

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-001.17-008.9-092.9:546.172.6

Т.В. Звягинцева, А.В. Кривошапка, Е.В. Желнин

Харьковский национальный медицинский университет

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖОГА

Показано, что течение экспериментального термического ожога у крыс характеризуется длительным повышением метаболитов оксида азота в очаге и периферической крови с одновременным резким снижением количества SH-групп. Под влиянием ранозаживляющих лекарственных средств с разным механизмом действия происходит восстановление концентрации метаболитов оксида азота как в очаге, так и в периферической крови, SH-групп в очаге. Изучаемые лекарственные средства оказывают протекторное действие на SH-группы крови.

Ключевые слова: оксид азота, SH-группы, термический ожог.

Известно, что ожог сопровождается активацией образования свободных радикалов кислорода и оксида азота (NO), с которыми связывают формирование вторичного иммунодефицитного состояния [1]. Вместе с тем роль NO в механизме развития ожоговой травмы не вполне ясна. Оксид азота рассматривают как важный фактор иммунологической реактивности, точнее неспецифического иммунитета, необходимый для осуществления регуляторных цитопротекторных процессов на уровне органелл клетки и всего организма [2] и участвующий в антимикробной защите [3]. Недостаточная продукция NO сопряжена с развитием нарушений в сердечно-сосудистой и других системах организма. В то же время избыточная продукция NO активирует процессы перекисного окисления липидов, другие механизмы тканевого повреждения [4, 5].

Под влиянием NO окисляются тиолы с образованием нитрозотиолов [6–9], что сказывается на содержании SH-групп в крови [10], а следовательно, приводит к снижению их протекторной активности. Кроме того, определение SH-групп при ожогах может иметь и прогностическую ценность – известно об их использовании в

качестве прогностического критерия при лучевых повреждениях кожи [11], для диагностики и оценки активности заболеваний ЦНС [12].

Целью исследования было определение концентрации NO и SH-групп в очаге и периферической крови в динамике развития экспериментального ожога и при лечении ранозаживляющими лекарственными средствами с разными механизмами действия.

Материал и методы. Эксперименты по моделированию ожогов выполнены на 100 крысах популяции WAG массой 200–250 г. На выстриженном участке задней части бедра под барбитуровым наркозом вызвали термический ожог [13]. Животных разделили на три группы, по 30 в каждой. Первая группа – экспериментальные животные с термическим ожогом без лечения (контроль). Животным 2-й группы на область ожога наносили метилурациловую мазь, животным 3-й – мазь тиотриазолина. Наблюдения за процессами заживления ожоговых ран проводили на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки. В эти сроки исследовали содержание метаболитов NO и SH-групп в ткани и периферической крови крыс. Исследование проводили также на интактных животных.

© Т.В. Звягинцева, А.В. Кривошапка, Е.В. Желнин, 2011

Содержание суммарных метаболитов NO определяли по методу L.C.Green с соавт. в модификации В.А. Метельской и Н.Г. Гумановой [14]. Содержание SH-групп в сыворотке крови определяли по методу С.Е. Северина [15]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони [16].

Результаты и их обсуждение. Содержание метаболитов NO в сыворотке крови интактных животных составило ($32,71 \pm 2,65$) мкмоль/л (рис. 1), в коже – ($19,9 \pm 2,19$) мкмоль/л (рис. 2).

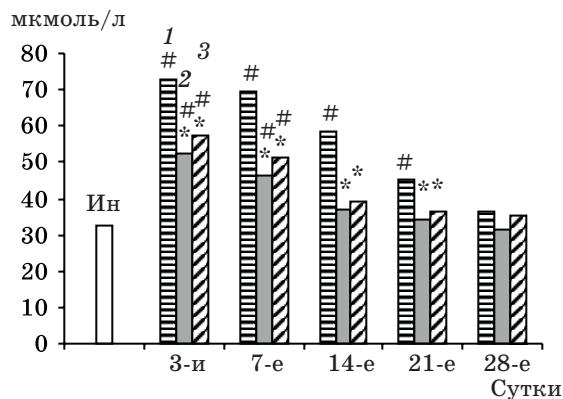


Рис. 1. Содержание метаболитов NO в сыворотке крови животных с термическим ожогом без лечения и при использовании ранозаживляющих лекарственных средств:

Ин – интактные; 1 – 1-я группа (без лечения); 2 – 2-я группа (метилурациловая мазь); 3 – 3-я группа (мазь тиотриазолина). $p < 0,05$; * – достоверность относительно контрольной группы животных; # – относительно интактной

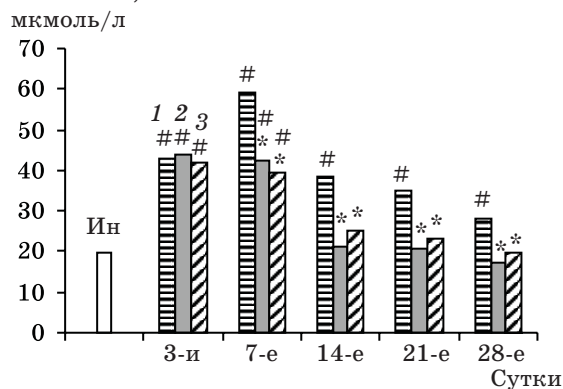


Рис. 2. Содержание метаболитов NO в коже животных с термическим ожогом без лечения и при использовании ранозаживляющих лекарственных средств. 1–3 – те же, что и на рис. 1

У животных с термическим ожогом (контроль) содержание метаболитов NO в сыворотке крови было увеличено на протяжении первых трёх недель наблюдения по сравнению с интактными животными. На

3-и сутки содержание метаболитов NO достигло максимума, превышая норму в 2,2 раза, на 7-е сутки – в 2 раза, на 14-е и 21-е сутки их содержание превышало аналогичный показатель интактных животных на 79 и 39 % соответственно. В очаге увеличение содержания метаболитов NO было ещё более выраженным и длительным на протяжении всего времени наблюдения по сравнению с интактными животными. Так, на 3-и сутки содержание метаболитов NO превышало норму в 2 раза, на 7-е сутки – в 2,9 раза, достигая максимальных значений, на 14-е сутки – в 1,9 раза, на 21-е – в 1,7 раза, на 28-е сутки – в 1,4 раза (рис. 2).

У животных 2-й группы (лечение метилурациловой мазью) содержание метаболитов NO в крови животных было повышено лишь на протяжении первой недели эксперимента, к 14-м суткам снижалось до нормы, оставаясь таковым до конца эксперимента (рис. 1). При этом на протяжении 3–21 суток содержание NO было достоверно ниже, чем в группе без лечения. В коже под действием метилурациловой мази, как и в крови, содержание NO было повышено лишь в течение первой недели наблюдения. Снижение показателей до нормы происходило на 14-е сутки, оставаясь в пределах физиологических показателей до конца наблюдения. При этом на протяжении 7–28 суток содержание NO было достоверно ниже, чем в группе без лечения.

Уровень метаболитов NO в крови животных 3-й группы, получавших лечение мазью тиотриазолина, так же как и в крови животных 2-й группы, было повышенным только в течение первой недели в сравнении с интактными животными (рис. 1). При этом в течение трёх недель наблюдения уровень NO был достоверно ниже, чем в группе без лечения: на 3-и сутки на 21 %, на 7-е – на 26 %, на 14-е – на 34 %, на 21-е – на 20 %. В очаге содержание NO под влиянием мази тиотриазолина (как и метилурациловой) было увеличено только на протяжении 1-й недели эксперимента по сравнению с его содержанием у интактных животных (рис. 2). На протяжении 7–28 суток изучаемый показатель был достоверно ниже, чем в группе без лечения.

Течение экспериментального ожога сопровождается длительным и значительным повышением содержания метаболитов NO в периферической крови и особенно в очаге (не менее 28 суток). Применение лекарственных средств, стимулирующих заживле-

ние, с разным механизмом действия приводит к быстрому (к 14-м суткам) снижению NO до нормы как в очаге, так и в крови, что сопровождается более благоприятным течением раневого процесса и выраженным уменьшением площади ожоговой раны у животных этих групп.

