовых сил, насильственных и травматических пособий в родах, что связывают с наследственной патологией соединительной ткани или дисбалансом физиологических адаптационных изменений связочного аппарата при осложненном гестозами течении беременности [1, 2]. Этот факт выводит проблему акушерских повреждений костного таза за рамки сугубо механистического подхода и требует дальнейшего уточнения этиопатогенетических предпосылок и факторов риска, что важно как с профилактической целью, так и с позиции разработки вопросов прогнозирования и своевременной диагностики (особенно в случаях скрытых повреждений), а также выработки рациональной лечебной тактики.

Все сказанное явилось мотивацией к дальнейшему изучению проблемы с позиций современных достижений в области медицинских технологий [3–7].

Целью нашего исследования явилась разработка прогностического алгоритма, определяющего вероятность возникновения акушерских повреждений таза, путем создания мате-

матической модели в целях формирования групп риска.

Материал и методы. В целях формирования групп риска по возникновению акушерской травмы таза и болей в области лонного сочленения для проведения своевременных профилактических мероприятий разработан алгоритм, определяющий вероятность их появления, путем создания соответствующей математической модели.

В качестве исследуемых переменных использовали анамнестические, клинические и лабораторные признаки, по которым проводили дальнейший отбор, с выявлением наиболее информативных из них для создания прогноза. В целях охвата максимально возможного количества признаков, которые могут оказывать влияние на формирование такого осложнения, как акушерская травма, в разработку было включено 62 анамнестических, клинических, лабораторных независимых признаков, что обусловило проведение дискриминантного и факторного анализа.

При распределении объектов на два класса использовали зависимый признак «боли в области лонного сочленения». Кодирование зависимого признака отвечало следующему: 0 — отсутствие болевых ощущений; 1 — наличие болевых ощущений в процессе гестации. Обследовано 147 беременных. Первую группу составили 65 беременных, вторую — 82. Проведение дискриминантного анализа с использованием метода пошагового анализа с соответствующими параметрами F-включения 1.00 позволило построить математическую модель, которая описывается двумя дискриминантными функциями со следующими характери-

ками: лямбда Уилкса (0,50016) — статистический критерий значимости квадрата канонической корреляции, который является оценкой доли дисперсии; приближенный F-критерий Фишера — $F(6,140)=23,318$, который дает оценку принятия нулевой гипотезы; $p < 0,0036$ — поясняет уровень значимости математической модели. Показатели F-критерия и p-уровень указывают на то, что построенная математическая модель достаточно значима. Данный метод позволил на основе использования U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни отобразить информативные признаки, которые имеют наибольшее информационное значение и наиболее существенно влияют на прогноз возникновения болей в области лонного сочленения, и включить их в математическую модель.

Результаты и их обсуждение. О том, какие переменные вносят наибольший вклад в распределение объектов на два класса, можно судить по следующим стандартизованным коэффициентам дискриминации:

Переменные	Коэффициент
Патология опорно-двигательной системы	0,872134
Крупный плод	0,639075
Отягощенный акушерский анамнез	0,455017
Заболевания соединительной ткани	0,252414
Анатомические особенности таза	0,194093
2 родов в анамнезе и более	0,170587

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ведущими признаками, на основании которых можно разделить беременных на два класса по зависимому признаку «боли в области лонного сочленения», являются: патология опорно-двигательной системы (дегенеративно-дистрофические заболевания и травмы таза); крупный плод; отягощенный акушерский анамнез; заболевания соединительной ткани (ревматизм, неспецифические ортозоартриты); анатомические особенности таза; 2 родов в анамнезе и более.

Проведенный анализ показал, что из 45 объектов исследования класса «нет» 42 были правильно отнесены к данному классу при помощи линейной дискриминантной функции (качество распознавания — 93,3 %); 86 объектов класса «есть» правильно отнесены к своему классу (качество распознавания — 84,3 %). Среднее качество распознавания при помощи линейной дискриминантной функции (математической модели) составляет 87,1 %.

Для практического использования описанного алгоритма принятия экспертного ре-

шения о возможности возникновения болей в области лонного сочленения у беременной необходимо: обследовать конкретную беременную как минимум по шести перечисленным признакам и представить их в кодированной форме, т. е. найти значения x_k . Далее необходимо вычислить две функции классификации по формулам

$$f_1 = C_{11}x_1 + C_{12}x_2 + C_{13}x_3 + C_{14}x_4 + C_{15}x_5 + C_{16}x_6 + w_{01};$$

$$f_2 = C_{21}x_1 + C_{22}x_2 + C_{23}x_3 + C_{24}x_4 + C_{25}x_5 + C_{26}x_6 + w_{02}.$$

Пациентка будет иметь тот вариант качественного прогноза, классификационная функция которого будет иметь большее значение.

На основе проведенного дискриминантного анализа можно построить обобщенную модель прогноза наличия болей в области лонного сочленения, которая полностью с точки зрения вероятностных характеристик будет идентична описанной математической модели и будет выражаться одной функцией

$$F_s = -2,62985 + 2,11284x_1 + 1,44107x_2 + 1,13335x_3 + 0,92524x_4 + 0,4895x_5 + 0,36453x_6.$$

Общая модель прогноза позволила отнести признак «боли в области лонного сочленения» к соответствующему варианту рассчитанного показателя прогноза — F_s (табл. 1).

Таблица 1. Доверительные интервалы показателей прогноза наличия болей в области лонного сочленения в родах у обследуемых беременных

Прогнозируемые боли	F_s	Наблюдаемые боли
Есть	-0,64247...+2,91144	Есть
Нет	-2,62985...-0,82425	Нет

Эффективность прогноза для возникновения (наличия) болей в области лонного сочленения — 84,3 %, для отсутствия болей в области лонного сочленения — 93,3 %, в целом модели прогноза — 87,1 %.

Учитывая тот факт, что боли в области лонного сочленения не всегда являются абсолютно надежным признаком вероятности появления акушерской травмы таза, мы провели дополнительный дискриминантный анализ относительно прогнозирования акушерской травмы таза с учетом клинического характера остроты и хронизации процесса.

Для распределения объектов на три класса использовали группирующий признак «акушерская травма таза» с кодированием: «нет» — 0, «свежие» — 1 и «застарелые» — 2. При помощи дискриминантного анализа была построена математическая модель, что опи-

сывается двумя дискриминантными функциями. Наиболее информативными оказались 9 признаков.

Проведенный анализ показал, что из 9 объектов исследования класса «нет» 7 были правильно отнесены к классу «нет» при помощи линейной дискриминантной функции (качество распознавания — 87,5 %); 28 объектов класса «свежие» были правильно отнесены к своему классу (качество распознавания — 71,79 %); 95 из 100 объектов класса «застарелые» были правильно отнесены к своему классу. Среднее качество распознавания при помощи линейной дискриминантной функции (математической модели) составляет 88,44 %.

В результате линейного преобразования выходных признаков в дискриминантных функциях была построена диаграмма рассеивания объектов в пространстве этих функций (рис. 1). Первая дискриминантная функция (ДФ1) лучше всего распределяет объекты второго и третьего классов, а вторая дискриминантная функция (ДФ2) — объекты первого и третьего классов.

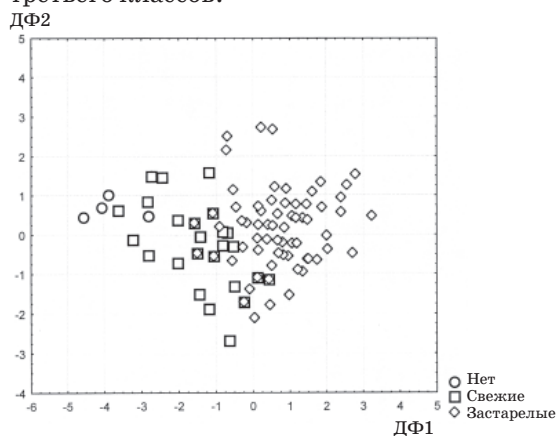


Рис. 1. Рассеивание объектов в пространстве дискриминантных функций

Каноническое распределение объектов дискриминантного анализа по всем классам (совокупная гистограмма) представлено на рис. 2.

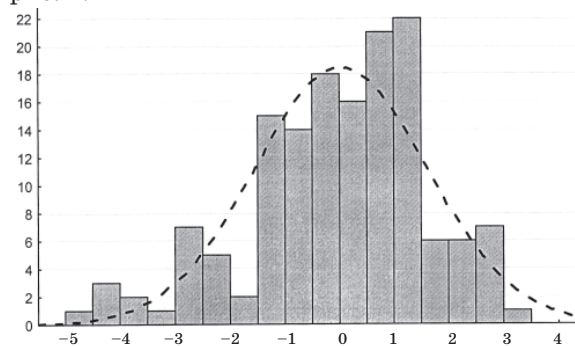


Рис. 2. Каноническое распределение объектов дискриминантного анализа. Пунктиром показано нормальное распределение

Для практического использования описанного алгоритма и принятия экспертного решения о принадлежности беременной к одной из трех групп по признаку «акушерская травма таза» необходимо обследовать новую пациентку как минимум по девяти перечисленным признакам, которые вошли в модель, т. е. найти значения x_k . Далее необходимо вычислить три функции классификации по формулам

$$f_1 = C_{11}x_1 + C_{12}x_2 + C_{13}x_3 + C_{14}x_4 + C_{15}x_5 + C_{16}x_6 + C_{17}x_7 + C_{18}x_8 + C_{19}x_9 + w_{01};$$

$$f_2 = C_{21}x_1 + C_{22}x_2 + C_{23}x_3 + C_{24}x_4 + C_{25}x_5 + C_{26}x_6 + C_{27}x_7 + C_{28}x_8 + C_{29}x_9 + w_{02};$$

$$f_3 = C_{31}x_1 + C_{32}x_2 + C_{33}x_3 + C_{34}x_4 + C_{35}x_5 + C_{36}x_6 + C_{37}x_7 + C_{38}x_8 + C_{39}x_9 + w_{03}.$$

Пациентка будет иметь тот вариант ответа, классификационная функция которого будет иметь наибольшее значение.

Общая модель прогноза для полученной математической модели акушерской травмы таза у беременных может быть выражена функцией

$$F_s = -4,56656 + 2,55493x_1 + 1,72519x_2 + 1,22215x_3 + 0,95709x_4 + 0,68219x_5 + 0,30080x_6 + 0,51825x_7 - 0,39025x_8 + 0,37799x_9.$$

Расчет прогноза посредством F_s позволил отнести акушерские травмы таза беременных к варианту с рассчитанным показателем прогноза с вероятностью 0,9549, что составляет 95 % от общего прогноза (табл. 2).

Таблица 2. Доверительные интервалы показателей прогноза акушерской травмы таза с учетом клинического характера остроты и хронизации процесса

Прогнозируемые акушерские травмы таза	F_s	Наблюдаемые акушерские травмы таза
Нет	-4,57...-2,82	Нет
Свежие	-2,82...-0,51	Свежие
Застарелые	-0,51...+3,25	Застарелые

Эффективность прогноза акушерской травмы таза с учетом остроты и хронизации процесса составила: «нет» — 87,5 %, «свежие» — 71,79 %, «застарелые» — 95,00 %, в целом модели прогноза — 88,44 %.

Применение изложенных методов математического моделирования позволило существенно повысить качество и рациональность диагностики, оптимизировать процесс наблюдения за состоянием лобкового симфиза у беременных в процессе гестации. Однако для автоматизированного управления процессом классификации акушерских травм таза необходимо иметь адекватную модель, описывающую взаимосвязь характеристик состояния

беременной и вариантов прогноза. При этом традиционный подход к построению модели, примененный нами при проведении дискриминантного и факторного анализа, не всегда позволяет в полном объеме произвести точное описание состояния лонного сочленения в процессе гестации как объекта управления. Специфика исследования накладывает ограничения на выбор модели. С одной стороны, «свежая» и «застарелая» акушерские травмы таза зачастую характеризуются схожими комплексами симптомов и требуют комплексного обследования для ранней постановки диагноза. С другой стороны, существует весомое различие между симптомокомплексами, характерными для гестации и при наличии хронизации этого патологического состояния. В этом случае формирование математической модели, включающей в рассмотрение одновременно весь набор признаков, не оправдано. Решение проблемы заключается в разработке комплекса математических моделей, включаемых в анализ на текущем этапе исследования. Применение такого подхода позволяет также дифференцировать прогноз, что, в свою очередь, ведет к значительному сокращению временных затрат.

Учитывая изложенное, мы посчитали целесообразным дополнить проведенные нами дискриминантный и факторный анализ и рас-

ширить возможности математического прогнозирования путем использования неоднородной последовательной процедуры распознавания Вальда для создания прогностической модели акушерской травмы таза. При этом мы руководствовались следующими соображениями.

Процедура является одномерной и не требует использования сложных методов многомерной статистики, а также пригодна при любой форме распределения признаков. В сравнении с другими методами процедура Вальда относительно проста и близка к врачебному мышлению в своей логической основе. Методика обеспечивает минимизацию числа шагов процедуры распознавания и, следовательно, существенное уменьшение числа признаков, необходимых для диагноза с заданным уровнем надежности. Процедура является альтернативной и при решении многоальтернативных задач требует их поэтапного рассмотрения.

Таким образом, для более объективного прогнозирования возникновения акушерских травм таза использование современных методов математической статистики — дискриминантного и факторного анализа — позволило повысить качественные характеристики клинико-диагностических и прогностических подходов за счет их многомерности.

Список литературы

1. Смольнова Т.Ю. Патогенетическое обоснование выбора метода хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис ... канд. мед. наук. М., 1999. 20 с.
2. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В. и др. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. Клиническая медицина 2003; 8. (<http://www.medlit.ru/medrus/klm030842.htm>)
3. Кенделл М.Дж., Стьюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды; Пер. с англ. М.: Наука, 1976. 474 с.
4. Янковой А.Г. Многомерный анализ в системе Statistica. Одесса: Оптимум, 2001; 1. 216 с.
5. Янковой О.Г. Моделювання парних зв'язків в економіці. Одеса: Оптимум, 2001. 198 с.
6. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA — статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинч, 1998. 608 с.
7. Енюков И.С. Методы, алгоритмы, программы многомерного статистического анализа. М.: Финансы и статистика, 1986. 232 с.

ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ ПОШКОДЖЕНЬ ТАЗУ

Д.Д. Бітчук, А.Г. Істомін, А.О. Олійник, М.А. Гаркуша

В результаті вивчення анамнестичних даних у жінок, що спостерігалися, і ретроспективного статистичного аналізу медичної документації розроблено прогностичний алгоритм, за допомогою якого можна визначити вірогідність виникнення акушерських пошкоджень тазу шляхом створення математичної моделі з метою формування груп ризику.

Ключові слова: пологи, пошкодження, таз.

PROGNOSIS OBSTETRICAL INJURES OF PELVIS

D.D. Bitchuk, A.G. Istomin, A.A. Oleynik, M.A. Garkusha

During the investigation according to anamnesis data and retrospective statistic analysis of the medical documentation, the probability of the obstetrical pelvis injures was determined with the creating of the mathematic model for the aime of formatted of the groups of risk.

Key words: delivery, injures, pelvis.

Поступила 10.01.08

АКУШЕРСТВО

ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ

О.П. Танько, Л.А. Вигівська

Харківський національний медичний університет

Обстежено 135 вагітних. Вивчено питання лікування вагітних з преєклампсією та попередження дистресу плода. Визначено та проаналізовано основні показники артеріального кровообігу плода у вагітних з преєклампсією (до та після лікування). Отримані дані свідчать про те, що існує залежність між ступенем тяжкості преєклампсії та показниками доплерометрії. Встановлено, що використання в терапії вагітних з преєклампсією низькомолекулярного гепарину «Фраксипарин» та донатора NO-групи «Глутаргін» приводять до позитивного ефекту — нормалізації гемодинаміки.

Ключові слова: преєклампсія, доплерометрія, пульсаційний індекс, індекс резистентності, систоло-діастолічне співвідношення, фраксипарин, глутаргін.

Преєклампсія — складний динамічний імунейроендокринний симптомокомплекс, що виникає внаслідок порушення багатоконпонентного механізму гестаційної імунологічної толерантності та проявляється синдромом поліорганної недостатності.

Преєклампсія являє собою не самостійне захворювання, а ускладнення вагітності, клінічний прояв якого полягає у неспроможності адаптаційних механізмів материнського організму адекватно забезпечити потреби плода, що розвивається. Ця неможливість реалізується через різноманітний ступінь виразності перфузійно-дифузійних порушень в системі мати-плацента-плід. Морфологічним проявом є підвищення проникливості судинної стінки та гемодинамічні порушення, навіть до розвитку синдрому «шокової плаценти».

Основними ланцюгами патогенезу гестозу є генералізований вазоспазм, гіповолемія, порушення реологічних та коагуляційних властивостей крові, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, синдром ендогенної інтоксикації, гіперперфузія тканин, зміни структурно-функціональних властивостей клітинних мембран та власне клітин, ішемічні та некротичні зміни в тканинах життєво важливих органів з порушенням їх функцій. Супутня гіпоксія викликає ураження ендотелію судин з порушенням його тромборезистентних та вазоактивних властивостей, виділенням медіаторів (ендотеліну, серотоніну, циркулюючих факторів еклампсії, тромбоксану), що відіграють ключову роль в регуляції гемостазу та судинного тонуусу [1].

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування преєклампсії у вагітних групи ризику, запобігання переходу захворювання в більш тяжкий ступінь, попередження та усунення ускладнення преєклампсії, покращання стану плода при преєклампсії вагітних.

Мета роботи досягається шляхом визначення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігів до і після використання фраксипарину у вагітних з преєклампсією з групи ризику.

Матеріал і методи. Обстежено 135 вагітних у строці гестації 28–41 тиждень. 40 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності становили контрольну групу; 95 вагітних з преєклампсією — основну групу: 45 — з преєклампсією легкого ступеня, 30 — з преєклампсією середнього ступеня, 20 — з преєклампсією тяжкого ступеня.

Оцінку ступеня тяжкості преєклампсії проводили у відповідності до Клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги, ч. II (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.12.04 № 676).

Вагітним з преєклампсією легкого ступеня призначали комплекс вітамінів, мікроелементів; вагітним з преєклампсією середнього ступеня — комплекс вітамінів, мікроелементів, гіпотензивні препарати; вагітним з преєклампсією тяжкого ступеня — зберігаючий режим, комплекс вітамінів, мікроелементів, антигіпертензивну, магnezіальну і інфузійну терапію, оперативне розродження.

75 вагітних з преєклампсією легкого і середнього ступеня (основна група) отримували

лікування прееклампсії за поданою схемою, до якої додавали фраксипарин та глутаргін [2]. Враховуючи те що всі вагітні з прееклампсією тяжкого ступеня були розроджені на 1-шу добу перебування у пологовому будинку, доплерометричне обстеження плода в динаміці лікування не проводилося.

Механізм дії фраксипарину полягає у вираженому інгібуванні фактора Ха і незначному пригніченні Па-фактора. Співвідношення анти-Ха- і анти-Па-активності становить 3,5:1, що дозволяє поділити антикоагуляційну та антитромботичну активність фраксипарину та досягти тривалого антитромботичного ефекту без значних змін згортання крові. Фраксипарин справляє як негайну, так і пролонговану дію. Його максимальний рівень у плазмі досягається приблизно через 4–6 год після підшкірного введення. Період напіввиведення при використанні повторних доз становить близько 8–10 год. Анти-Ха-факторна активність зберігається протягом 18 год після введення. Біологічна доступність практично повна (близько 98 %). Фраксипарин призначений для підшкірного та внутрішньовенного введення [3].

Під час лікування фраксипарином не має необхідності ретельно досліджувати систему згортання, оскільки її змін практично не спостерігається. Рекомендується проводити контроль кількості тромбоцитів до початку лікування і 1–2 рази на тиждень. Простота введення фраксипарину, безпека лікування, відсутність загрози кровотечі, тривалий період гіпокоагуляції, необов'язкове проведення лабораторного контролю за станом гемостазу свідчать про безпосередню перевагу даного препарату над традиційною гепаринотерапією і роблять його засобом вибору у профілактиці та лікуванні прееклампсії у вагітних групи ризику та покращанні стану внутрішньотробного плода [3].

Препарат вводили двічі на добу (через 12 год) підшкірно протягом 10 діб. Дозу фраксипарину встановлювали в залежності від маси вагітної:

Маса тіла, кг	Добова доза фраксипарину
45	0,4 мл × 2
55	0,5 мл × 2
70	0,6 мл × 2
80	0,7 мл × 2
90	0,8 мл × 2
100	0,9 мл × 2

Препарат випускається у формі спеціальних шприців, попередньо заповнених розчином для ін'єкцій з разовою дозою 0,3 мл; градуйовані шприці з дозою 0,6 та 0,8 мл.

Препарат «Глутаргін» як донатор NO-групи являє собою сіль L-аргініну та глютамінової кислоти. Він справляє виражену антитоксичну дію, протигіпоксичний та мембраностабілі-

зуючий ефекти. Глутаргін пригнічує перекисне окиснення ліпідів, у зв'язку з чим він справляє міцну антиоксидантну дію. Препарат належить до засобів, які впливають на енергетичний обмін клітин через первинне накопичення креатинфосфату, коригує кислотно-лужний стан організму завдяки нормалізації лужного запасу крові, сприяє збільшенню швидкості дифузії кисню з крові в тканини, отже, нормалізує процеси тканинного дихання [4].

NO відіграє велику роль у патогенезі плацентарної недостатності. Зниження біосинтезу NO в маточному та плодово-плацентарному кровообігах супроводжується спазмом судин в цій ділянці та обмеженням материнського кровотоку від фетального (Н.С. Луценко, 2004). Інтенсивність матково-плацентарного кровотоку служить основним фактором, який визначає потрапляння кисню до плода, що є актуальним при прееклампсії, особливо середнього та тяжкого ступенів тяжкості. При недостатньому його потраплянні в трофобласті порушується перебіг метаболічних процесів. Використання глутаргіну у профілактиці та лікуванні фетоплацентарної недостатності дозволяє впливати на патогенетичні механізми цього патологічного процесу, а також відновлювати енергетичний обмін в ішемізованих клітинах плацентарної тканини та тих, що перенесли гіпоксію. Під впливом глутаргіну відновлюється функціональна активність ендотеліальних клітин, покращується мікроциркуляція та реологічні властивості крові. Препарат підтримує активність антиоксидантних систем організму, виконує функцію неспецифічного детоксиканта, тим самим підвищує неспецифічну резистентність організму [5]. Препарат не порушує функціонального стану органів та систем організму, є нетоксичним, у нього відсутні побічні ефекти (крім індивідуальної чутливості) та кумулятивні властивості.

Глутаргін призначали в строки вагітності 28–30, 32–34, 36–38 тижнів по 50 мл 4 % розчину внутрішньовенно крапельно на 150 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, 5–7 ін'єкцій на курс в залежності від ступеня тяжкості прееклампсії та фетоплацентарної недостатності. Жінки з тяжким ступенем прееклампсії продовжували лікування у післяпологовому періоді. Всіх вагітних потім переводили на пероральний прийом глутаргіну по 750 мг 3 рази на добу протягом 10–14 днів. Протягом вагітності проводили 1–3 курси терапії. Вагітні контрольної групи отримували даний препарат з профілактичною метою по 750 мг 3 рази на добу протягом 10 днів, 1 курс.

Допплерометричне дослідження проводили в артерії пуповини, грудному відділі аорти,

середній мозковій артерії, маткових артеріях і визначали систолічну (V_s), діастолічну (V_d) та середню швидкість кровообігу (V_m).

Авторами [6] запропоновано декілька індексів, за якими оцінюють спектр кровотоку:

- пульсаційний індекс $PI = (V_s - V_d) / V_m$,
- індекс резистентності $IR = (V_s - V_d) / V_s$,
- систоло-діастолічне співвідношення

$S/D = V_s / V_d$.

Всі індекси відображають ступінь затухання пульсової хвилі при проходженні через периферичне судинне русло і використовуються як показники, які характеризують периферичний судинний опір. Встановлено високий ступінь кореляції та діагностичне значення всіх індексів [6–8].

При визначенні індексу резистентності (IR), пульсаційного індексу (PI) та систоло-діастолічного співвідношення (S/D) в артерії пуповини (АРТ), грудному відділі аорти (AOR), середній мозковій артерії (SMA), маткових артеріях (МАТ) оцінювали стан внутрішньоутробного плода в залежності від ступеня тяжкості прееклампсії [9].

Зазначені параметри характеризують гемодинамічні процеси в єдиній функціональній системі мати–плацента–плід, що є одним з провідних факторів, який забезпечує нормальний перебіг вагітності, ріст та розвиток плода.

Допплерометричне дослідження проводили в імпульсному режимі в строці вагітності 28–41 тиждень УЗ-сканером Medison 6 000 СМТ з використанням датчика 3–7 МГц, частотним фільтром 100 Гц та пробним об'ємом 2 мм.

Допплерометричне дослідження артеріального кровообігу плода дозволяє виявити у вагітних з прееклампсією мікрогемодинамічні порушення, ступінь виразності яких збільшується з посиленням ступеня тяжкості прееклампсії та є фактором ризику ускладненого перебігу неонатального періоду.

Таким чином, у вагітних з прееклампсією спостерігається комплекс гемодинамічних змін, що є фоном для розвитку дистрофічних та гемодинамічних змін в тканинах життєво важливих органів, що зумовлює їх дисфункцію та поліорганну недостатність.

На сучасному етапі доцільним є пошук об'єктивних критеріїв, які дозволяють визначити стан плода при даній патології і, відповідно, провести коригуючу терапію [10].

Результати дослідження проаналізовано та статистично оброблено. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica. На перших етапах статистичної обробки даних розраховували описові статистики досліджуваних показників на всіх етапах лікування. Для характеристики центральної

тенденції розраховували середнє значення та медіану, для характеристики розкиду — стандартне відхилення, квартилі, мінімальне та максимальне значення. Для характеристики групової тенденції використовували значення медіан.

Для визначення відмінностей між групами використовували методи непараметричної статистики, оскільки у разі розподілу, далекого від нормального, критерії, засновані на оцінках середнього та дисперсії (тобто параметричні), дадуть невірні результати. Для попарного порівняння нез'язаних вибірок (розбиття на підгрупи за ознакою) використовували критерій Манна–Уїтні, а для оцінки динаміки показників — критерій Вілкоксона.

Результати та їх обговорення. На 7-му добу після проведеної терапії відмічається зниження основних показників доплерометрії (таблиця). Зниження PI у грудному відділі аорти з 1,35 до 1,31 є невірогідним, що може пояснюватися невеликим обсягом вибірки та розглядатися лише як тенденція.

Завдяки проведеним дослідженням вдалося встановити особливості артеріального кровообігу у плода та закономірності його змін в динаміці фізіологічної вагітності, прееклампсії вагітних та на тлі проведеного лікування. Результати дослідження показали, що у 28–41 тиждень вагітності відбувається зниження резистентності в основних судинах артеріального кровообігу плода [9, 11].

Стабільність показників кривих швидкостей кровообігу дозволила у строці гестації 28–41 тиждень у вагітних з прееклампсією виявити ознаки порушення кровообігу у вигляді підвищення нормативних значень індексу резистентності. Поява дикротичної виїмки на спектрограмі свідчила про більш глибокі порушення матково-плацентарно-плодової гемодинаміки.

Спостерігається пряма пропорційна залежність між ступенем тяжкості прееклампсії і частотою тяжкості порушень кровотоку в системі мати–плацента–плід. Порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку можна розглядати як об'єктивний показник ступеня тяжкості прееклампсії незалежно від її клінічних проявів [9].

На тлі проведеної терапії відмічається значне зниження основних показників доплерометрії [11].