Содержание SH-групп в сыворотке крови интактных животных составило (5,26 ± 0,5) мкмоль/л (рис. 3), в коже – (6,63 ± 0,66) мкмоль/л (рис. 4).

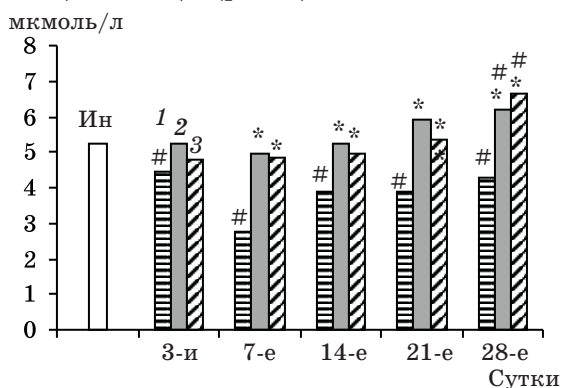


Рис. 3. Содержание SH-групп в сыворотке крови животных с термическим ожогом без лечения и при использовании ранозаживляющих лекарственных средств. 1–3 – те же, что и на рис. 1

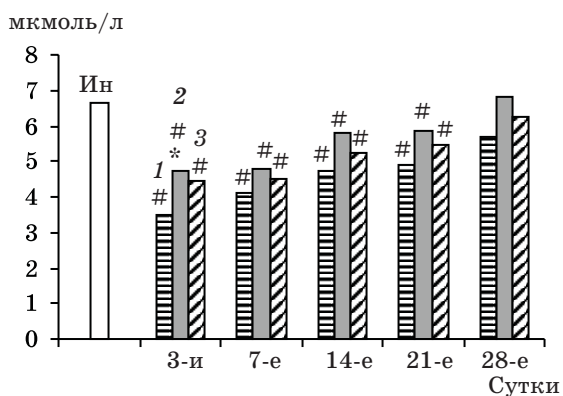


Рис. 3. Содержание SH-групп в коже животных с термическим ожогом без лечения и при использовании ранозаживляющих лекарственных средств. 1–3 – те же, что и на рис. 1

Исследование уровня SH-групп в периферической крови животных 1-й группы с естественным течением патологического процесса показало его стабильное понижение в течение всего времени исследования относительно интактной группы (рис. 3). Наименьшие показатели были зарегистрированы на 7-е сутки, когда содержание SH-групп было ниже нормы почти в два раза. Содержание SH-групп в очаге оставалось сниженным в течение первых трёх недель исследования относительно интактной группы. Так, на 3-и сутки оно было ниже нормы в 1,8 раза, на

7-е – в 1,6 раза, на 14-е – в 1,4 раза, на 21-е – в 1,3 раза.

У животных 2-й и 3-й групп под влиянием лечения содержание SH-групп в периферической крови на протяжении первых трёх недель наблюдения оставалось в пределах физиологических колебаний, а к концу эксперимента даже повысилось: во 2-й группе на 18 %, в 3-й – на 27 % относительно интактных животных (рис. 3). При этом на протяжении 7–28 суток содержание SH-групп было достоверно выше, чем в группе без лечения. Содержание SH-групп в очаге в течение 3–21 суток было достоверно ниже показателей интактной группы, лишь к 28-м суткам достигая физиологических значений (рис. 4). Так, у животных 2-й группы на 3-и сутки содержание SH-групп было ниже нормы на 29 %, на 7-е – на 28 %, на 14-е – на 13 %, на 21-е – на 12 %. У животных 3-й группы на 3-и сутки содержание SH-групп было ниже нормы на 33 %, на 7-е – на 32 %, на 14-е – на 21 %, на 21-е – на 18 %.

Таким образом, изменения SH-групп в очаге при ожоговой травме носили более тяжёлый характер, чем в крови, отражая тяжёлые метаболические нарушения в ране. Местное применение ранозаживляющих препаратов подтверждает эту закономерность. Восстановление количества SH-групп до нормы в коже очага под влиянием метилурациловой мази и мази тиотриазолина происходит только к 28-м суткам эксперимента, в то время как в крови их содержание не уменьшается. Выраженное и длительное снижение сульфгидрильных групп в ожоговой ране свидетельствует о разрушении белков, аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, РНК, ДНК [17], об изменении синтеза и свойств структурных белков [18].

Более полные и конкретные данные о процессе самостоятельного заживления ожоговой раны и под влиянием фармакотерапевтических средств дадут гистологические и иммуноморфологические исследования.

Выводы

Роль метаболитов оксида азота в механизмах развития экспериментальной ожоговой раны подтверждается длительным повышением их содержания в очаге (28-е сутки) и периферической крови (14-е сутки) с одновременным резким снижением количества SH-групп; ускоренным восстановлением концентрации метаболитов оксида азота (к 14-м суткам) как в очаге, так и в пе-

риферической крови, SH-групп в очаге (к 28-м суткам) при их протекции в крови ранаживляющими лекарственными средст-

вами с разным механизмом действия, что сопровождается позитивной динамикой заживления.

Список литературы

1. Гула Н. М. Протизапальний вплив N-стеароїлетаноламіну на експериментальну опікову травму в щурів / Н. М. Гула, А. А. Чумак, А. Г. Бердишев [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 107–116.
2. Каминская Л. Ю. Влияние донатора NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс / Л. Ю. Каминская, А. А. Жлоба, Л. А. Александрова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 5–9.
3. Сомова Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77–80.
4. Till G. O. Lipid peroxidation and acute lung injury after thermal injury to skin. Evidence of a role for hydroxyl radical / G. O. Till, J. R. Hatherill, W. W. Tourtellotte [et al.] // Am. J. Pathol. – 1985. – Vol. 119 – P. 376–84.
5. Haycock J. W. Oxidative damage to protein and alterations to antioxidant levels in human cutaneous thermal injury / J. W. Haycock, D. R. Ralston, B. Morris [et al.] // Burns. – 1997. – Vol. 23. – P. 533–40.
6. Ванин А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – № 63 (7). – С. 924–38.
7. Волин М. С. Механизмы передачи сигнала оксидант – оксид азота в сосудистой ткани / М. С. Волин, К. А. Дэвидсон, П. М. Камински [и др.] // Биохимия. – 1998. – № 63 (7). – С. 958–65.
8. Liu Z. S-Transnitrosation reactions are involved in the metabolic fate and biological actions of nitric oxide / Z. Liu, M. A. Rudd, J. E. Freedman [et al.] // Pharmacol. Experiment. Ther. – 1998. – Vol. 284 (2). – P. 526–34.
9. Mallis R. J. Oxidative modification of H-ras: S-thiolation and S-nitrosilation of reactive cysteines / R. J. Mallis, J. E. Buss, J. A. Thomas // Biochem. J. – 2001. – Vol. 355. – P. 145–53.
10. Коган А. Х. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция / А. Х. Коган, А. Н. Кудрин, Л. В. Кактурский [и др.] // Патологическая физиология. – 1992. – № 2. – С. 5–15.
11. Пат. 98010227 Україна, МПК G 01 № 33/50, G 01 № 33/68. Спосіб прогнозування перебігу променевої ушкодження шкіри в експерименті / Звягінцева Т. В. – № 29145А; заявл. 15.01.98; опубл. 16.10.00, Бюл. № 5 (П ч.).
12. Солопов В. Н. Роль серосодержащих соединений в патогенезе и лечении хронических неспецифических заболеваний легких / В. Н. Солопов, И. И. Резников, А. Г. Чучалин // Клиническая медицина. – 1988. – № 6. – С. 60–63.
13. Яковлева Л. В. Фармакологическое изучение новой ранозаживляющей мази «Пролидоксид» / Л. В. Яковлева, С. С. Кальф-Калиф, О. В. Ткачева // Провизор. – 1999. – № 1. – С. 44–45.
14. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
15. Определение числа сульфгидрильных групп с реактивом Эллмана. Практикум по биохимии / под ред. С. Е. Северина, Т. А. Соловьевой. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – С. 160–161.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
17. Кислородозависимые процессы в облученном организме / В. А. Барабой, П. В. Белошицкий, А. Н. Красюк [и др.] // Физиологический журнал. – 1994. – Т. 40, № 3–4. – С. 116–128.
18. Африканова Л. А. Острая лучевая травма кожи / Л. А. Африканова. – М.: Медицина, 1979. – 190 с.