Оцінка клінічної ефективності розробленої терапії показала, що введення препаратів «Фраксипарин» та «Глутаргін» в комплексну терапію при прееклампсії не супроводжувалося побічними реакціями, в тому числі й алергічними ускладненнями, у жодної хворої. Суб'єктивних скарг та об'єктивного погіршення стану не було зареєстровано.

Динаміка основних показників гемодинаміки (медіани) у вагітних з преєклампсією легкого і середнього ступеня в строці гестації 33–36 і 37–41 тиждень

Показник	Вагітні з преєклампсією легкого ступеня				Вагітні з преєклампсією середнього ступеня			
	33–36 тиж		37–41 тиж		33–36 тиж		37–41 тиж	
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.
IRAPT	0,67	0,64*	0,62	0,55*	0,74	0,63 [^]	0,70	0,60*
PIAPT	1,02	0,94*	0,89	0,75*	1,16	0,92 [^]	1,08	0,87*
S/DART	3,10	2,79 [#]	2,60	2,22*	3,76	2,71 [^]	3,32	2,54*
IRAOR	0,81	0,79*	0,79	0,76*	0,85	0,81 [^]	0,83	0,79*
PIAOR	1,35	1,31*	1,32	1,23*	1,48	1,35 [^]	1,43	1,32*
S/DAOR	5,17	4,73*	4,83	4,17*	6,60	5,11 [^]	6,02	4,79*
IRSMA	0,76	0,65*	0,74	0,57*	0,83	0,76 [^]	0,81	0,73*
PISMA	1,22	0,99*	1,17	0,80*	1,42	1,21 [^]	1,37	1,16*
S/DSMA	4,17	2,86*	3,82	2,30*	5,92	4,12 [^]	5,33	3,76*
IRMAT	0,63	0,60*	0,60	0,50*	0,72	0,64 [^]	0,69	0,60*
PIMAT	0,92	0,86*	0,86	0,67*	1,12	0,93 [^]	1,05	0,86*
S/DMAT	2,76	2,51*	2,51	2,00*	3,57	2,74 [^]	3,23	2,51*

Примітка. Достовірно відносно показника до лікування: * $p < 0,01$; # $p < 0,05$; @ $p = 0,02$.

Висновки

Дослідження матково-плацентарно-плодового кровотоку має виключно важливе значення для практичного акушерства і дає можливість не лише констатувати факт наявності порушень, а й прогнозувати самі тяжкі ускладнення вагітності.

Найбільша практична цінність доплерографії полягає в тому, що завдяки методу можна виділити пацієток з групи ризику розвитку преєклампсії. Допплерометрія плодового кровообігу є більш чутливим методом і дозволяє швидко діагностувати дистрес плода.

При дослідженні матково-плацентарно-плодового кровотоку відмічається зниження

основних показників гемодинаміки зі збільшенням терміну вагітності.

Розроблене комплексне лікування преєклампсії у вагітних групи ризику з урахуванням стану плода дало можливість покращити стан мікрогемодинаміки у фетоплацентарному комплексі.

Перспективи подальших досліджень

Досягнення останніх років у вивченні особливостей гемодинаміки у функціональній системі мати-плацента-плід відкривають нові її властивості, які сприятимуть упровадженню нових лікарських форм з метою зниження перинатальної захворюваності та смертності.

Список літератури

1. Блощинская И.А., Петричко Т.А., Давидович И.М. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и гестозе. Журн. акушерства и женских болезней 2003; ЛП, 1: 26–31.
2. Пат. України 21610. Спосіб лікування преєклампсії вагітних. О.П. Танько, Л.А. Вигівська. Опубл. 15.03.07, бюл. 3.
3. Грищенко В.И., Щедрова Т.Н. Применение фраксипарина для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Харьков, 2000: 6.
4. Препараты фармацевтической компании «Здоровье» Прегнакер и Глутаргин: новые возможности решения проблем, возникающих при беременности. Обзор. Здоровье Украины 2004; 7 (92): 58.
5. Фролов В.М. Глутаргин: клиническая эффективность и перспективы применения. Здоровье Украины 2003; 17 (78): 42.
6. Медведев М.В., Курьяка А., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. М.: Реальное время, 1999. 111 с.
7. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография, доплерометрия, биофизический профиль. Мн.: Книжный дом, 2004. 303 с.
8. Медведев М.В., Стрижаков А.Н., Агеева М.И. Допплерэхокардиографическая оценка гемодинамики плода в III триместре неосложненной беременности. Акушерство и гинекология 1990; 12: 26–30.
9. Митьков В.В. Ультразвуковая диагностика. Допплерография. Ультразвуковое исследование сосудов в акушерстве. М.: Видар, 1999.

10. Голота В.Я., Бенюк В.О., Диндар О.А. та ін. Діагностична оцінка ступеня пізнього гестозу. Судах, 2004. 166 с.

11. Пат. України 21077. Спосіб оцінки стану внутрішньоутробного плода при преєклампсії вагітних. О.П. Танько, Л.А. Вигівська. Опубл. 15.02.07, бюл. 2.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА

О.П. Танько, Л.А. Выговская

Обследовано 135 беременных. Изучены вопросы лечения беременных с преэклампсией и предотвращения дистресса плода. Определены и проанализированы основные показатели артериального кровотока плода у беременных с преэклампсией (до и после лечения). Полученные данные свидетельствуют о том, что существует зависимость между степенью тяжести преэклампсии и показателями доплерометрии. Установлено, что применение в терапии беременных с преэклампсией низкомолекулярного гепарина «Фраксипарин» и донатора NO-группы «Глутаргин» приводит к положительному эффекту — нормализации гемодинамики.

Ключевые слова: преэклампсия, доплерометрия, пульсационный индекс, индекс резистентности, систоло-диастолическое соотношение, фраксипарин, глутаргин.

TREATMENT OF PREECLAMPSIA AT PREGNANT OF RISK GROUP

O.P. Tanko, L.A. Vygivska

The 135 pregnancy women were observed. The questions of the therapy of pregnancy with preeclampsia and preventive fetal distress were studied. The basic index of the fetal arterial circulation at pregnant with preeclampsia (before and after treatment) were defined and analysed. The data obtained showed, that there is a dependence between the degree of weight of preeclampsia and the indexes of dopplerometry. It was determined, that application in therapy of pregnant with preeclampsia heparin (fraxyparin) and glutargin.

Key words: preeclampsia, dopplerometry, pulse-index, resistance index, systole-diastole ratio, fraxyparin, glutargin.

Поступила 06.12.07

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИНЫ С ПОРОКОМ РАЗВИТИЯ ВЛАГАЛИЩА

В.А. Питько, А.И. Ткачѳв, Н.В. Влодзиевская,
Ю.А. Ширяев*, М.А. Андрийчук**

*Харьковский национальный медицинский университет
Украинский научно-практический медицинский центр акушерства,
гинекологии и репродуктологии МЗ Украины, г. Харьков*

Представлен клинический случай течения беременности и родов у женщины с аномалией развития половых органов (поперечной перегородкой влагалища), произошедший в Украинском научно-практическом медицинском центре акушерства, гинекологии и репродуктологии МЗ Украины. Женщина была родоразрешена путем операции кесарева сечения (извлечена живая доношенная девочка массой 3 210 г, длиной 52 см, с оценкой состояния по шкале Апгар 8 баллов), и по поводу аномалии развития половых органов ей была произведена пластическая операция, во время которой рассечена поперечная перегородка влагалища.

Ключевые слова: аномалия развития половых органов, поперечная перегородка влагалища, беременность, роды.

Роды — сложный многоступенчатый физиологический процесс, завершающий беременность и сопровождающийся рождением (прохождением из матки через родовые пути плода со всеми добавочными эмбриональными образованиями — плацентой, оболочками, околоплодными водами). Он совершается благодаря взаимодействию изгоняющих сил (схваток и потуг) с объектом родов — плодом — в период прохождения его по родовому каналу [1].

Особого внимания заслуживает строение полового аппарата женщины как составной части родовых путей. В свете сказанного, принципиальное значение для акушеров-гинекологов имеют аномалии развития женских половых органов. К ним относят врожденные нарушения анатомического строения гениталий в виде незавершенного органогенеза; отклонения величины, формы, пропорций, симметрии, топографии; наличие образований, не свойственных женской особи в постнатальном периоде. Частота аномалий развития женских половых органов составляет 4–5 % от всех пороков развития и продолжает увеличиваться [2].

Из числа причин, обуславливающих образование пороков развития половых органов женщины, существенное значение имеют неблагоприятные условия, в которых развивается организм в период внутриутробной жизни, наследственные факторы, биологическая неполноценность половых клеток [3]. К числу наиболее частых пороков развития влагалища относится влагалищная перегородка,

которая представляет собой результат неполного слияния зародышевых мюллеровых каналов и может явиться одной из причин стенозов влагалища. Чаще она располагается продольно, имеет различную толщину и протяженность. Реже влагалищная перегородка бывает поперечной и делит влагалищный канал как бы на два этажа. Чаще всего такая перегородка локализуется в нижней трети влагалища [3, 4].

Учитывая изложенное, считаем необходимым представить случай родов у женщины с пороком развития влагалища в виде поперечной перегородки, произошедший в Украинском научно-практическом медицинском центре акушерства, гинекологии и репродуктологии МЗ Украины.

Беременная М., 22 лет (история родов № 562), поступила в акушерское отделение УНПМЦАГР МЗ Украины 02.06.06 с диагнозом беременность I, 38 недель; роды I; I позиция, передний вид, головное предлежание; плацентарная недостаточность; материнско-плодовая инфекция; аномалия развития внутренних половых органов (поперечная перегородка влагалища).

Из анамнеза известно, что менструации с 14 лет, по 5 дней, через 24–25 дней, регулярные, безболезненные, установились в течение полугода. Гинекологические заболевания отрицает.

Из анамнеза жизни установлено, что инфекционный индекс-2 (коклюш, ветряная оспа). В настоящее время страдает хроническим тонзиллофарингитом, хроническим пиело-

нефритом в стадии ремиссии. В 1995 году имела закрытый компрессионный перелом позвоночника (V–VI грудных позвонков). В 2001 году произведена аппендэктомия. Аллергический анамнез не отягощен.

Наследственный анамнез следующий: у мамы пациентки беременность протекала на фоне гестоза первой и второй половины, в связи с чем она неоднократно находилась на стационарном лечении. По данным [2, 5], матери женщин, страдающих аномалиями половых органов, часто указывают на патологическое течение у них беременности: ранние и поздние гестозы (25 %), неполноценное питание (18 %), инфицирование в ранние сроки беременности (5–25 %), что имело место и в нашем случае.

Аномалия развития половых органов (поперечная перегородка влагалища) впервые выявлена во время беременности. Настоящая беременность наступила самостоятельно, беспроблемно.

На учет по поводу беременности женщина стала в сроке гестации 8 недель. С 8 недель беременность протекала с угрозой прерывания. В сроке гестации 8–11 недель пациентка находилась на стационарном лечении по месту жительства, получала терапию, направленную на сохранение беременности (спазмолитики, гормональную коррекцию, общеукрепляющую терапию).

В сроке 18 недель гестации была обследована в медико-генетическом центре. Проведен ультразвуковой скрининг — патологии не выявлено.

При первом доплерометрическом исследовании в сроке гестации 22–23 недели у плода диагностирована компенсированная форма нарушения маточно-плацентарного кровотока из-за повышенной резистентности в левой маточной артерии. Показатели плодово-плацентарного кровотока соответствовали нормативным для данного срока беременности.

При поступлении в Центр пациентке было проведено полное клинико-лабораторное обследование. По данным УЗИ размеры плода соответствовали сроку беременности. Учитывая данные доплера в сроке 22–23 недель, было проведено повторное доплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока, при котором в сравнении с предыдущим осмотром отмечалась положительная динамика в виде исчезновения нарушения сердечного ритма у плода по типу тригеминии.

В целях профилактики дистресса плода и лечения плацентарной недостаточности проведен курс терапии, включающий в себя: внутривенное капельное введение актовегина 5,0 мл на 0,9 % физиологическом растворе; внутривенное введение эссенциале 5,0 мл

на аутокрови через день, глюкозы 5 % 20 мл с кокарбоксилазой 150 мг и витамином С 5 % 5,0 мл через день.

В связи с тем что срок гестации был 38 недель, имела место аномалия развития половых органов (поперечная перегородка влагалища) и ведение родов через естественные родовые пути невозможно, консилиумом было принято решение родоразрешить женщину путем операции кесарево сечение в плановом порядке. Во время операции извлечена живая доношенная девочка массой 3 210 г, длиной 52 см, с оценкой состояния по шкале Апгар 8 баллов.

Учитывая аномалию развития половых органов, была проведена пластическая операция, во время которой влагалищная перегородка рассечена, отступив от стенок влагалища на 0,5 см. Этот уровень разреза выбран потому, что отсечение, произведенное точно по стенке влагалища, вследствие ретракции основания перегородки ведет к широкому расхождению краев раны, которые трудно сшить, а развивающийся при этом рубец может привести к стенозированию. После удаления перегородки края раны зашиты отдельными кетгутowymi швами.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Перед выпиской домой женщина была осмотрена. Наружные половые органы развиты обычно. В средней трети влагалища определяются циркулярные уплотнения в виде невыраженных валиков — остатки поперечной перегородки. Влагалище свободно пропускает 2 поперечных пальца.

В удовлетворительном состоянии мать и ребенок на 6-е сутки выписаны из УНПМЦАГР МЗ Украины домой.

Анализируя представленный случай, следует отметить, что беременность может наступить не только у совершенно здоровой в гинекологическом отношении женщины. Влагалищная перегородка не препятствует ее наступлению. Поперечная перегородка встречается крайне редко в отличие от продольной. Эта аномалия изредка сочетается с двурогой маткой, что в данном случае не имело места. Доказано, что если перегородка разрывается во время прохождения подлежащей части плода через влагалище, начинается обильное кровотечение, требующее urgentного оперативного вмешательства. При угрозе разрыва перегородки последняя должна быть рассечена [4]. Во избежание осложнений наша беременная была родоразрешена оперативным путем.

Таким образом, раннее выявление и лечение аномалий половых органов еще до наступления беременности приобретают особое значение, поскольку позволяют избежать нарушений течения беременности, родов, послеродового периода, снизить материнскую и пери-

натальную заболеваемость и смертность. Это один из важнейших резервов борьбы за репро-

дуктивное здоровье женщины, сохранение и укрепление генофонда Украины.

Список литературы

1. Дуда И.В., Дуда В.И. Клиническое акушерство. Мн.: Вышэйшая школа, 1997. 604 с.
2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 330 с.
3. Давыдов С.Н., Хромов Б.М., Шейко В.З. Атлас гинекологических операций. М.: Знание-М, 1998. 296 с.
4. Степанковская Г.К., Михайленко О.Т. Акушерство. К.: Здоров'я, 2000. 744 с.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 591 с.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ У ЖІНКИ З ПОРОКОМ РОЗВИТКУ ПІХВИ

В.А. Пітько, О.І. Ткачов, Н.В. Владзієвська, Ю.О. Ширяєв, М.А. Андрійчук

Подано клінічний випадок перебігу вагітності і пологів у жінки з аномалією розвитку статевих органів (поперечною перегородкою піхви), що відбувся в Українському науково-практичному медичному центрі акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України. Жінка була розроджена шляхом операції кесарева розтину (витягнута жива доношена дівчинка масою 3 210 г, довжиною 52 см, з оцінкою стану за шкалою Апгар 8 балів), і з приводу аномалії розвитку статевих органів їй була зроблена пластична операція, під час якої розсічена поперечна перегородка піхви.

Ключові слова: аномалія розвитку статевих органів, поперечна перегородка піхви, вагітність, пологи.

PECULIARITIES OF PREGNANCY AND DELIVERY COURSE IN WOMEN WITH PATHOLOGY OF VAGINAL DEVELOPMENT

V.A. Pitko, A.I. Tkachev, N.V. Vlodzievskaya, Y.A. Chirayev, M.A. Andriychuk

The clinical case of pregnancy and delivery course in a woman with pathology of reproductive organ development (transverse vaginal septum) which was recorded in the Ukrainian scientific practical medical Center of Gynecology, Obstetrics and Reproductology at the Ministry of Health of Ukraine, was presented. The child was delivered with the help of a cesarean section (a full-term girl, her body mass was 3 210 g, her length was 52 cm, Apgar score — 8 points). Taking into account the pathology of the reproductive organs a plastic operation was performed, during which the transverse vaginal septum was incised.

Key words: pathology of reproductive organs, transverse vaginal septum, pregnancy, delivery.

Поступила 28.12.07

СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО И ПЛАЗМОКОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Д. В. Стрюков

Харьковский национальный медицинский университет

Изучено функциональное состояние коагуляционной и антикоагуляционной системы крови у 42 здоровых беременных и у 80 беременных, больных туберкулезом легких. Установлено, что у беременных с туберкулезом легких увеличивается свертывание крови в результате высвобождения тканевых активаторов свертывания крови, что явилось следствием интоксикации и распада легочной ткани.

Ключевые слова: система свертывания крови, туберкулез легких, беременность.

Последнее десятилетие характеризуется значительным увеличением числа больных туберкулезом легких [1]. Настораживает тот факт, что возраст впервые выявленных больных «омолаживается» и находится в пределах от 20 до 49 лет, т. е. заболевание возникает в наиболее продуктивный период жизни человека [2]. Наибольшую остроту эта проблема приобретает в сфере охраны материнства и детства, в частности заболевание туберкулезом беременных. Беременность и роды являются фактором повышенного риска и могут способствовать обострению и прогрессированию туберкулеза [3, 4].

В доступной литературе нет данных о состоянии коагуляционного гемостаза у беременных и рожениц, больных различными формами туберкулеза легких. Известно, что тканевый фактор (фактор II), или тканевый тромбопластин, образуется при повреждении тканей. Принято считать, что тканевый фактор, переходящий в плазму крови при повреждении тканей (а также, по-видимому, фактор 3 тромбоцитов) создает предпосылки для образования минимального количества тромбина (из протромбина). Этого минимального количества тромбина недостаточно для быстрого превращения фибриногена в фибрин и, следовательно, для свертывания крови. В то же время следы образовавшегося тромбина катализируют превращение проакцелирина и проконвертина в акцелирин (фактор Va) и, соответственно, в конвентин (фактор VIIa). В связи с этим изучение показателей коагулограммы представляет для нас особый интерес.

Цель исследования — усовершенствование ранней диагностики изменений в плазмокоагуляционном и тромбоцитарном гемостазе у беременных с туберкулезом легких.

Материал и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 122 беременных, в том числе 80 пациенток, страдающих туберкулезом легких. Исследования проводились перед родами. Обследованные женщины были разделены на четыре группы. Первую группу составили 42 беременные пациентки с активным туберкулезом легких, прошедшие полный первичный курс противотуберкулезной химиотерапии. В эту группу были включены женщины с впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) и рецидивом туберкулеза (РТБ) I; II и III категории диспансерного учета. Вторую группу представили 11 беременных пациенток с хроническим активным туберкулезом легких (ХТБ), отнесенные к IV категории диспансерного учета. В третью группу вошли 27 беременных с остаточными изменениями перенесенного туберкулеза легких (ОИТБ), отнесенных к V категории диспансерного учета. Четвертую (контрольную) группу составили 42 здоровых беременных в возрасте 18–35 лет с физиологическим течением гестации.

Полученные результаты обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. У беременных 2-й и 3-й группы было достоверно снижено время образования тромбопластина относительно показателя контрольной группы, у женщин 1-й группы также имеется тенденция к снижению времени образования тромбопластина (таблица). Тромбопластиновый индекс у всех обследованных беременных, больных туберкулезом, достоверно не отличался от такового в контрольной группе. Эти данные свидетельствуют о возможном укорочении времени образования тромбина при активном туберкулезном процессе в легких.

Показатели коагуляционной и антикоагуляционной системы крови у беременных с различными формами туберкулеза

Показатель	Группы обследованных			
	контрольная (n = 42)	1-я (n = 42)	2-я (n = 11)	3-я (n = 27)
Время рекальцификации плазмы, с	95,82±0,01	104,34±0,21 p<0,01	102,52±0,41 p<0,01	99,42±0,33 p<0,01
Протромбиновый индекс, %	61,03±0,21	90,11±1,10 p<0,001	92,73±2,51 p<0,001	87,92±1,81 p<0,001
Образование эндогенного тромбопластина, мин	4,07±0,02	3,51±0,02 p>0,05	3,43±0,03 p<0,05	3,11±0,03 p<0,05
Фибриноген, мг/мл	4,31±0,21	4,37±0,20 p>0,05	5,23±0,51 p<0,02	3,82±0,22 p>0,05
Тромбопластический индекс, %	100,51±0,21	98,20±0,51 p>0,05	98,53±0,41 p>0,05	98,42±0,31 p>0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	220,40±3,30	199,90±2,90 p<0,02	200,00±3,10 p<0,05	215,20±2,50 p>0,05
Гепариновое время I, с	247,00±1,90	186,80±2,20 p<0,01	185,00±2,10 p<0,01	206,00±2,00 p<0,05
Гепариновое время II, с	493,00±11,20	344,50±4,10 p<0,01	328,60±3,20 p<0,01	420,00±6,00 p<0,05
Время фибринолиза, мин	270,00±1,05	289,01±1,22 p<0,05	276,08±0,91 p>0,05	273,00±0,84 p>0,05

Примечание. p — достоверно при сравнении с показателем контрольной группы.

Как видно из данных таблицы, у беременных всех групп наблюдения достоверно увеличено время рекальцификации плазмы, особенно у женщин 1-й группы. Этот показатель характеризует весь процесс свертывания крови. В норме у небеременных женщин время рекальцификации плазмы составляет 50–70 с. Укорочение времени свидетельствует о гиперкоагуляции, удлинение времени — о снижении коагуляции. Увеличение показателя у женщин контрольной группы — нормальное физиологическое явление, связанное с беременностью и предстоящими родами. Установленное удлинение времени рекальцификации связано, по-видимому, с умеренной тромбоцитопенией у беременных с различными формами туберкулеза, или, что возможно, с увеличением содержания ингибиторов свертывания.

Кроме факторов плазмы и тканей, в процессе свертывания крови принимают участие факторы, связанные с тромбоцитами. Известно около 10 отдельных факторов тромбоцитов, в частности фактор 3 — один из важнейших компонентов свертывающей системы крови. Возможной причиной удлинения времени рекальцификации является дефицит тромбоцитарных факторов, связанный с уменьшением числа тромбоцитов.

Важной характеристикой коагуляционного процесса является толерантность плазмы к гепарину, также характеризующая весь про-

цесс свертывания крови. Изучение этого показателя показало, что гепариновое время I и II при туберкулезе легких беременных ниже, чем при неосложненном течении беременности. Сокращение гепаринового времени свидетельствует о гиперкоагуляции (таблица).

Протромбиновый индекс отражает отношение протромбинового времени донора к протромбиновому времени (т. е. времени образования тромбина из протромбина) у обследуемого (в %). Как видно из данных таблицы, при неосложненной беременности протромбиновый индекс достоверно ниже, чем у беременных с различными формами туберкулеза. Эти данные свидетельствуют о том, что при неосложненной беременности время образования тромбина удлиняется относительно такового у небеременных женщин. При наличии у беременных туберкулеза легких протромбиновое время укорачивается относительно показателя контрольной группы и практически достигает физиологической нормы для небеременных — норма протромбинового индекса составляет 80–105 %, что может свидетельствовать об активации процессов свертывания.

Содержание фибриногена в крови было достоверно увеличено относительно такового в контрольной группе только у беременных 2-й группы. Фибриноген — важнейший компонент свертывающей системы крови, ибо, как известно, биологической сущностью процес-

са свертывания крови является образование фибрина из фибриногена. Можно предположить, что содержание фибриногена у женщин 2-й группы обеспечивает более высокую свертываемость крови. Полученные данные совпадают с клиническими наблюдениями: наименьшая кровопотеря во время родов наблюдалась у женщин 2-й группы, больных фибрино-кавернозным и диссеминированным туберкулезом. У этих же женщин было достоверно снижено время образования тромбопластина (в отличие от беременных 1-й и 3-й групп, у которых нет достоверных различий по этому показателю с беременными контрольной группы). Наши данные по изучению содержания фибриногена совпадают с данными [5, 6], согласно которым количество фибриногена в крови при продуктивных формах туберкулеза нормальное, а при распространенных экссудативных — резко повышено.

Анализ показателей, характеризующих коагуляционные процессы, свидетельствует о том, что по данным из протромбинового времени, времени образования эндогенного тромбопластина и гепаринового времени можно предположить наличие гиперкоагуляции у беременных с различными формами туберкулеза легких. Однако результаты изучения времени рекальцификации плазмы говорят о противоположном — о гипокоагуляции при туберкулезе беременных. Данные [7] свидетельствуют о том, что одной из особенностей течения родов у больных туберкулезом является меньшая кровопотеря, чем у здоровых женщин. Вероятно, установленное нами несоответствие объясняется особенностями состояния фибринолитической системы.

Установлено, что в образовании противосвертывающей системы, также как и в формировании системы свертывания крови, участвует ряд факторов плазмы крови, тромбоцитов и тканей. К ним относятся различные антикоагулянты: антитромбопластины, антитромбины, фибринолитическая система крови. Снижение активности этих ингибиторов повышает свертываемость крови и способствует образованию тромбов. Повышение активности ингибиторов, наоборот, затрудняет свертывание крови и может сопровождаться развитием геморрагий. Наиболее быстро действующими компонентами противосвертывающей системы являются антитромбины. Предполагают, что в плазме крови существует около шести различных антитромбинов. Наиболее изученным из них является гепарин, который препятствует действию тромбина на фибриноген и тормозит превращение протромбина в тромбин. Для характеристики состояния антикоагуляционной системы анализировали время фибринолиза. Установили,

что время фибринолиза удлинилось только у больных 1-й группы, что свидетельствовало о снижении активности антикоагулянтных процессов (таблица). У обследованных женщин 2-й и 3-й групп время фибринолиза не отличалось от такового у женщин контрольной группы, т. е. состояние антикоагуляционной системы соответствовало физиологически нормально протекающей беременности.

Таким образом, при анализе коагулограмм у беременных, больных туберкулезом, установлена повышенная свертываемость крови относительно показателя при неосложненно протекающей беременности, о чем свидетельствует снижение гепаринового времени и увеличение протромбинового индекса при удлинении времени фибринолиза. Конечно, имеющиеся тромбоцитопения и увеличение времени рекальцификации плазмы ставят под сомнение высказанное нами заключение, однако результаты клинических наблюдений также свидетельствуют о наличии гиперкоагуляции у беременных, больных туберкулезом.

Более высокую, чем у здоровых, способность крови свертываться у больных туберкулезом легких рожениц, по-видимому, можно объяснить влиянием туберкулезной интоксикации.

Проанализировав собственные и литературные данные, мы можем предположить, что повреждение ткани легких при туберкулезном процессе приводит к увеличению выхода тканевого тромбопластина (фактора III), а это — к ускорению превращения фибриногена в фибрин. Поэтому, несмотря на содержание фибриногена в плазме, не отличающееся от уровня его у здоровых беременных (кроме 2-й группы), активность свертывающей системы повышается. Об этом свидетельствует снижение гепаринового времени и увеличение протромбинового индекса. Развитию гиперкоагуляции способствует снижение фибринолитической активности. Разрушение фибрина в составе тромба происходит под действием сериновой протеазы — плазмина. Плазмин образуется из плазминогена под действием активаторов. Тканевый активатор плазминогена — протеолитический фермент, содержащийся в эндотелии сосудов всех тканей, кроме печени. Значительное количество тканевого активатора плазминогена секретируется эндотелием легких. Возможно, наличие активного туберкулезного процесса в легких приводит к снижению секреции активатора и, как следствие, к снижению фибринолиза. Таким образом, активация свертывающей системы при снижении фибринолитической приводит к гиперкоагуляции при туберкулезе легких у беременных.