Т.В. Звягінцева, О.В. Кривошапка, Є.В. Желнін

РОЛЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПІКУ

Показано, що перебіг експериментального термічного опіку у щурів характеризувався тривалим підвищенням метаболітів оксиду азоту у вогнищі і периферичній крові з одночасним різким зниженням кількості SH-груп. Під впливом ранозагоювальних лікарських засобів з різним механізмом дії відбувалося відновлення концентрації метаболітів оксиду азоту як у вогнищі, так і в периферичній крові, SH-груп у вогнищі. Досліджувані лікарські засоби чинили протекторну дію на SH-групи крові.

Ключові слова: оксид азоту, SH-групи, термічний опік.

T.V. Zvyagintseva, A.V. Kryvoshapka, E.V. Zhelnin

ROLE OF NITRIC OXIDE METABOLITES IN THE MECHANISMS OF EXPERIMENTAL BURN

It is shown that experimental thermal burns in rats were characterized by prolonged increase of nitric oxide metabolites in the wound and peripheral blood with a simultaneous sharp decline in the SH-groups number. Under the influence of wound healing drugs with different mechanisms of action the studied parameters were restored: the concentration of metabolites in the wound, and peripheral blood, SH-groups in the wound. Studied drugs have provided a protective action on blood SH-groups.

Key words: nitric oxide, SH-groups, thermal burn.

Поступила 22.12.10

УДК 616-076.5

*Г.А. Ковалёв**Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

Изучены возможности и перспективы применения цитологической диагностики в экспериментальной медицине. Показано, что цитологический метод является надёжным, достаточно простым и экономически привлекательным методом морфологического анализа и может быть использован в качестве современного метода диагностики в экспериментальных медицинских исследованиях.

Ключевые слова: *клеточный материал, цитологический метод, морфологический анализ.*

Одним из реальных путей улучшения состояния здоровья населения является усовершенствование существующих и разработка новых терапевтических подходов и методов лечения, что, в свою очередь, предполагает выполнение широкого массива исследований *in vivo*. В связи с этим особую роль приобретает экспериментальная медицина.

Существенным фактором при планировании и проведении экспериментальных работ является их стоимость, особенно в условиях непростой экономической ситуации в Украине. В связи с этим перед экспериментатором встаёт проблема подбора надёжных и недорогих методов диагностики, которые не предполагают умерщвления лабораторных животных.

Цитологическое исследование является признанным полноценным методом морфологического анализа, основанным на изучении и оценке клеточного материала, полученного из патологического очага различными способами [1–3]. Поскольку проведение цитологических исследований не требует специальных условий, дорогостоящих реактивов и оборудования, внедрение цитологического метода не предполагает больших материальных затрат [4, 5]. Однако, несмотря на повсеместное внедрение цитодиагностики в клиническую практику, её применение в экспериментальной медицине нельзя назвать широким, в чём нетрудно убедиться, просмотрев экспериментальные работы, опубликованные в научных журналах.

Целью данной работы было оценить возможности и перспективы применения цитологического метода диагностики в экспериментальных медицинских исследованиях.

Материал и методы. Проводился анализ литературных источников научных библиотек, медицинских баз данных сети Internet (PubMed, ScienceDirect).

Результаты и их обсуждение. В Украине клиническая цитология является разделом клинической лабораторной диагностики, по-видимому, в силу того, что традиционно исследование клеточного состава входит в комплекс клинических лабораторных анализов (кровь, костный мозг, экссудаты, отделяемое различных органов и др.). Для того чтобы овладеть специальностью «клиническая лабораторная диагностика», не обязательно быть врачом, достаточно иметь биологическое образование, а программы обучения специалистов с базовым высшим медицинским или биологическим образованием, по большому счёту, мало чем различаются [6]. На сегодняшний день любое научное подразделение медико-биологического профиля имеет возможность заполучить специалистов по клинической лабораторной диагностике, в частности по цитологической диагностике.

Выполнение цитологических исследований начинают с обработки полученного биоматериала, приготовления препаратов и их окраски, после чего проводят микроскопию, дают трактовку цитологической картины и формулируют диагностическое за-

© Г.А. Ковалёв, 2011

ключение. Каждый из указанных этапов важен и требует пристального внимания, поскольку от этого зависит точность и информативность всего исследования. Так, при неправильном взятии материала элементы из патологического очага могут отсутствовать, при небрежном приготовлении препаратов – не попасть на стекло или распределиться слишком густо; сохранность клеточных элементов напрямую зависит от условий хранения и транспортировки биоматериала, а также времени, прошедшего с момента забора до фиксации и окраски препаратов. На этапе просмотра препарата клетки могут быть «пропущены» или неправильно интерпретированы, особенно при дефектах фиксации и окраски.

Область применения цитологического метода диагностики лимитирована возможностями забора биоматериала для исследования. Способы получения биоматериала хорошо известны [2–5], условно их можно разделить на эксфолиативный, пункционный и мазков-отпечатков (таблица).

отпечатков («щипковые» биопсии), даже из труднодоступных участков.

По цели, методической основе, объекту исследования, методам окраски ядра, цитоплазмы и других структурных элементов клетки цитологическое исследование сходно с гистологическим. Однако для цитологического исследования, в отличие от гистологического, требуется значительно меньшее количество биоматериала, из которого можно достаточно быстро приготовить цитологический препарат, как правило, без длительной предварительной обработки и без специальной аппаратуры. Таким образом, морфологическое заключение может быть получено значительно раньше, что порой имеет решающее значение для оценки динамики процессов сано- и патогенеза, следовательно, вносит существенный вклад в прогнозирование результатов экспериментальных исследований и позволяет избежать лишних материальных затрат. Например, можно выяснить целесообразность увеличения сроков наблюдения за ла-

Способы получения и характер материала для цитологического исследования

Способ получения материала	Вид материала	Особенности взятия материала и приготовления препаратов
Эксфолиативный	Отделяемое (из органов, свищей) Серозные жидкости, промывные воды, содержимое кист Отпечатки со слизистых и кожных покровов	На стекло наносится капля или делаются отпечатки с места выделения Полученный после пункции материал сразу же распределяется на стекле. Если получено значительное количество жидкости, то мазки готовят из осадка, полученного после центрифугирования Отпечатки можно делать непосредственно на стекло, можно готовить мазки из соскобов шпателем, с тампонов, щёточек и пр.
Пункционный	Пунктаты	Игла и шприц должны быть сухими, не следует проводить инфильтрационную анестезию. Для пункции сильно васкуляризированных образований необходимо использовать иглу с мандреном
Способ мазков-отпечатков	Мазки-отпечатки с биопсийного или операционного материала	Для приготовления мазка соскоб распределяют тонким слоем на стекле. Отпечатки наносят прикосновением к стеклу поверхности среза. При работе с сильно васкуляризированными тканями необходимо предварительно снять кровь на фильтровальную бумагу

Выбор способа взятия материала определяется характером патологического процесса, его локализацией, возможностью проведения инструментальных исследований. В этой связи существенную помощь оказывает современная эндоскопическая техника, которая позволяет получить промывные воды с достаточным для цитологических исследований клеточным составом, прицельно взять биоматериал для мазков и мазков-

бораторными животными при разработке у них экспериментальных моделей заболеваний человека, продолжения лечения или изменения дозировки и кратности введения того или иного препарата.