Выводы

У беременных с туберкулезом легких наблюдается повышение коагуляционных свойств кро-

ви за счет усиления высвобождения тканевых активаторов коагуляции вследствие интоксикации и деструкции легочной ткани.

Список литературы

1. *Фещенко Ю.І.* Особливості туберкульозу в Україні: аналіз ситуації та прогноз. *Здоров'я України* 2001; 12: 17.
2. *Мельник В.М.* Туберкулез в Украине: состояние, проблемы и прогноз (медико-статистические исследования). *Пробл. туберкулеза* 2000; 5: 28–32.
3. *Фтизиатрия*; Под ред. А.Я. Цыганенко, С.И. Зайцевой. Харьков, 2004: 297–303
4. *Белозерова А.С.* Туберкулез и беременность: [Электрон. ресурс]. http://critical.onego.ru/conftexts/2005/akusherstvo/art12_ak_2005.htm. — 12.06.07
5. *Котелевський В.І., Кальченко М.В.* Зміни гемостазу на різних стадіях туберкульозу плеври. *Вісн. СумДУ* 2004; 11: 185–190.
6. *Чупрова А.В.* Система неонатального гемостаза в норме и при патологии (итоги 20-летнего исследования). *Мать и дитя в Кузбассе* 2004; 4: 15–18.
7. *Тимошенко Л.В., Кулачковський Ю.В., Голубєва Р.С., Шрамкевич Л.Ф.* Вагітність при туберкульозі легень. К.: Здоров'я, 1973: 112–124.

СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО І ПЛАЗМОКОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ НА ТЛІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Д.В. Стрюков

Вивчено функціональний стан коагуляційної та антикоагуляційної системи крові у 42 здорових вагітних та у 80 вагітних, хворих на туберкульоз легень. Встановлено, що у вагітних з туберкульозом легень збільшується згортання крові завдяки визволенню тканевих активаторів згортання крові, що з'явилося внаслідок інтоксикації та розпаду легеневої тканини.

Ключові слова: система згортання крові, туберкульоз легень, вагітність.

THE STATE OF TROMBOCYTARY AND PLASMACOAGYLATIONAL HEMOSTASIS AT PREGNANTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

D.V. Strukov

The functional state of coagulation and anticoagulation blood system in 42 healthy pregnant and 80 pregnant with pulmonary tuberculosis was studied. It was determined, that pregnant with pulmonary tuberculosis had increased coagulative character of blood due to releasing of tissue activators of coagulation caused by intoxication and destruction of lungs tissue.

Key words: blood coagulation system, pulmonary tuberculosis, pregnancy.

Поступила 16.01.08

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

ИНОРОДНОЕ ТЕЛО ЯТРОГЕННОГО ГЕНЕЗА В ПОЛОСТИ НОСА

*В.А. Шевчук, В.М. Хищенко, О.В. Крылова**Харьковский национальный медицинский университет*

Представлен случай одного клинического наблюдения ятрогенных инородных тел (ватных тампонов) в носовой полости у пациентки, находившейся на стационарном лечении по поводу сочетанной черепно-челюстно-лицевой травмы. Указано, что происхождение инородных тел было связано с ошибками на этапе оказания первой врачебной помощи бригадой скорой медицинской помощи, а их длительное нахождение в носовых ходах явилось причиной развития хронического ринита.

Ключевые слова: инородные тела, носовая полость, сочетанная черепно-челюстно-лицевая травма, хронический ринит.

Клинические случаи попадания различных инородных тел в естественные полости организма, в том числе и ятрогенного генеза, вследствие лечебно-диагностических манипуляций («резиномы», «марлемы», медицинский инструментарий) часто находят отражение в медицинской литературе. При этом несмотря на постоянное совершенствование методов дополнительной диагностики проблема их своевременного обнаружения и извлечения продолжает оставаться актуальной [1–4].

Нами проведен анализ одного клинического наблюдения инородного тела ятрогенного происхождения (ватные тампоны) в носовой полости у пациентки, находившейся на лечении в отделении политравмы ХГБСНМП.

Для иллюстрации приводим клиническую выписку из истории болезни пациентки Т.

Больная Т., 36 лет, 17.03.02 в 13.00 была доставлена в приемный покой ХГБСНМП машиной скорой помощи после дорожно-транспортного происшествия. На этапе транспортировки бригадой скорой медицинской помощи была оказана необходимая первая врачебная помощь, объем которой был указан в сопроводительном талоне. Общее состояние пострадавшей при поступлении оценено как тяжелое. В экстренном порядке больная была обследована бригадой врачей-специалистов политравмы, включая челюстно-лицевого хирурга. После urgently выполненных дополнительных лабораторных и инструментальных исследований был установлен диагноз: острая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние, перелом основания черепа (в области передней черепной ямы), нестабильный перелом верх-

ней челюсти по типу Ле Фор I–II, ссадины и ушибы мягких тканей нижней губы, подбородка, ушибы мягких тканей правого бедра. В ургентном порядке дежурной бригадой челюстно-лицевых хирургов было выполнено двучелюстное шинирование по Тигерштедту. Наложение межчелюстной тяги было отсрочено по анестезиологическим и нейрохирургическим показаниям. На следующий день больная повторно осмотрена челюстно-лицевым хирургом и с учетом ранее проведенных исследований был установлен клинический диагноз челюстно-лицевой травмы: нестабильный перелом верхней челюсти по типу Ле Фор I–II, ссадины и ушибы мягких тканей средней и нижней зон лица, периорбитальные гематомы. Учитывая наличие свежего нестабильного перелома верхней челюсти со смещением отломков, периодически возникающие ротовые и носовые кровотечения, патогенетически обусловленные данным типом перелома, выраженное нарушение функций носового дыхания и глотания, методом выбора окончательной стабилизации перелома был определен чрезкожный трансмаксиллярный металлостеосинтез верхней челюсти спицами Киршнера. С учетом клиники превалирующей тяжелой острой черепно-мозговой травмы оперативное лечение челюстно-лицевых повреждений было временно отсрочено до стабилизации жизнеобеспечивающих систем организма и исключения возможных травматических объемов в головном мозге. Больная продолжала интенсивную терапию в отделении политравмы, курировалась анестезиологом-реаниматологом, нейрохирургом, травматологом, ЛОР-врачом, челюстно-лицевым хирургом.

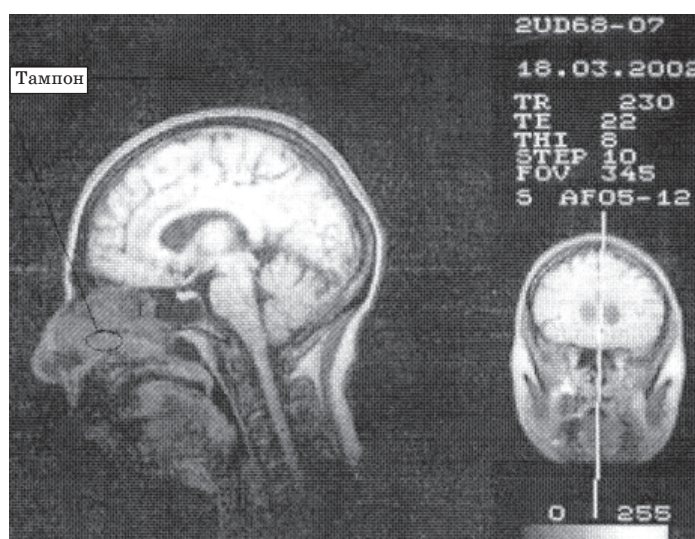
Было проведено ЯМР-КТ-обследование головного мозга, позволившее исключить травматические повреждения вещества головного мозга. К 20.03.02 общее состояние больной стабилизировалось по нейрохирургическому статусу и анестезиологическим показателям, и пациентке была произведена операция — металлоостеосинтез верхней челюсти спицами Киршнера. В ходе оперативного лечения челюстно-лицевой травмы было достигнуто правильное восстановление топической анатомии поврежденных костных структур средней зоны лица, стабильно фиксированы отломки, окончательно остановлено носовое и ротовое кровотечения. Послеоперационное лечение пациентки продолжалось в содружестве с нейрохирургом, травматологом, анестезиологом-реаниматологом и ЛОР-врачом. Течение травматической болезни было относительно гладким, что отражено в дневниках наблюдения курирующих врачей-специалистов, протоколах обходов заведующего отделением, профессоров-консультантов. В результате комплексного хирургически-ортопедического лечения челюстно-лицевой травмы на стационарном этапе лечения у больной Т. был достигнут хороший функционально-эстетический результат. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии для дальнейшего амбулаторного долечивания и наблюдения у стоматолога-хирурга по месту жительства с врачебными рекомендациями.

06.05.02 больная была повторно госпитализирована в стоматологическое отделение ХГБСНМП для завершающего этапа лечения — удаления металлоконструкций и снятия назубных шин, который был произведен своевременно и без осложнений. 13.05.02 пациентка была выписана из клиники в удовлетворительном состоянии и с рекомендацией

повторного осмотра через 10 дней, на который она не явилась.

В дальнейшем на протяжении последующих четырех месяцев больная Т. периодически амбулаторно обращалась к ЛОР-врачам для лечения возникшего у нее хронического ринита. После неоднократных и безуспешных попыток амбулаторного лечения пациентка была госпитализирована в ЛОР-клинику. В ходе стационарного лечения был применен стандартный комплекс лечебно-диагностических исследований (передняя и задняя риноскопии, рентгенографическое исследование придаточных пазух носа) и проведено комплексное антибактериальное, противовоспалительное, общеукрепляющее лечение. Однако после непродолжительной ремиссии последовало очередное обострение хронического ринита. Пациентка вновь обратилась в ЛОР-клинику, откуда была направлена на дополнительное обследование с использованием метода спиральной компьютерной томографии. При данном обследовании были выявлены инородные тела в дистально-нижних отделах обоих носовых ходов, а именно два ватных тампона (рисунок).

Проанализировав сказанное, мы можем выделить два четких этапа в оказании неотложной медицинской помощи больной Т. Первый этап заключался в оказании неотложной врачебной помощи бригадой скорой медицинской помощи, в объем мероприятий которой входит обязательная процедура временной (а иногда и окончательной) остановки наружного и внутреннего кровотечения. Применительно к клинической ситуации у больной Т. таким мероприятием была передняя тампонада носа, которая скорее всего и была осуществлена с применением ватных (!) тампонов, что, однако, не нашло отображения в сопроводи-



Спиральная компьютерная томограмма больной Т.

тельной медицинской документации. На втором этапе пациентке была оказана специализированная медицинская помощь в условиях отделения политравмы ХГБСНМП с полным комплексом лечебно-диагностических мероприятий, включая и переднюю риноскопию, и ЯМР-КТ-исследование, не выявивших, однако, наличие инородных тел в носовых ходах. А причину развившегося впоследствии хронического ринита не смогли установить с помощью стандартных диагностических приемов и в специализированной ЛОР-клинике.

В чем же причина столь позднего обнаружения инородных тел в носовых ходах? Ответить на этот вопрос помогут анатомо-топографические особенности данного типа перелома средней зоны лица. Клинико-рентгенологически линия перелома верхней челюсти по Ле Фор I (нижний тип) проходит в горизонтальной плоскости от грушевидного отверстия, по верхней части альвеолярных отростков, дну верхнечелюстных синусов, нижних отделах носовых ходов, сошнику и заканчивается в области верхнечелюстных бугров и крыловидных отростков клиновидной кости. Наиболее вероятным непосредственным осложнением при переломе данного типа является носовое кровотечение, обусловленное разрывом слизистой носа и повреждением верхнечелюстных синусов. Способом временной остановки такого кровотечения на этапе транспортировки является передняя двусторонняя тампонада полости носа, которая и была выполнена с помощью ватных тампонов размером $\approx 2,5 \times 2,0$ см. Невозможность их обнаружения при

риноскопии скорее всего была связана с их глубокой ретенцией в дистальных отделах нижних носовых ходов на уровне прохождения предполагаемых линий перелома и схожестью с кровяными сгустками, которые в большом количестве могут располагаться в этих отделах носа при данном типе повреждения. А при ЯМР-КТ-исследовании применялась стандартная программа исследования структур головного мозга, не предполагающая исследования полости носа. Последующий этап хирургического лечения способствовал дополнительной фиксации тампонов в щелях переломов, что и послужило причиной развившегося впоследствии хронического ринита.

Выводы

1. При проведении передней тампонады носа недопустимо применение ватных тампонов, а показана тугая тампонада общих носовых ходов петлеобразно уложенными марлевыми турундами адекватной длины.

2. Мероприятия по оказанию первой врачебной помощи должны проводиться не только адекватно, но и с тщательным протоколированием последовательности действий в соответствующей медицинской документации.

3. В комплексное обследование больных с травматическими повреждениями средней зоны лица необходимо включать метод компьютерной томографии (с прицельным исследованием воздухоносных полостей), позволяющий не только уточнить объем челюстно-лицевых повреждений, но и предотвратить подобные осложнения.

Список литературы

1. Руководство по оториноларингологии; Под ред. И.Б. Солдатов. М.: Медицина, 1997. 608 с.
2. Довжик В.П., Дайняк А.А. Длительное нахождение крупного инородного тела в грушевидном синусе. Вестн. оториноларингологии 1982; 3: 77–78.
3. Чканников А.Н., Дерюгина О.В. Инородные тела пищевода. Неотложная оториноларингология. М., 1984: 128–133.
4. Гаврилов В.О., Назаренко Т.М., Шубладзе Г.К. та ін. Експрес-метод трахеостомії. Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва 2005; 6, 3: 96–97.

СТОРОННІЙ ПРЕДМЕТ ЯТРОГЕННОГО ГЕНЕЗУ У ПОРОЖНИНІ НОСА

В.А. Шевчук, В.М. Хищенко, О.В. Крылова

Подано випадок одного клінічного спостереження ятрогенних сторонніх предметів (ватних тампонів) у носовій порожнині у пацієнтки, яка знаходилась на стаціонарному лікуванні з приводу сукупної черепно-щелепно-лицьової травми. Вказано, що походження сторонніх предметів було пов'язано з помилками на етапі надання першої лікарської допомоги бригадою швидкої медичної допомоги, а їхнє тривале знаходження у носових ходах стало причиною розвитку хронічного риніту.

Ключові слова: сторонні предмети, носова порожнина, сукупна черепно-щелепно-лицьова травма, хронічний риніт.

FOREIGN BODY OF IATROGENIC GENESIS IN THE NASAL CAVITY

V.A. Shevchuk, V.M. Himenko, O.V. Krylova

One clinical course of foreign bodies (cotton wool) was demonstrated in patient with combined craniofacial trauma. It was informed, that the etiological factor of foreign bodies was the failed attempt of first medical aid. The foreign bodies retained in nasal cavities in a long time produced inflammatory reaction of nasal mucosa with symptoms of severe chronic rhinitis.

Key words: foreign bodies, nasal cavities, combined craniofacial trauma, chronic rhinitis.

Поступила 15.01.08

СТОМАТОЛОГИЯ

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОВЕДЕНИЮ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В.И. Куцевляк, Е.Г. Ярошенко

Харьковский национальный медицинский университет

Проведено биохимическое исследование крови на содержание кальция и фосфора и мочи на выведение кальция и фосфора до начала профилактических мероприятий и после приема витамина С у 39 детей младшего возраста с множественным кариесом на фоне дисплазии соединительной ткани. Полученные результаты говорят о необходимости дифференцированного подхода к эндогенной профилактике кариеса у этой категории детей.

Ключевые слова: дети младшего возраста, патология соединительной ткани, интенсивность кариеса, кальций, фосфор, витамин С.

Заболеваемость кариесом зубов у детей младшего возраста в Украине остается высокой. В связи с этим профилактика кариеса зубов у детей является одной из самых актуальных проблем в стоматологии [1, 2].

На протяжении многих лет в стоматологии обсуждается проблема профилактики кариеса. Важным звеном в этом вопросе является соблюдение основного правила медицины «Non nocere» (не навреди!). Поэтому к назначению каких-либо препаратов в целях проведения профилактики кариеса надо подходить строго дифференцированно.

Особую тревогу вызывают дети младшего возраста с заболеваниями твердых тканей зубов на фоне генетически обусловленной патологии соединительной ткани. Соединительнотканная дисплазия — это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящего к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных дефектов висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением [3].

Применение препаратов кальция и фосфора в рамках программ профилактики кариеса признается одним из наиболее эффективных способов предупреждения данной патологии [4].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение кальций-фосфорного обмена у детей младшего возраста на фоне дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы. На диспансерном наблюдении в течение 4 лет находилось 39 детей в возрасте от 1 года 2 мес до 3 лет с множественным кариесом на фоне генетически обусловленной патологии соединительной ткани. Диагноз дисплазии соединительной ткани этим детям был установлен на кафедре медицинской генетики ХНМУ. Все дети были разделены на четыре группы в зависимости от возраста: 1-я — 7 детей в возрасте 14–18 мес; 2-я — 8 детей 19–23 мес; 3-я — 7 детей 24–29 мес; 4-я — 17 детей 30–36 мес. Следовательно, наибольшую группу (17 человек) составили дети от 2,5 до 3 лет.

До начала профилактических мероприятий всем детям проводили биохимические исследования крови и мочи на содержание кальция и фосфора (таблица).

В качестве профилактического средства нами был выбран витамин С, который принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, тканевом метаболизме, преобразовании аминокислот, необходимых для образования коллагена; наличие аскорбиновой кислоты необходимо для тканевого обмена и тканевого дыхания. Аскорбиновая кислота является природным оксидантом, важнейшей

Содержание кальция и фосфора в крови и моче до и после приема витамина С по разработанной схеме, ммоль/л

Группа	Кальций		Фосфор	
	в крови	в моче	в крови	в моче
Норма	2,20–2,70	2,50–6,20	1,45–1,78	29,00–45,00
1-я				
до приема витамина С	2,30±0,08	2,42±0,14	1,51±0,06	23,65±6,50
после приема витамина С	2,31±0,06	3,52±0,12	1,61±0,09	29,12±0,12
2-я				
до приема витамина С	2,41±0,11	2,42±0,12	1,51±0,04	24,60±5,50
после приема витамина С	2,52±0,09	3,65±0,12	1,49±0,06	30,65±0,11
3-я				
до приема витамина С	2,39±0,11	2,35±0,12	1,52±0,06	23,66±6,64
после приема витамина С	2,46±0,08	2,51±0,14	1,51±0,10	31,21±0,09
4-я				
до приема витамина С	2,35±0,07	2,40±0,07	1,51±0,03	23,10±3,40
после приема витамина С	2,49±0,11	3,41±0,07	1,62±0,07	30,41±0,08

функцией которого является связь с коллагеновыми структурами. Витамин С важен для функционирования соединительной ткани: костей, зубов, сухожилий, хрящей, тканей кровеносных сосудов, так как определяет их эластичность [5].

Нами разработана схема приема витамина С, рассчитанная на 1 мес:

- первые 10 дней прием витамина С в дозе 0,5 г в сутки после еды, запивая молоком или щелочной водой;
- перерыв 10 дней;
- последующие 10 дней прием витамина С по 0,5 г в сутки после еды, запивая молоком или щелочным питьем;
- курс лечения проводят 3–4 раза в год.

После назначения и приема витамина С по схеме проводили повторное исследование крови и мочи на содержание кальция и фосфора. Данные представлены в таблице.

Результаты. Результаты исследований кальций-фосфорного обмена у детей младшей возрастной группы с множественным кариесом на фоне генетически обусловленной патологии соединительной ткани свидетельствуют о его нарушении. Так, содержание кальция и фосфора в крови в пределах нормы, а выведение кальция и фосфора с мочой снижено.

После назначения и приема витамина С детям провели повторное исследование крови на содержание кальция, фосфора и исследование мочи на выведение кальция и фосфора.

Приведенные результаты биохимических исследований крови и мочи свидетельствуют о достаточно эффективном действии витами-

на С на нормализацию кальций-фосфорного обмена у детей младшего возраста.

Препараты кальция необходимо назначать с особой осторожностью при заболеваниях почек [6]. У детей, которых мы обследовали, имеет место пониженное выведение кальция и фосфора с мочой, что указывает на функциональные нарушения в почках.

Таким образом, необходимо корректное проведение стоматологической профилактики у детей раннего возраста и для наиболее эффективной эндогенной профилактики кариеса — биохимическое исследование крови на содержание кальция и фосфора и биохимическое исследование мочи на выведение кальция и фосфора.

Выводы

1. При проведении эндогенной профилактики у детей раннего возраста с генетически обусловленной патологией соединительной ткани необходимо учитывать уровень выведения кальция и фосфора с мочой.

2. Для нормализации обменных процессов, которые влияют на первичную и вторичную минерализацию эмали, целесообразным является назначение витамина С по указанной схеме.

3. В целях уменьшения кариесогенной ситуации в полости рта у детей с генетически обусловленной патологией при проведении эндогенной профилактики назначать препараты кальция и фосфора необходимо с учетом биохимических исследований крови и мочи.

4. С учетом генетически обусловленной патологии соединительной ткани и полученных данных биохимических исследований крови

и мочи необходимо проводить коррекцию питания ребенка: исключать мясные бульоны,

субпродукты, мучные изделия высших сортов, манную крупу.

Список литературы

1. Левченко Л.В., Маковка И.Л., Журавлёва Ю.И. Стоматологический статус детей г. Полтавы. *Соврем. стоматология* 2000; 4: 30–31.
2. Биденко Н.В. Профилактика кариеса зубов у детей дошкольного возраста. *Соврем. стоматология* 2005; 2: 93–97.
3. Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И., Коненков В.И. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазий соединительной ткани. *Тер. архив* 1994; 5: 9–11.
4. Разумеева Г.И., Удовицкая Е.В., Букреева Н.М. Первичная профилактика стоматологических заболеваний у детей. К.: Здоров'я, 1987. 145 с.
5. Гребенникова Н.П., Георгиев В.И. Витаминотерапия и витаминпрофилактика. *Стоматолог* 1999; 1–2: 58–60.
6. Марченко А.И., Кононович Е.Ф., Солнцева Т.А. Фармакотерапия в стоматологии. К.: Здоров'я, 1986. 200 с.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПРОВЕДЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ЗАХВОРЮВАНЬ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ГЕНЕТИЧНО ЗУМОВЛЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

В.І. Куцевляк, О.Г. Ярошенко

Проведено біохімічне дослідження крові на вміст кальцію й фосфору та сечі на виведення кальцію й фосфору до початку профілактичних заходів і після прийому вітаміну С у 39 дітей молодшого віку із множинним карієсом на тлі дисплазії сполучної тканини. Отримані результати говорять про необхідність диференційованого підходу до ендогенної профілактики карієсу в цій категорії дітей.

Ключові слова: діти молодшого віку, патологія сполучної тканини, інтенсивність карієсу, кальцій, фосфор, вітамін С.

THE DIFFERENTIATED APPROACH TO UNDERTAKING MEDICAL-PREVENTIVE ACTION OF THE DISEASES HARD FABRIC TEETH BESIDE CHILDREN ON BACKGROUND GENETIC CONDITIONED PATHOLOGY OF CONNECTIVE TISSUE

V.I. Kucevlyak, E.G. Yaroshenko

The biochemical study shelters on contents calcium and phosphorus, biochemical study of the urine on calcium and phosphorus removing before begin preventive action and after receiving the vitamin C was carry out at 39 children of the younger age with plural caries on background of dysplasia of connective tissue. The got results testify about need of the differentiated approach to endogenous preventive maintenances of the caries beside these categories children.

Key words: children of the younger age, pathology of connective tissue, intensity of the caries, calcium, phosphorus, vitamin C.

Поступила 16.01.08

ГІГІЕНА

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВИЗУАЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ
СОВРЕМЕННОЙ МОЛОДЕЖИ
С ПОМОЩЬЮ ИНФОРМАЦИОННО-ЭНТРОПИЙНОГО МЕТОДА

*Л.В. Подригало, К.М. Сокол, Н.М. Филатова,
Г.Л. Никулина, С.А. Пашкевич*

Харьковский национальный медицинский университет

С помощью информационно-энтропийного анализа изучены особенности визуального окружения современной молодежи. Установлено минимальное увеличение энтропии при отсутствии контактов с визуальными факторами, возрастание ее в случае несоблюдения гигиенических рекомендаций. Полученные результаты позволяют прогнозировать изменения здоровья, происходящие вследствие визуальной агрессии за счет несоблюдения гигиенических регламентов. Показано, что наличие, кратность и длительность контактов с визуальными факторами могут быть факторами риска здоровья современной молодежи.

Ключевые слова: *здоровье, молодежь, информационно-энтропийный анализ.*

Особенности визуального окружения в настоящее время признаются одним из ведущих факторов, влияющих на здоровье населения, особенно на детей, подростков и молодежь [1, 2]. Установлено, что количественная и качественная интенсификация визуальных нагрузок оказывает прямое, косвенное и опосредованное воздействие на функциональное состояние, приводя к формированию донозологических состояний [2, 3]. Это дает основания при оценке и прогнозе состояния здоровья детей и подростков применять принципы, подходы и методы донозологической диагностики. Известно, что донозологическая диагностика предполагает изучение, анализ и прогноз состояния как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, причем последний случай наиболее приемлем при организации социально-гигиенического мониторинга здоровья населения [4].

Р.М. Баевский [5], описывая особенности формирования донозологических состояний, указывает, что возрастание энтропии является одним из наиболее важных критериев данных состояний. Это дает основания к применению основ информационно-энтропийного анализа (ИЭА) в донозологической диагностике, позволяя описывать функциональное состояние через динамику неупорядоченности функциональных систем организма.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей визуального окружения современной молодежи как фактора рис-

ка развития донозологических состояний с использованием информационно-энтропийного метода.

Материал и методы. Проведено медико-социологическое изучение визуального окружения 1721 юношей и девушек в возрасте 16–25 лет, разделенных на две группы: 1-я — 1 276 человек, проживающих в городе (ГМ), и 2-я — 445 человек, проживающих в сельской местности (СМ). По гендерному признаку обе группы были разделены на подгруппы: ГЮ — 417 юношей и ГД — 859 девушек, проживающих в городе; СЮ — 145 юношей и СД — 300 девушек, проживающих в сельской местности.

В работе использованы разработанные нами анкеты, которые включали вопросы, отражавшие наличие, кратность и длительность контактов с различными факторами визуального окружения.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью электронных таблиц Excel [6]. На сегодня в ИЭА разработан ряд показателей, позволяющих анализировать состояние неупорядоченности, возникающее в организме. Нами были рассчитаны показатели абсолютной и максимальной энтропии, на основании которых определяли относительную энтропию (ОЭ) как критерий, наиболее приемлемый при сравнении и анализе данных [7, 8].

Результаты и их обсуждение. Данные, полученные при изучении с помощью ИЭА та-

кого фактора визуального окружения, как телевидение (ТВ), подтвердили, что его просмотр способствует увеличению энтропии. Во всех исследованных группах отсутствие контактов сопровождалось низкими показателями ОЭ (порядка 0,1–0,5 %). В то же время регулярный просмотр ТВ характеризовался увеличением этого показателя (рис. 1), причем более выраженным у сельской молодежи, чем у городской (соответственно 24,60 и 20,61 %), у юношей его величина была еще больше и составила 28,51 % у СЮ и 23,15 % у ГЮ.