Микроскопия качественно приготовленного цитологического препарата даёт возможность получить значительное количество информации: фон препарата, количество и взаимоотношение клеток, их раз-

мер, форма, границы; состояние цитоплазмы даёт информацию об особенностях окрашивания различных участков, наличии включений и их характере; количестве, размерах и форме ядер и ядрышек, состоянии кариолеммы и ядерного хроматина. Оценивая микроскопические признаки, характерные для общепатологических процессов, можно изучать реакцию тканей на те или иные экспериментальные воздействия, например, исследовать особенности протекания фаз воспаления или регенерации в различных модельных системах. Помимо традиционного подсчёта количества тех или иных морфологических объектов в препарате (с дальнейшим вычислением соответствующих индексов), при цитологических исследованиях можно в полной мере применять методы морфометрического анализа с последующей статистической обработкой. Таким образом, цитологический метод позволяет проводить как качественный, так и количественный морфологический анализ. Критерием достоверности результатов цитологических исследований является их сопоставление с результатами плановых гистологических исследований. Такие параллельные исследования крайне важны и обогащают как один, так и другой метод [7, 8].

Тем не менее цитологический метод диагностики, как и любой другой, имеет свои ограничения. Они обусловлены прежде всего влиянием субъективного фактора. С этой проблемой можно справиться путём стандартизации всех этапов – от получения, доставки и подготовки биоматериала до формулировки заключения. На практике такая стандартизация достигается неукоснительным соблюдением соответствующих протоколов, которые должны быть разработаны, исходя из специфики экспериментальной модели и условий эксперимента, и утверждены на этапе планирования исследования. Описание цитологической картины должно проводиться по единой схеме – обзорный осмотр на малом и лишь затем на большом увеличении (иммерсия). Важную

роль в стандартизации этапов цитологических исследований играет внедрение оборудования, где процесс приготовления цитологического препарата полностью автоматизирован. На протяжении последних десятилетий активно разрабатывались технологии, позволяющие не только полностью автоматизировать процесс приготовления препарата, но и выполнять его первичный «машинный» скрининг, в результате которого автоматически отмечаются участки препарата, «заслуживающие внимания» цитолога (например, ThinPrep Imaging System). Использование подобных систем освобождает сотрудников от рутинной работы, значительно сокращает время, необходимое для выполнения цитологических исследований, а главное – повышает информативность и надёжность цитодиагностики [9]. Безусловно, внедрение такого оборудования увеличивает стоимость цитологических исследований, однако в ситуации, когда планируется большое количество исследований, особенно в сжатые сроки, его применение может быть экономически выгодным. Интерпретировать цитологическую картину необходимо с учётом данных других методов исследования. Трудности с интерпретацией данных микроскопии могут быть разрешены в ходе консультаций с коллегами, в эпоху Internet и телемедицинских технологий существует реальная возможность получить заключение ведущих специалистов в интересующей области, не покидая своей лаборатории [10].

Исходя из сказанного, можно заключить, что при должной организации всех этапов исследования цитологическая диагностика является надёжным, достаточно простым и экономически привлекательным методом, который позволяет осуществлять морфологический контроль за процессами сано- и патогенеза в модельной системе в динамике. Цитологический метод можно рассматривать как современный перспективный метод диагностики в экспериментальных медицинских исследованиях.

Список литературы

1. Ali S. Z. Fine needle aspiration cytology: a volume in foundations in diagnostic pathology / S. Z. Ali, M. K. Sidawy. – Churchill Livingstone, 2007. – 376 p.
2. Koss L. G. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases / L. G. Koss, M. R. Melamed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1856 p.
3. Морозова В. Т. Лимфатические узлы. Цитологическая диагностика / В. Т. Морозова, С. А. Луговская. – М. : Триада, 2008. – 78 с.
4. Клиническая лабораторная аналитика: в 3 т. Т. 2: Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / [под ред. В. В. Меньшикова]. – М. : Лабинформ-РАМЛД, 1999. – 352 с.

5. *Bibbo M.* Comprehensive cytopathology / M. Bibbo, D. Wilbur. – Elsevier Saunders, 2008. – 1120 p.
6. *Береговая Е. Г.* Состояние и проблемы образования в области клинической лабораторной диагностики / Е. Г. Береговая, Е. И. Передерий // Лаб. диагностика. – 2009. – Т. 4, № 50. – С. 54–58.
7. *Bardawil R. G.* Colonic cytology. A retrospective study with histopathologic correlation / R. G. Bardawil, F. G. D'Ambrosio, S. I. Hajdu // Acta Cytol. – 1990. – Vol. 34, № 5. – P. 620–626.
8. The role of liquid-based cytology in the investigation of colorectal lesions: a cytohistopathological correlation and evaluation of diagnostic accuracy / K. Kontzoglou, K. Moulakakis, D. Alexiou [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2007. – № 392. – P. 189–195.
9. Comparison of ThinPrep and conventional preparations on fine needle aspiration cytology material / P. Dey, U. Luthra, J. George [et al.] // Acta Cytol. – 2000. – Vol. 44, № 1. – P. 46 – 50.
10. *Шабалова И. П.* Информационные технологии в клинической цитологии / И. П. Шабалова, Т. В. Джангирова, К. Т. Касоян // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 7. – С. 39–47.

Г.О. Ковальов

ЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МЕДИЦИНІ

Вивчено можливості і перспективи застосування цитологічної діагностики в експериментальній медицині. Показано, що цитологічний метод є надійним, достатньо простим і економічно привабливим методом морфологічного аналізу і може бути використаний як сучасний метод діагностики в експериментальних медичних дослідженнях.

Ключові слова: клітинний матеріал, цитологічний метод, морфологічний аналіз.

G.A. Koval'ov

CYTOLOGIC DIAGNOSTICS IN EXPERIMENTAL MEDICINE

Possibilities and prospects of application of cytodiagnosis in experimental medicine were studied. It is shown, that a cytologic method is reliable, enough simple and economic attractive method of morphological analysis. It can be used as a modern method of diagnostics in experimental medical researches.

Key words: cellular material, cytologic method, morphological analysis.

Поступила 24.11.10

УДК 616.12-009.72:57.086.83

А.Г. Попандопуло, И.Г. Постолук, А.М. Салахова

*ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
НАМН Украины», г. Донецк*

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОНОКРОТАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Рассмотрено влияние мезенхимальных стволовых клеток на уровни давления в системе большого и малого кругов кровообращения, а также на процессы ремоделирования, протекающие в сердце и лёгких при монокроталин-индуцированной лёгочной гипертензии в эксперименте. Показано положительное действие клеточной терапии при лечении заболеваний, сопровождающихся повышением давления в лёгочной артерии.

Ключевые слова: монокроталин, лёгочная гипертензия, стволовые клетки, лечение.

Проблема лёгочной гипертензии (ЛГ) до сегодняшнего дня остаётся нерешённой во всём мире. Основным патофизиологическим механизмом развития ЛГ при заболеваниях различной этиологии считается дисфункция эндотелия [1, 2]. Дисбаланс биологически активных субстанций запускает каскад реакций, приводящих в том числе к преобладанию вазоконстрикторов над вазодилататорами, а с прогрессированием заболевания вазоспазм закрепляется необратимыми изменениями со стороны сосудов лёгких [3].

Наиболее перспективными препаратами для лечения ЛГ считаются синтетический простагландин и его аналоги (эпопростенол, илопрост), антагонисты рецепторов эндотелина-1 (бозентан) и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил) [3–7]. Однако их эффективность не всегда достаточна. Имеются ограничения, связанные с методикой применения, а также ограничения в их использовании с финансовой точки зрения. При некоторых формах ЛГ, например, развившейся на фоне врождённого порока сердца и находящейся в терминальной стадии своего развития, единственным спасительным методом лечения может стать трансплантация комплекса «сердце-лёгкие» [8], применение которого по многим причинам также ограничено. Выполнение же коррекции дефекта на фоне необратимых изменений сосудов лёгких связано с крайне высокой ве-

роятностью развития острой декомпенсации в раннем послеоперационном периоде.

В последние годы в мире большое внимание уделяется возможности применения стволовых клеток в лечении различных заболеваний и патологических состояний, в том числе при ЛГ [9].

В связи с этим целью данного исследования было на модели монокроталин-индуцированной ЛГ у крыс проанализировать изменение уровня давления в системах малого и большого кругов кровообращения под воздействием клеточной терапии.

Материал и методы. Экспериментальная модель ЛГ была получена у самцов крыс породы Вистар с использованием монокроталина. Сорока крысам основной группы внутривенно ввели 60 мг/кг пирролизидинового алкалоида монокроталина, 20 крысам контрольной группы – инъекции 0,9% -ного физиологического раствора в сопоставимом объёме. В результате метаболизма в печени под действием цитохрома P₄₅₀ монокроталин преобразуется в дегидромонокроталин, оказывающий повреждающее действие на эндотелиоциты сосудов лёгких [10]. До конца не известны механизмы действия активного метаболита монокроталина. Некоторые учёные предполагают наличие у него сродства к клеткам лёгочного эндотелия, другие считают, что его повреждающий эффект связан с коротким периодом полувыведения (1–2 с) и способностью

© А.Г. Попандопуло, И.Г. Постолук, А.М. Салахова, 2011

оказать повреждающий эффект на близрасположенные клетки. При этом эндотелиальное повреждение ведёт не к острой клеточной гибели, а скорее к функциональной альтерации [11]. Несомненна роль воспаления в прогрессировании монокроталин-индуцированной болезни лёгких – отмечаются периваскулярное воспаление и активация тромбоцитарного звена гемостаза [11].

Давление в лёгочной артерии измеряли прямым катетерным методом. Крыс анестезировали фенobarбиталом в дозе 60 мг/кг и переводили на искусственную вентиляцию лёгких с частотой 60–70 дыхательных движений в минуту комнатным воздухом в объёме 0,83 мл/100 г массы тела животного. При открытой грудной клетке измеряли систолическое давление в левом и правом желудочках сердца.

Для подтверждения развития ЛГ через один месяц после описанных манипуляций и после проведения сравнительного анализа величин давления в правом и левом желудочках сердца из эксперимента было выведено 20 крыс основной группы и все крысы контрольной группы. Морфометрические показатели сердца и лёгких оценивали методом отдельного взвешивания в обеих группах. Двадцать крыс основной группы, продолживших участие в эксперименте, получили внутривенные инъекции суспензии мезенхимальных стволовых клеток в дозе 1 млн/кг массы тела, ещё через месяц их вывели из эксперимента и провели измерения. Мезенхимальные стволовые клетки выделяли из костного мозга самцов крыс породы Вистар при культивировании в питательной среде DMEM/F12, 20 % ЭТС.

Функциональную нагрузку лёгких и отдельных частей сердца оценивали по методу Мюллера–Ильиной в модификации

А.М. Лифшица. Отказ от прежних критериев гипертрофии – общего веса сердца и толщины стенок желудочков объяснили следующим. Общая масса сердца пропорционально зависит от массы тела животного. Также архитектура миокарда в правом и левом желудочках существенно различается, так что толщина их стенок не может служить надёжным показателем гипертрофии. Толщина стенок желудочков изменяется при дилатации сердечных полостей и в связи с трупным окоченением. Проверочные работы показали, что между толщиной стенок желудочков и их мышечной массой корреляция является слабой [12].

Результаты и их обсуждение. Введение крысам контрольной группы монокроталина привело к развитию у них ЛГ, что подтверждалось достоверным снижением системного систолического давления (P_c) с $(116,5 \pm 2,5)$ до $(102,5 \pm 2,0)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В то же время уровень лёгочного систолического давления (P_d) повышался с $(31,6 \pm 1,0)$ до $(51,5 \pm 1,0)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). При этом соотношение P_d/P_c в контрольной группе составило 0,27, в основной – 0,50.

Интересен тот факт, что через месяц после введения животным с подтверждённой ЛГ мезенхимальных стволовых клеток P_d снижалось до $(40,05 \pm 1,5)$ мм рт. ст., а P_c составляло $(110,5 \pm 2,0)$ мм рт. ст., P_d/P_c – 0,36 ($p < 0,05$), что можно расценивать как положительное влияние клеточной терапии на течение монокроталин-индуцированной ЛГ.

Общеизвестным является тот факт, что при воздействии избыточного давления на сердечную мышцу последняя гипертрофируется. Масса правого желудочка и правого предсердия возрастает под влиянием повышенного давления в системе малого круга кровообращения (таблица).

Масса лёгких и сердца экспериментальных животных ($n=20$), ($M \pm m$)

Взвешиваемый объект	Контрольная группа	Основная группа	
		до лечения	через 1 мес после клеточной терапии
Правый желудочек	$0,256 \pm 0,010$	$0,398 \pm 0,038^*$	$0,292 \pm 0,016^\#$
Левый желудочек	$0,572 \pm 0,032$	$0,466 \pm 0,021^*$	$0,520 \pm 0,026$
Правое предсердие	$0,028 \pm 0,006$	$0,059 \pm 0,013^*$	$0,048 \pm 0,010$
Левое предсердие	$0,020 \pm 0,003$	$0,031 \pm 0,005$	$0,028 \pm 0,006$
Лёгкие	$2,700 \pm 0,060$	$3,410 \pm 0,150^*$	$3,020 \pm 0,101^\#$
M_c/M_t	$1,320 \pm 0,060$	$2,410 \pm 0,320^*$	$1,970 \pm 0,190$

Примечания: 1. $p < 0,05$; * достоверно по сравнению с контрольной группой; # по сравнению с основной группой до лечения.

2. M_c – масса сердца; M_t – масса тела.

Как видим, в группе животных с монокроталин-индуцированной ЛГ до проведения терапии масса правого желудочка составила $(0,398 \pm 0,038)$ г против $(0,256 \pm 0,010)$ г в контрольной группе ($p < 0,05$); масса правого предсердия – соответственно $(0,059 \pm 0,013)$ и $(0,028 \pm 0,006)$ г ($p < 0,05$). Различия также обнаружены и в массе левого желудочка: $(0,466 \pm 0,021)$ и $(0,572 \pm 0,032)$ г соответственно в основной и контрольной группах ($p < 0,05$). Достоверных отличий не было в массе левого предсердия – $(0,031 \pm 0,005)$ и $(0,020 \pm 0,003)$ г в соответствующих группах экспериментальных животных ($p > 0,05$). В то же время достоверно возросли по сравнению с контрольной группой индекс массы сердца и масса лёгких при развитии монокроталин-индуцированной ЛГ – в 1,8 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$).

Что касается влияния мезенхимальных стволовых клеток на процессы ремоделирования, то через месяц после применения клеточной терапии у животных с ЛГ отме-

чена тенденция к уменьшению массы правого предсердия до $(0,048 \pm 0,010)$ г, снижение индекса массы сердца до $1,97 \pm 0,19$, а также возрастание массы левого желудочка до $(0,520 \pm 0,026)$ г. Однако при этом различия данных показателей в сравнении с группой с монокроталин-индуцированной ЛГ до проведения клеточной терапии оказались недостоверными ($p > 0,05$). Вероятно, это связано с недостаточным сроком, прошедшим со дня использования стволовых клеток. В то же время уже через один месяц отмечено достоверное снижение массы правого желудочка и лёгких до $(0,292 \pm 0,016)$ и $(3,02 \pm 0,11)$ г соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, показано положительное влияние клеточной терапии на динамику течения лёгочной гипертензии в эксперименте. Метод клеточной терапии можно считать перспективным, однако требуется дальнейшее изучение роли и механизмов действия мезенхимальных стволовых клеток в лечении заболеваний, сопровождающихся повышением давления в лёгочной артерии.