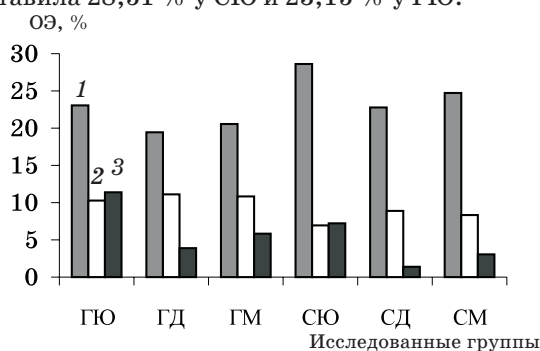


Рис. 1. Относительная энтропия кратности просмотра ТВ и электронных развлечений у молодежи: 1 — регулярный просмотр; 2 — ежедневный просмотр; 3 — регулярные электронные развлечения

Дав оценку ежедневного просмотра, мы установили противоположную тенденцию — показатели ОЭ существенно больше у городской молодежи (10,87 %), чем у сельской (8,26 %), а у городских юношей почти в 1,5 раза выше, чем у сельских ровесников (соответственно 10,31 и 6,85 %). На наш взгляд, данное положение иллюстрирует, что ТВ на сегодня не только один из наиболее распространенных факторов визуального окружения, но и фактор риска ухудшения здоровья, причем юноши независимо от места проживания имеют большую вероятность нарушений функционального состояния, чем девушки.

Изучение длительности просмотра ТВ в основном подтверждает сделанные выше заключения. Как и ранее, отсутствие просмотра характеризуется низкими показателями ОЭ, не превышающими половины процента. В то же время показатель ОЭ находится в прямой зависимости от длительности контакта с данным фактором. Удлинение просмотра ТВ приводит к увеличению ОЭ, причем наиболее выражена данная тенденция при длительности от получаса до полутора часов (рис. 2). Такой контакт приводит к увеличению ОЭ у СМ до 74,80 %, у ГМ до 71,19 %, причем в обеих группах увеличение ОЭ более выражено у девушек, чем у юношей (76,53 % против 70,95 % в группе СМ и 74,86 % против 63,33 % в группе ГМ). Укорочение времени просмотра до 30 мин спо-

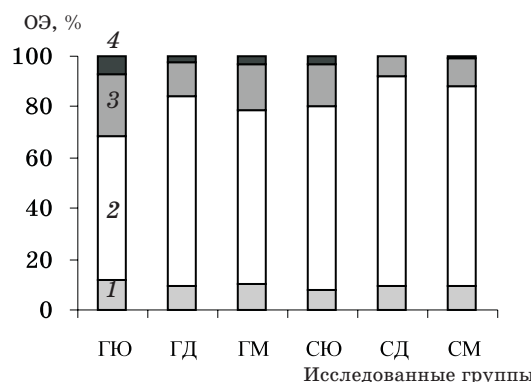


Рис. 2. Относительная энтропия длительности просмотра ТВ и электронных развлечений у молодежи: 1 — до 30 мин ТВ; 2 — 30–90 мин ТВ; 3 — 30–90 мин электронных развлечений; 4 — 1,5–3 ч электронных развлечений

способствует снижению ОЭ, но этот критерий остается достаточно значимым, хотя его выраженность выше у ГМ (10,77 %), чем у СМ (8,60 %), причем у юношей дестабилизирующее влияние более существенно (13,13 % — у ГЮ и 8,10 % — у СЮ), чем у девушек (соответственно 9,69 и 8,85 %). Фактически просмотр ТВ вносит наибольшее влияние на формирование общей неупорядоченности функционального состояния организма. На наш взгляд, это обусловлено как напряжением зрительной сенсорной системы, так и стрессом, вызванным содержанием телепередач.

Помимо ТВ, к распространенным визуальным факторам относятся электронные развлечения. В эту группу входят персональные компьютеры (ПК), видеоигры, приставки к телевизору и портативные игровые устройства. При изучении выраженности ОЭ в зависимости от кратности и длительности контактов с ними подтверждено, что максимальное увеличение ОЭ характерно для ПК, особенно выраженное у ГМ (29,35 %) сравнительно с СМ (10,95 %). У ГЮ показатель ОЭ практически в 2,5 раза выше, чем у сельских ровесников, соответственно 42,70 и 16,33 %, у девушек разница почти в 3 раза (22,62 и 8,49 %). Полученные результаты позволяют считать контакты с ПК фактором, максимально увеличивающим энтропию и способствующим постепенному сдвигу организма по шкале «здоровье — болезнь» посредством формирования донологических состояний.

Достаточно высокие уровни ОЭ установлены при контактах с видеоиграми, причем и в этом случае показатели в группе ГМ существенно превышают аналогичные у сельских ровесников (соответственно 6,75 и 2,63 %). У ГЮ ОЭ практически в 4 раза выше, чем у сельских, соответственно 13,29 и 3,20 %, у девушек отличие менее выражено (3,81 и 2,35 %). Обращает на себя внимание тот факт, что риск небла-

гоприятного воздействия электронных развлечений также более выражен у юношей, чем у девушек, независимо от места проживания.

Регулярность контактов с электронными развлечениями способствует увеличению энтропии (рис. 1), особенно выраженному у ГЮ (11,37 % против 7,17 %), причем в этой группе ОЭ, вызванная электронными развлечениями, выше, даже чем от ежедневного просмотра ТВ, что еще раз подтверждает большую потенциальную опасность этого фактора для здоровья молодежи. Полученные данные позволяют считать ГЮ группой риска среди молодежи по развитию донозологических состояний, связанных с неблагоприятным воздействием современного визуального окружения.

Длительность контактов с электронными развлечениями в течение 30–90 мин способствовала увеличению ОЭ у ГМ на 18,15 %, у СМ на 10,07 % (рис. 2). Как и ранее, наибольшее возрастание неупорядоченности установлено у ГЮ — 27,55 %, затем следуют СЮ (16,11 %), ГД (13,93 %) и СД (7,55 %).

Помимо современных факторов визуального окружения изучали такой традиционный, как чтение художественной литературы. Данное занятие как вид досуга имеет свои особенности. С одной стороны, это практически единственный вид деятельности, развивающий мышление и интеллект и способствующий формированию индивидуальных особенностей личности [9]. С другой стороны, с физиологических позиций чтение является астенопическим процессом и относится к так называемым школьным трудностям, что дает основания считать его фактором риска зрительной донозологии [10]. С применением ИЭА подтверждена двойственность оценки чтения как визуально действующего фактора. Во всех изученных подгруппах редкое и регулярное чтение способствовало значимому увеличению ОЭ, особенно выраженному у ГД и СД (рис. 3).

В то же время ежедневное чтение увеличивало ОЭ намного меньше (на 8–12 %), что, на наш взгляд, отражает оптимизацию состоя-

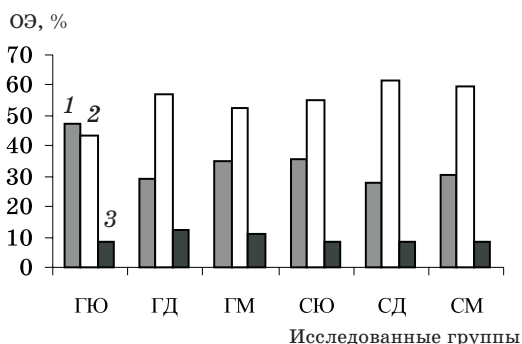


Рис. 3. Относительная энтропия кратности чтения художественной литературы у молодежи: 1 — редкое чтение; 2 — регулярное; 3 — ежедневное

ния благодаря адаптации организма к этому процессу. Это позволяет предполагать снижение неблагоприятного воздействия в случае, если чтение художественной литературы становится привычным занятием. Интересным нам представляется тот факт, что ГЮ являются единственной подгруппой, в которой значимые различия между редким и регулярным чтением отсутствуют. Видимо, это отражает потерю привлекательности данного вида досуговой деятельности, вытеснение его телевидением и электронными развлечениями, что иллюстрируют приведенные данные. Эти результаты подтверждают сделанные ранее предположения о гендерных различиях в визуальных развлечениях и досуге современной молодежи.

Анализ временных затрат на чтение художественной литературы приведен на рис. 4.

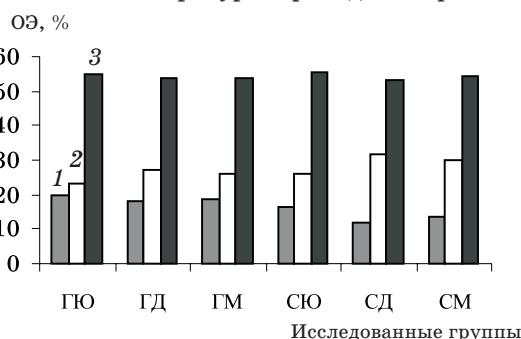


Рис. 4. Относительная энтропия длительности чтения художественной литературы у молодежи: 1 — 30–45 мин чтения; 2 — 45–60 мин; 3 — более часа

Как и при анализе длительности контактов с ТВ и электронными развлечениями, можно заключить, что возрастание визуальных нагрузок за счет увеличения времени чтения вызывает увеличение энтропии, причем имеется прямая зависимость между временем чтения и уровнем ОЭ. Так, чтение до получаса практически не увеличивает этот показатель (на 1–3 %), для чтения в пределах 30–45 мин ОЭ составляет 12–20 %, промежуток 45–60 мин увеличивает ОЭ до 20–30 %. Своеобразный «скачок» происходит при удлинении времени чтения свыше часа. В этом случае ОЭ во всех исследованных группах повышается более чем на 50 %, что отражает процесс формирования как зрительного утомления, так и ухудшения умственной работоспособности. Таким образом, как и ранее, можно заключить, что длительные визуальные нагрузки являются фактором риска образования донозологических состояний.

Полученные данные могут служить еще одним подтверждением правомочности гигиенических рекомендаций относительно времени непрерывных зрительных нагрузок, в данном случае связанных с чтением.

Выводы

Использование информационно-энтропийного анализа для изучения особенностей визуального окружения современной молодежи позволяет оценивать влияние визуально действующих факторов на функциональное состояние. Минимальный рост энтропии при отсутствии контактов с визуальными факторами, возрастание ее в случае несоблюдения гигиенических рекомендаций по времени контактов подтверждают адекватность информационно-энтропийного анализа поставленным задачам. Полученные результаты, в свою очередь, позволяют прогнозировать изменения здоровья, происходящие вследствие визуальной агрес-

сии за счет несоблюдения гигиенических регламентов контактов с указанными факторами. Результаты исследования показали, что не только наличие, но и кратность и длительность контактов с ТВ, электронными развлечениями, печатной продукцией могут выступать в качестве факторов риска. Установленные гендерные различия дают основания считать, что юноши независимо от места проживания подвергаются большему риску формирования донозологических состояний, связанных с визуальной агрессией, чем девушки. Это должно учитываться при изучении повседневной жизни современной молодежи, а также при разработке мероприятий, оптимизирующих образ жизни.

Список литературы

1. Филлин В.А. Видеоэкология. М.: ТАСС-реклама, 1999. 250 с.
2. Кривонос М.В., Подригало Л.В. Гигиеническое обоснование принципов профилактики неблагоприятного воздействия современных факторов визуального окружения школьников. Эксперим. и клин. медицина 2004; 2: 112–115.
3. Кривонос М.В., Подригало Л.В., Польша Н.С. и др. Разработка системы мероприятий по профилактике негативного воздействия визуальной нагрузки на здоровье современных школьников. Докілля та здоров'я 2007; 1 (40): 16–19.
4. Захарченко М.П., Мельниченко П.И., Редько А.А. и др. Методология диагностики состояния здоровья в напряженной экологической среде обитания на донозологическом уровне. Донозология–2006: Мат. II Междунар. научн. конференции. СПб.: Кризмас+, 2006: 27–31.
5. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 282 с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
7. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. К., 2006. 558 с.
8. Юшковська О.Г. Вивчення адаптаційних зрушень в організмі спортсменів з позицій теорії інформації. Одес. мед. журн. 1999; 5 (55): 13–15.
9. Голубева Е. Гражданин читающий — национальная ценность России. Книжное обозрение 2000, 10 апр.; 15: 5.
10. Базарный В.Ф. Зрение у детей. Проблемы развития. Новосибирск: Наука, 1991. 200 с.

ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВІЗУАЛЬНОГО ОТОЧЕННЯ СУЧАСНОЇ МОЛОДІ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНФОРМАЦІЙНО-ЕНТРОПІЙНОГО АНАЛІЗУ

Л.В. Подригало, К.М. Сокол, Н.М. Філатова, Г.Л. Нікуліна, С.А. Пашкевич

За допомогою інформаційно-ентропійного аналізу вивчено особливості візуального оточення сучасної молоді. З'ясовано мінімальне збільшення ентропії при відсутності контактів з візуальними факторами, зростання її у випадку недотримання гігієнічних рекомендацій. Одержані результати дозволяють прогнозувати зміни здоров'я, які виникають внаслідок візуальної агресії за рахунок недотримання гігієнічних регламентів. Показано, що наявність, кратність і тривалість контактів з візуальними факторами можуть бути чинниками ризику здоров'я сучасної молоді.

Ключові слова: здоров'я, молодь, інформаційно-ентропійний аналіз.

STUDYING OF FEATURES OF THE VISUAL ENVIRONMENT OF MODERN YOUTH WITH HELP COMMUNICATORY-ENTROPY METHOD

L.V. Podrigalo, K.M. Sokol, N.M. Filatova, H.L. Nikulina, S.A. Pashkevich

The features of a visual environment of modern youth were investigated by communicatory-entropy method of analysis. The minimal entropy growth was established at absence of contacts to visual factors, its increase in case of non-observance of hygienic regulations. The received results allow to predict the changes of health, which descend owing to visual aggression due to non-observance of hygienic rules. It was shown, that presence, frequency rate and duration of contacts to visual factors can be risk factors of health of modern youth.

Key words: health, youth, communicatory-entropy analysis.

Поступила 11.01.08

ПІТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

ПОВЫШЕНИЕ ИНТЕРАКТИВНОСТИ ЭЛЕКТРОННЫХ УЧЕБНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПО КУРСУ ГИСТОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ И ЭМБРИОЛОГИЯ

С.Ю. Масловский, О.Г. Аврунин, Т.В. Носова*,
А.С. Масловский, В.В. Семенец*, И.И. Шеститко*

*Харьковский национальный медицинский университет
Харьковский национальный университет радиоэлектроники

Проведен анализ электронных методических материалов и средств их разработки. Обоснована концепция повышения эффективности учебного процесса с применением интерактивных средств обучения. Рассмотрены вопросы, связанные с разработкой современных интерактивных электронных учебников и виртуальных лабораторных работ. Приведена классификация компонентов компьютерного обучения и их взаимосвязи.