Список литературы

1. Naeije R. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension / R. Naeije, P. Dorfmoller // ER monograph 27. Pulmonary vascular pathology: a clinical update. – 2004. – Vol. 9. – P. 121–204.
2. Сиренко Ю. Н. Лёгочная гипертензия / Ю. Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2/3.
3. Diagnosis and management of pulmonary artery hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guideline / L. R. Rubin, D. C. McCrory, V. V. McLaughlin [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126, № 1. – P. 1S–92S.
4. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue / M. M. Hoeper, M. Schwarze, S. Ehlerding [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, № 25. – P. 1866–1870.
5. Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost / S. Machherndl, M. Kneussl, R. Baumgartner [et al.] // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 8–13.
6. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized / R. N. Channick, G. Simonneau, O. Sitbon [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358, № 9288. – P. 367–374.
7. Abrams D. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension / D. Abrams, I. Schulze-Neick, A. G. Magee // Heart. – 2000. – Vol. 84, № 2. – P. 84–86.
8. Pediatric lung transplantation for pulmonary hypertension and congenital heart disease / T. L. Spray, G. B. Mallory, C. E. Canter [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1992. – Vol. 54, № 2. – P. 216–223.
9. Transplantation of endothelial progenitor cells into the lung to alleviate pulmonary hypertension in dogs / M. Takahashi, T. Nakamura, T. Toba [et al.] // Tissue Eng. – 2004. – Vol. 10, № 5–6. – P. 771–779.
10. Roth R. A. Lung vascular injury from monocrotaline pyrrole, a putative hepatic metabolite / R. A. Roth, J. F. Reindel // Adv. Exp. Biol. – 1991. – Vol. 283. – P. 477–487.
11. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity / D. W. Wilson, H. J. Segall, L. C. Pan [et al.] // Critical Reviews in Toxicology. – 1992. – Vol. 22, № 5–6. – P. 307–325.
12. Автандилов Г. Г. Морфометрия в патологии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1973. – 248 с.

А.Г. Попандопуло, І.Г. Постоліук, Г.М. Салахова

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МОНОКРОТАЛІН-ІНДУКОВАНОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Розглянуто вплив мезенхімальних стовбурових клітин на рівні тиску в системі великого та малого кіл кровообігу, а також на процеси ремоделювання, які мають місце в серці і легенях при монокроталін-індукованій легеневої гіпертензії в експерименті. Показана позитивна дія клітинної терапії при лікуванні захворювань, що супроводжуються підвищенням тиску в легеневої артерії.

Ключові слова: монокроталін, легенева гіпертензія, стовбурові клітини, лікування.

A.G. Popandopulo, I.G. Postoliuk, A.M. Salakhova

PATHOPHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE POSSIBILITY OF USING MESENCHYMAL STEM CELLS TO TREAT MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION

The article examines the influence of mesenchymal stem cells on the pressure levels in the pulmonary and systemic circulation, as well as the remodelling processes occurring in the heart and lungs during monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the experiment. It is shown that cell therapy reduces pulmonary artery pressure in cases involving pulmonary hypertension.

Key words: monocrotaline, pulmonary hypertension, stem cells, treatment.

Поступила 14.12.10

УДК 616.858-089.843-031:611.814.7-032:611.018.46

В.А. Пятикоп

Харьковский национальный медицинский университет

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ КРИОТАЛАМОТОМИЯ И ВВЕДЕНИЕ НЕЙРОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ АУТОКЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ

Большинство наблюдаемых нами больных паркинсонизмом находятся в стадии развития заболевания, при которой возможно достижение их социально-трудовой адаптации с применением современных нейрохирургических методов лечения. Эффективность стереотаксической криодеструкции VLTh и Sth в лечении больных паркинсонизмом с течением времени снижается. Применение нейроиндуцированных стромальных аутоклеток приводит к постепенному нарастанию положительного эффекта у этих больных в виде нормализации мышечного тонуса и регресса тремора.

Ключевые слова: криодеструкция, нейротрансплантация, индукция, дофамин.

По мнению большинства исследователей, изучающих проблемы патогенеза и лечения больных паркинсонизмом, полного излечения достичь невозможно [1]. По нашему мнению, облегчение для этих больных можно обеспечить созданием соответствующих внешних и внутренних условий, которые могли бы максимально способствовать их социальной и профессиональной адаптации. Внешние факторы – это особенности условий быта и работы, которые должны соответствовать реальным возможностям больного. В большой мере это зависит от поведения окружающих близких и коллег. К внутренним факторам мы прежде всего относим способы коррекции дисфункции дофаминергических структур в организме больного. Как указывают авторы [1–3], консервативная терапия больных паркинсонизмом в основном направлена на поиск и применение средств, замедляющих течение заболевания. К таким средствам они относят препараты леводопы (заместительная терапия), препараты, влияющие на метаболизм леводопы, антихолинергические препараты и агонисты дофаминовых рецепторов. Однако на фоне постоянного повышения дозы дофасодержащих средств у больных возникают осложнения в виде дискинезий и двигательных флуктуаций; длительный приём антихолинергических средств может вызвать ряд побочных эффектов в виде су-

хости во рту, развития глаукомы, нарушения памяти, спутанности сознания; повышение дозы агонистов дофаминовых рецепторов может привести к развитию гипотензии, тошноты, галлюцинаций, эритромелалгии [2].

В связи с возможностью развития указанных осложнений и побочных эффектов, а также в связи с постепенным снижением эффективности от медикаментозной терапии были предложены нейрохирургические методы лечения паркинсонизма, которые также имеют разностороннюю направленность. Одни операции носят деструктивный характер, что приводит к прерыванию патологически функционирующих паллидо-таламических и таламокортикальных связей при паркинсонизме, нормализации мышечного тонуса и регрессу тремора [3]. Другие оперативные вмешательства преследуют цель стимуляции определённых внутримозговых структур [4]. Имеются сторонники комбинации этих методов [5, 6]. Однако все методы носят симптоматический характер, и сроки их эффективности исчисляются несколькими годами.

В последнее десятилетие в литературе появился ряд сообщений об эффективном применении клеточной терапии у больных паркинсонизмом [7], касающихся в основном двух видов клеток – эмбриональных нервных и стволовых. Одним из источников

© В.А. Пятикоп, 2011

получения стволовых клеток является строма костного мозга больного паркинсонизмом [8, 9]. В основе метода нейротрансплантации лежит патогенетический механизм лечения больных паркинсонизмом, направленный на восстановление функции дофаминпродуцирующих структур. Однако вопросы выбора оптимального вида клеточной терапии, способа получения и дифференцировки клеток, количества клеток и способа их введения в настоящее время остаются нерешёнными.

Цель данной работы – сравнительное изучение эффективности криодеструкции подкорковых узлов и введения аутоклеток стромы костного мозга (КСКМ), индуцированных в нейробласты, у больных паркинсонизмом.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 62 больных паркинсонизмом (41 мужчина и 21 женщина). Средний возраст больных – (58,5±15,5) лет, продолжительность заболевания – (7,6±3,4) года. Для установления клинического диагноза использовали шкалы Хена и Яра в модификации Lindvall et al. (1989).

Степень тяжести паркинсонизма в баллах по шкале Хена и Яра:

0 – симптомы отсутствуют;

1,0 – односторонние проявления синдрома;

1,5 – односторонние проявления в сочетании с вовлечением аксиальной мускулатуры;

2,0 – двусторонние проявления без постуральной неустойчивости;

2,5 – двусторонние проявления, постуральная неустойчивость, которую больной способен преодолевать;

3,0 – то же, но эпизодически нуждается в посторонней помощи;

4,0 – тяжёлое ограничение подвижности, но в «хорошие» дни (или часы) может стоять или ходить без поддержки;

5,0 – прикован к постели.

Для полноты достоверности клинического диагноза учитывали темп прогрессирования паркинсонизма. По В.Н. Штоку, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левину (2002) выделяют следующие варианты темпа прогрессирования заболевания:

- быстрый, при котором смена стадий происходит в течение двух или менее лет;

- умеренный, при котором смена стадий происходит в течение трёх – пяти лет;

- медленный, со сменой стадий в течение более пяти лет.

С учётом приведённых шкал и согласно критериям А. Hughes(1992) диагностика паркинсонизма возможна:

- при появлении и наличии в течение года двух из трёх основных симптомов;

- при одностороннем дебюте этих симптомов (или существенной их асимметрии в начале болезни);

- при наличии существенной реакции на терапию препаратами леводопы.

Все наблюдаемые больные были разделены на две группы: 1-я (43 чел.) – которым проводили стереотаксическую криодеструкцию вентролатеральной группы ядер таламуса (VLTh) и субталамической области (Sth) (43); 2-я (19 чел.) – которым стереотаксически вводили КСКМ, индуцированные в нейробласты, в субталамическую область супранигрально.

Данные о распределении больных по степени тяжести заболевания приведены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных по степени тяжести паркинсонизма согласно шкале Хена и Яра

Степень тяжести, баллов	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=19)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
2,5	23	53,4	12	63,2
3	8	20,0	5	26,3
4	12	26,6	2	10,5

Данные о распределении больных в зависимости от темпа прогрессирования заболевания приведены в табл. 2.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от темпа прогрессирования паркинсонизма по В.Н. Штоку

Темп прогрессирования	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=19)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Быстрый	6	14,5	5	26,3
Умеренный	28	66,9	11	58,8
Медленный	8	18,6	3	15,1

Полученные нами ранее положительные результаты экспериментальных исследований применения КСКМ, индуцированных в нейробласты, на модели паркинсонизма позволили провести клиническое внедрение этого метода [10].

Аутологичные КСКМ получали из вздошной кости больного и культивировали по методу [10].

Всем больным паркинсонизмом суспензии КСКМ, индуцированных в нейробласты, вводили интрацеребрально в количестве $1 \cdot 10^6$ клеток в 1,0 мл физиологического раствора. На 7-е сутки после операции внутривенно вводили неиндуцированные стромальные клетки в количестве 800 тыс. – 1 млн. Одиннадцати больным спустя 3 и 6 месяцев после стереотаксической операции КСКМ, индуцированных в нейробласты, вводили эндолумбально в количестве до $2 \cdot 10^6$ в объёме 2–3 мл физиологического раствора.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более 2/3 больных обеих групп имеют степень тяжести паркинсонизма, соответствующую 2,5–3,0 баллов по шкале Хена и Яра, а при анализе темпа развития заболевания отмечается преобладание умеренного темпа (66,9 и 58,8 % больных соответственно 1-й и 2-й групп). Анализ исходных клинических данных показал, что большинство обследуемых больных паркинсонизмом находится на той стадии заболевания, когда ещё можно в какой-то степени достичь их социально-трудовой адаптации. Критерием эффективности криодеструкции подкорковых узлов и введения КСКМ, индуцированных в нейробласты, у больных являлась динамика клинических проявлений, которую оценивали по классификации Э.И. Канделя (1981):

- хороший результат – тяжесть состояния соответствует 3-й стадии, и больной принимает поддерживающую дозу противопаркинсонических средств (ППС);

- значительное улучшение – тяжесть состояния соответствует 2-й стадии, и больной принимает половину первоначальной дозы ППС;

- небольшое улучшение – тяжесть состояния соответствует 1-й стадии, но больной принимает прежнее количество ППС;

- без изменений;
- ухудшение.

Анализ результатов стереотаксической криодеструкции у больных 1-й группы показал, что первые положительные результаты появлялись непосредственно во время стереотаксической операции у 85 % из них. Это проявлялось значительным снижением тремора в конечностях, уменьшением ригидности мышц, а зачастую и полной нормализацией мышечного тонуса.

Результаты криодеструкции подкорковых узлов и введения нейроиндуцированных стромальных клеток у больных паркинсонизмом в различные сроки после оперативного лечения приведены в табл. 3.

Таблица 3. Распределение больных по шкале Хена и Яра в ближайший послеоперационный период после стереотаксической криодеструкции VL Th и Sth и введения КСКМ, индуцированных в нейробласты, сразу после операции и через 3 года

Результат	Количество больных, %	
	после криодеструкции VLTh и STh	после введения КСКМ, индуцированных в нейробласты
	<i>Сразу после операции</i>	
Хороший	60,0	17,6
Значительное улучшение	25,1	35,3
Небольшое улучшение	5,1	35,3
Без изменений	6,6	11,8
Ухудшение	3,2	0
	<i>Через 3 года</i>	
Хороший	33,3	53,3
Значительное улучшение	13,9	15,4
Небольшое улучшение	40,0	21,0
Без изменений	8,0	10,3
Ухудшение	4,8	0

Из представленных данных видно, что эффективность стереотаксической криодеструкции подкорковых узлов с течением времени постепенно снижается (с 30,2 до 88,2 % в течение трёх лет), а от введения КСКМ значительно растёт. Первое явление можно объяснить, во-первых, прогрессированием заболевания, во-вторых, незначительным объёмом криодеструкции подкорковых ядер, что приводит к относительно раннему восстановлению патологических корково-подкорковых связей. Второе явление, по-видимому, связано с началом функционирования введённых нейроиндуцированных стромальных клеток, а также с результатами стимулирующего действия введённых клеток на собственные резервы организма больного.

С целью интраоперационного функционального контроля было проведено электроэнцефалографическое (ЭЭГ) и электросубкортикалографическое (ЭсКоГ) мониторинговое во время стереотаксических операций введения КСКМ, индуцированных в нейробласты.

Клиническое наблюдение.

Больной С., 58 лет, диагноз: болезнь Паркинсона, дрожательно-ригидная форма. Болеет 8 лет, постоянно принимает противопаркинсонические препараты (наком, мадопар, циклодол). Эффект от консервативного лечения резко снизился. 12.09.05 больному проведена стереотаксическая операция гидродеструкции вентролатерального ядра зрительного бугра слева и введения аутологичных КСКМ, индуцированных в нейробласты, в левую субталамическую область. На протяжении всей операции проводилось параллельное ЭЭГ- и ЭсКоГ-мониторирование с помощью ЭЭГ-комплекса DX NT32. ЭЭГ регистрировали с лобных отведений, где была выявлена β -активность, которая не изменялась на протяжении всей операции, что свидетельствовало об интактности образований внутренней капсулы. ЭсКоГ регистрировали с области вентролатерального ядра зрительного бугра до и после гидродеструкции. До гидродеструкции регистрировались в основном высокоамплитудная θ - и δ -активность, а также высокочастотная низкоамплитудная активность; после гидродеструкции отмечалось снижение δ - и θ -подобных волн. Из субталамической области регистрировали ЭсКоГ в виде медленных и высокоамплитудных острых волн; после введения КСКМ, индуцированных в нейробласты, регистрировали ЭсКоГ в виде δ - и θ -подобной активности более низкой амплитуды, островолновая активность не регистрировалась.

Список литературы

1. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / [под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина]. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 606 с.
2. Гринберг М. С. Нейрохирургия / М. С. Гринберг. – М.: МЕДпресс-информ., 2010. – 1007 с.
3. Кандель Э. И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия / Э. И. Кандель. – М. : Медицина, 1981. – 368 с.
4. Томский А. А. Хроническая электростимуляция субталамического ядра в лечении болезни Паркинсона / А. А. Томский, В. А. Шабалов // *Вопр. нейрохирургии.* – 2004. – № 3. – С. 40–44.
5. Аничков А. Сочетанные стереотаксические операции в лечении паркинсонизма / А. Аничков, А. Холявин, Л. Мелючева : Матер. IV съезда нейрохирургов России. – М., 2006. – С. 447–448.
6. Хірургічне лікування паркінсонізму у хворих з раннім дебютом захворювання / О. О. Лапоногов, К. Р. Костюк, Ю. М. Медведєв, А. О. Попов // *Укр. нейрохірург. журн.* – 2006. – № 1. – С. 85–86.
7. Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. акад. М. А. Пальцева: в 2 т. – М.: Медицина, Шико, 2009. – 726 с.

Таким образом, изменение биоэлектрической активности подкорковых образований после гидродеструкции и после введения КСКМ, индуцированных в нейробласты, может свидетельствовать об улучшении функциональной активности экстрапирамидной системы, уменьшении ингибирующего влияния базальных ганглиев и облегчении дофаминергической трансмиссии.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной выписан на 10-е сутки после операции. В дальнейшем у больного отмечали постепенное, в течение четырёх месяцев уменьшение тремора, практически до полного его исчезновения, и нормализацию мышечного тонуса в правых конечностях. Кроме того, больной отметил значительное снижение тремора и уменьшение ригидности в левых конечностях, облегчение ходьбы.