Ключевые слова: обучающие программы, электронные тесты, электронный учебник, гипертекстовое представление, интерактивное компьютерное тестирование.

Возросшие требования к уровню знаний студентов в Украине с учетом современных концепций и инновационных технологий в разных сферах человеческой жизни расширяют степень самостоятельного получения информации. Кроме того, профессиональный рост специалиста зависит непосредственно от его умения самостоятельно мыслить, принимать нетривиальные решения, оптимизировать свою деятельность, а навыки такой работы он получает, обучаясь в высших учебных заведениях.

Внедрение информационных технологий в образование предполагает использование электронных методических материалов в учебном процессе [1, 2]. Современные мультимедийные технологии находят широкое применение в электронных учебниках, учебно-методических комплексах, виртуальных лабораторных работах и т. д., которые за последнее время приобрели большую популярность и стали все чаще применяться в учебном процессе наряду с традиционными печатными учебными материалами.

Повышение эффективности обучения является одной из глобальных задач общества. В рамках существующих форм обучения и особенно при введении Болонской системы, подразделении учебного материала на отдельные модули и тенденции к повышению роли самостоятельной работы студента в учебном процессе, электронные материалы, построенные на основе современных мультимедийных тех-

нологий, позволяют существенно повысить эффективность учебного процесса. Это происходит за счет использования компьютерных технологий, позволяющих наделять электронные учебные средства различными возможностями, которые принципиально невозможно реализовать в традиционных учебниках и материалах. При этом обучающая система должна обеспечивать непосредственное активное взаимодействие с субъектом обучения в процессе работы. Таким образом, задача создания качественных интерактивных обучающих систем остается актуальной.

Основной целью создания интерактивных электронных методических материалов по курсу Гистология, цитология и эмбриология является повышение эффективности самостоятельной работы студентов. Особенностью данной дисциплины является наличие большого графического материала (изображение препаратов, электронограммы, схемы), предназначенного для самостоятельного описания и изучения. Эффективность обучения данной дисциплине на современном этапе зависит непосредственно от использования информационных технологий, качества обучающих программ и степени их соответствия требованиям и особенностям образовательного процесса по данной дисциплине.

В настоящее время в Украине не существует единого стандарта или организации, занимающейся разработкой электронных методических материалов в рамках единой сис-

темы образования. Следовательно, большинство учебных подразделений вынуждены самостоятельно разрабатывать электронные методические материалы, основываясь на собственном опыте преподавания дисциплины. В связи с этим возникает необходимость разработать обучающую программу или систему, которая была бы способна взять на себя большую часть работы преподавателя по описанию препарата и контролю полученных знаний по курсу Гистология, эмбриология, цитология.

Существует довольно много как отечественных, так и зарубежных обучающих методических материалов. Их можно подразделить на упрощенные электронные методические материалы для самостоятельной работы, электронные учебники, слайд-лекции, обучающее программное обеспечение, видеоматериалы, коммуникационные средства, компьютерные средства проверки знаний, тестирующие программы, тренажеры, виртуальные и имитационные системы [3–5]. Однако большинство специалистов относится к таким программам довольно скептически из-за следующих недостатков:

- отсутствие существенных различий между подготовкой и изложением электронных и печатных материалов, при которых последние являются предпочтительными;
- недостаточная адаптивность системы обучения либо малое количество индивидуальных заданий;
- несовершенство оценивания при проведении контроля знаний;
- отсутствие интерактивности в процессе обучения (слабое взаимодействие пользователя с системой);
- недостаточно четкие критерии рейтинговых оценок;
- сложность анализа статистики успеваемости обучаемых групп для преподавателя;
- недостаточность наглядности графического материала;
- наличие сложного интерфейса пользователя.

Материал и методы. Для создания интерактивного электронного учебника по курсу Гистология, цитология и эмбриология были использованы современные программные пакеты: интегрированная среда быстрой разработки приложений Borland Delphi v. 7.0, графический редактор для обработки растровых изображений Adobe Photoshop v. 8.0, пакет для работы с векторной графикой Corel Draw v. 11.0, среда для разработки Web-страниц Front Page, а также набор вспомогательных утилит и др. Результатирующим форматом представления информации в электронном учебнике является Web-страница, в которой

используются интерактивные сценарии на языках JavaScript и Dynamic HTML.

Разработанный электронный учебник может работать в большинстве Web-браузеров (Netscape Communicator, Internet Explorer v. 4.0 и выше) с включенными опциями запуска активного содержимого Web-страниц и использоваться на аппаратных платформах с установленными операционными системами Windows 9x, Me, 2000, XP, Vista.

Структура электронного учебника. Электронный учебник выполнен в формате, допускающем гипертекстовое представление материала и дополнительную систему навигации, которые дают возможность обучаемому оптимально перемещаться по разделам учебника и уровням учебного материала, быстро получать необходимый справочный материал, что активизирует их самостоятельную познавательную деятельность. Использование мультимедийных технологий позволяет создавать дополнительные психологические структуры, оказывающие на обучаемого положительное эмоциональное воздействие и способствующие лучшему восприятию и запоминанию материала.

Данный электронный учебник структурно содержит следующие подразделы: введение, гипертекстовое содержание, позволяющее выполнять навигацию по темам и модулям дисциплины, основной части, содержащей текстовую информацию с реализацией контекстных гиперссылок, растровые изображения препаратов, видеоролики, позволяющие проиллюстрировать динамику процессов (например, этапы эмбриогенеза), и раздел проверки знаний. В разделе проверки знаний содержатся вопросы для самоконтроля, реализованные по адаптивному принципу, а также оценочные (рейтинговые) тестовые задания и ситуационные задачи. Адаптивный принцип не позволяет осваивать следующую порцию материала без успешного прохождения контрольной точки. Вопросы представляют собой стандартные тестовые задания с пятью вариантами ответов, ситуационные задачи, адаптированные для тренинга по системе «Крок», и вопросы с использованием графического материала (обучаемому необходимо определить название и тип отображаемого препарата, а также указать отдельные структуры на данном препарате). При оценивании ответов учитывается сложность вопроса и вероятность случайного получения правильного ответа согласно формуле

$$p = \frac{2^{k-1}}{2^{m-1}},$$

где p — вероятность угадывания; k — количество правильных альтернатив; m — общее количество альтернатив в данном вопросе.

По итоговым видам тестовых заданий выставляются стандартные (по 4-балльной шкале) и модульно-рейтинговые оценки. В ходе тестирования составляются ведомости, в которых фиксируется протокол тестирования с указанием оценок по каждому заданному вопросу, результирующие оценки по списку группы и итоговая статистика потока обучаемых групп (рис. 1).

Количество человек

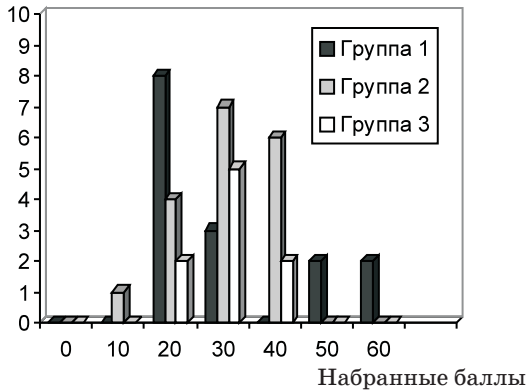


Рис. 1. График статистики оценок обучаемых групп

Методика повышения интерактивности при представлении методического материала. Электронный учебник по курсу Гистология, цитология и эмбриология разрабатывается с учетом специфики изучаемого материала, содержащего много иллюстративного материала, изображений гистологических препаратов с их подробным описанием. Данные изображения содержат большое количество обозначенных микрообъектов. Для достижения лучшего усвоения предлагаемого материала эти изображения представляются в

интерактивной форме. На исходных изображениях выполняется операция ретуширования (удаления статических обозначений), сегментация микрообъектов и представление результирующих изображений в виде карт изображений (image map) — структур, содержащих координаты областей микрообъектов, при указании на которые выполняется переход на соответствующий URL-адрес. Данная технология позволяет реализовать механизм гипертекстовых ссылок для растровых изображений с необходимым количеством уровней вложенности. Для получения информации об объекте обучаемому достаточно подвести курсор указателя манипулятора «мышь» к области объекта на изображении и нажать левую клавишу «мыши». При этом будет вызвана Web-страница, связанная с областью изображения объекта, содержащая контекстную информацию о выбранном микрообъекте. Технология карт-изображений позволяет выбирать области прямоугольной, круглой или полигональной формы в соответствии с границами микрообъектов.

Следующей технологией, позволяющей повысить интерактивность учебного материала, является использование обработчиков событий onmouseover в языке JavaScript. Этот метод позволяет выполнить действие при нахождении курсора «мыши» над заданным фрагментом текста и обеспечивает интерактивное отображение соответствующего объекта на изображении с повышенной интенсивностью гаммы цветовых оттенков. Таким образом, достигается возможность обеспечения контекстного отображения объектов на препаратах как в основном тексте учебника, так и в подрисуночной подписи (рис. 2).

Женские половые клетки образуются в женской половой железе – яичнике, и процесс их образования имеет название овогенез.

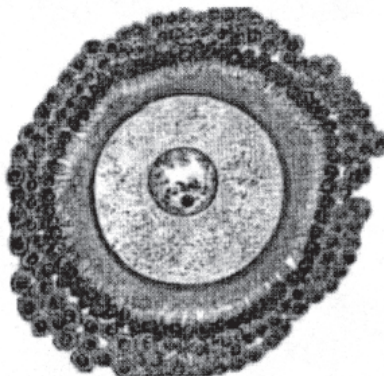


Рис. 1. Ооцит. Основные обозначения:
1. Ядрышко
2. Лучистый венец
3. Блестящая оболочка ооцита
4. Цитоплазма ооцита с желточными включениями
5. Ядро ооцита

Овогенез включает три периода – размножение, рост и созревание, последний из названных периодов завершается после овуляции (освобождения овоцита из яичника) в маточной трубе.

Постовуляционная яйцеклетка человека в которой хорошо определяется ядро с ядрышком, лучистый венец, блестящая оболочка и цитоплазма с желточными включениями имеет круглую форму, диаметр приблизительно 130 мкм, она окружена прозрачной зоной, а также клетками фолликулярного эпителия (зернистой зоной).

Рис. 2. Иллюстрация интерактивной Web-страницы с описанием яйцеклетки

Выводы

Современные условия диктуют новые требования и подходы. Подготовка же учебных книг к изданию в типографских условиях требует значительного времени, что затрудняет своевременное обеспечение обучаемых учебниками, особенно специальной учебной литературой.

Разработанный электронный учебник содержит программное средство, позволяющее представить для изучения теоретический материал, организовать апробирование, тренаж и самостоятельную творческую работу, помогающий учащимся и преподавателю оценить уровень знаний по конкретной тематике, а также содержащий необходимую справочную информацию. Мультимедийный учебник дает возможность зрительно представить, по-

нять и запомнить процессы, закономерности, которые бывает трудно объяснить словами.

Применение электронных учебников при преподавании дисциплины Гистология, цитология и эмбриология позволяет заинтересовать современного студента, улучшить восприятие и дидактические возможности учебного материала.

Перспективы работы

Совершенствование данного учебника целесообразно проводить в сторону дальнейшего улучшения адаптивности при изложении материала, повышения уровня интерактивности и достижения наиболее полной самостоятельности. Совершенствование данных технологий позволит выйти на качественно новый уровень разработки электронных методических материалов.

Список литературы

1. Каратун С.М., Мосягина Н.А. Проблемы создания информационно-обучающей среды. *Educational Technology and Society* 2004; 7 (4): 259–264.
2. Осадчий Г.В., Петров А.В. Опыт разработки и практического применения обучающих систем. *Образование и виртуальность: Сб. науч. трудов. Харьков — Ялта, 2006: 115–122.*
3. Павлов А.В. Образовательные ресурсы Internet по гистологии, цитологии и эмбриологии. *Морфология* 1999; 115, 1: 72–74.
4. Данилов Р.К., Клишов А.А., Баровая Т.Г. Гистология человека в мультимедиа. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 362 с.
5. Луцик О., Чайковський Ю., Согомонян А., Наконечна О. Цитологія, ембріологія, гістологія, мікроанатомія людини в ілюстраціях. К.: Книга плюс, 2003. 456 с.

ПІДВИЩЕННЯ ІНТЕРАКТИВНОСТІ ЕЛЕКТРОННИХ НАВЧАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ЗА КУРСОМ ГІСТОЛОГІЯ, ЦИТОЛОГІЯ І ЕМБРІОЛОГІЯ

С.Ю. Масловський, О.Г. Аврунін, Т.В. Носова, О.С. Масловський, В.В. Семенець, І.І. Шеститко

Проведено аналіз електронних методичних матеріалів та засобів їхньої розробки. Обґрунтовано концепцію підвищення ефективності навчального процесу із застосуванням інтерактивних засобів навчання. Розглянуто питання, що пов'язані з розробкою сучасних інтерактивних електронних підручників та віртуальних лабораторних робіт. Наведено класифікацію компонентів комп'ютерного навчання та їхнього взаємозв'язку.

Ключові слова: навчальні програми, електронні тестові завдання, електронний підручник, гіпертекстова структура, інтерактивне комп'ютерне тестування.

INCREASE OF INTERACTIVITY FOR ELECTRONICALLY METHODOLOGICAL MATERIALS OF GISTOLOGY, CYTOLOGY AND EMBRYOLOGY COURSE

S. Maslovskiy, O. Avrunin, T. Nosova, A. Maslovskiy, V. Semenets, I. Shestitko

Analysis of modern electronically methodical materials was performed. The conception for increase effective of computer learning was validated. Problems of development modern computer interactive textbook were described. Classification of the components of computer learning tools and their communications were analyzed and described. Advantages and shortcoming of the existing methods were revealed.

Key word: electronically methodical materials, electronically tasks, interactive text-book, hypertexts structure, computer learning tools, existing methods.

Авторам журнала

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 6 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на диске или дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Перспективность дальнейших исследований

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.