Выводы

1. Большинство наблюдаемых больных паркинсонизмом по тяжести (2,5–3,0 по Хену и Яру) и темпу развития заболевания (умеренный тип по В.Н. Штоку с соавт.) находились в той стадии развития паркинсонизма, при которой возможно достижение их социально-трудовой адаптации с применением современных нейрохирургических методов лечения.

2. Эффективность стереотаксической криодеструкции VLTh и Sth в лечении больных паркинсонизмом с течением времени снижается.

3. Применение нейроиндуцированных стромальных аутоклеток приводит к постепенному нарастанию положительного эффекта у больных паркинсонизмом в виде нормализации мышечного тонуса и регресса тремора.

8. *Drucker-Colin R.* Cell transplantation for Parkinson's disease present status / R. Drucker-Colin, L. Verdugo-Diaz // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 301–316.

9. Potential use of marrow stromal cells as therapeutic vectors for diseases of the central nervous system / D. J. Prockop, S. A. Azizi, D. G. Phinney [et al.] // *Prog. Brain Res.* 2000. – Vol. 128. – P. 293–297.

10. Динамика изменений уровня дофамина в головном мозге и крови крыс с моделью паркинсонизма после трансплантации клеток стромы костного мозга, индуцированных в нейробласты / В. А. Пятикоп, Е. А. Щегельская, Т. В. Горбач [и др.] // *Пробл. криобиологии.* – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 452–454.

В.О. Пятикоп

СТЕРЕОТАКСИЧНА КРИОТАЛАМОТОМІЯ І ВВЕДЕННЯ НЕЙРОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ СТРОМАЛЬНИХ АУТОКЛІТИН У ХВОРИХ НА ПАРКІНСОНІЗМ

Більшість хворих на паркінсонізм знаходяться у тій стадії розвитку захворювання, при якій можна досягти їх соціально-трудової адаптації з використанням нейрохірургічних методів лікування. Ефективність стереотаксичної криодеструкції VLTh і Sth в лікуванні хворих на паркінсонізм з часом знижується. Використання нейроіндукованих стромальних аутоклітин приводить до поступового наростання позитивного ефекту у хворих у вигляді нормалізації м'язового тону і регресу тремору.

Ключові слова: криодеструкція, нейротрансплантація, індукція, дофамін.

В.А. Pyatikop

STEREOTAXIC CRYOTHALAMOTOMY AND INJECTION OF NEUROINDUCED STROMAL AUTOCELLS IN PARKINSON DISEASE PATIENS

Medical treatment of patients with Parkinson is aimed at the search and application of methods relieving the current of Parkinson disease. The neurotransplantation is pathogenetic method of treatment of patients, which is directed at resetting the functions of dopaminergic structures. The main source of the stem cells is bone marrow stromal cells. Effectiveness of stereotaxic cryothalamotomy decreases during some period of time. Application of the neuroinduced stromal autocytes results in positive effects of resetting the muscle tone and tremor regress.

Key words: cryodestruction, neurotransplantation, induction, dopamine.

Поступила 30.03.11

УДК 612-821.8:547.242

*О.Г. Берченко, Н.А. Кириллова**ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», г. Харьков***НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ ФОБИЙ
В АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ У КРЫС
В УСЛОВИЯХ АЛКОГОЛИЗАЦИИ И МОДИФИКАЦИЙ МИКРОСОЦИУМА**

В экспериментах на крысах, предрасположенных к фобии, показана иницирующая роль социально-биологических факторов: алкоголизации и изменений микросоциума, в гипоталамо-амигдалярных и гиппокампальных механизмах трансформации фобий в агрессию. Экспериментально обосновано применение метода транскраниальной анодной микрополяризации мозга для купирования агрессии.

Ключевые слова: фобии, агрессии, лимбико-неокортикальные механизмы, алкоголизация, микросоциум.

Реакции страха и тревоги, как врождённые проявления защитного поведения, сигнализируют организму об опасности, мобилизуют механизмы адаптации, побуждают к поиску адекватных программ поведения в ситуациях, угрожающих жизни. В этом состоит суть их адаптивного значения [1–3]. Длительное действие психосоциальных стрессов вызывает запредельную продукцию избыточного страха и тревоги в оценке микросоциума, приводит к поломке системы защитного поведения, стойкой фиксации фобии в механизмах эмоциональной памяти. В возникновении фобий существенное значение имеют индивидуальные врождённые особенности эмоционального реагирования с доминированием отрицательных эмоциональных реакций страха и тревоги в структурно-функциональной организации эмоционального поведения [4]. Комплекс таких факторов, как психосоциальный стресс, фиксация опыта неудач в механизмах эмоциональной памяти, генетически обусловленное превалирование эмоций страха и тревоги в системе эмоционального реагирования, приводит к формированию новых форм адаптивного поведения, направленных на избегание ситуаций, провоцирующих страх. Одним из путей такого «избегаемого поведения» является приём психоактивных веществ и алкоголя [5], которые могут усугубить имеющиеся эмоциональные нарушения, особенно в период их отмены, с экзальтацией агрессивных и аутоагрессивных реакций.

Одним из методов предупреждения и купирования эмоциональных расстройств, как показал наш многолетний опыт, является воздействие слабым постоянным током на структуры эмоционального мозга. Эффекты этих воздействий обусловлены изменениями уровня поляризации мембран нервной клетки, что является основой восстановления гальванического гомеостаза эмоциональной системы мозга.

Целью данной работы явилось изучение нейробиологических механизмов фобий, их трансформации в социальную агрессию в условиях алкоголизации и купирования методом транскраниальной анодной микрополяризации мозга (ТКАМПМ).

Материал и методы. Исследования проведены на 30 лабораторных крысах-самцах половозрелого возраста с наследственной предрасположенностью к фобии. Животных отбирали с помощью теста «Open field» и этологических тестов оценки тревожно-фобических состояний [6, 7].

Согласно данным теста «Open field» рассчитывали индексы активности (ИА)

$$ИА = \frac{N}{t_1 + t_2},$$

где N – количество пересеченных квадратов за 3 мин;

t_1 – латентный период первого пересечения квадрата;

t_2 – латентный период выхода в центр.

По поведенческим признакам: ориентировочно-исследовательские реакции, эмоциональные реакции (пассивно- и активно-

© О.Г. Берченко, Н.А. Кириллова, 2011

оборонительные), груминг (положительный, отрицательный), вокализация, вегетативные проявления, и по индексу активности выявлены крысы, предрасположенные к фобии. Для этих крыс было характерно угнетение ориентировочно-исследовательских реакций, превалирование поведения пассивно-оборонительного типа с вокализацией и выраженными дефекациями в тесте «Open field», низкий индекс активности (от 0,1 до 2 баллов); латентный период первого перемещения в открытом поле составлял ($120,0 \pm 30,1$) с. По данным многопараметрического метода оценки эмоциональных состояний [7], уровень тревожно-фобического состояния составлял ($10,2 \pm 0,9$) балла, проявления страха и тревоги были максимально выражены в тесте спуска с высоты («Step-down»); латентный период спуска с высоты колебался в пределах от 20 до 180 с, а латентный период выхода из домика у всех животных превышал максимально допустимое время и составлял более 180 с.

У крыс 1-й опытной группы ($n=10$) исследовали лимбико-неокортикальные механизмы формирования фобии. Крыс 2-й опытной группы ($n=21$) подвергали хронической алкоголизации в течение 3 месяцев: первые 2 недели крысы в состоянии голодной мотивации получали 15% -ный этанол, в последующие сроки алкоголизации концентрацию этанола повышали до 25 % (доза составляла от 1,2 до 1,4 г/кг массы животного). Крысам 3-й опытной группы ($n=7$) проводили 5 сеансов ТКМПМ в течение одного часа [8].

Моделирование незнакомых микросоциальных ситуаций для животных с фобией осуществляли в течение 8–10 дней, помещая опытных крыс вместе с чужаком-агрессором на новую территорию или чужака-агрессора в группу крыс с фобией [9].

Опытным крысам под кетаминным наркозом вживляли никромовые электроды в стеклянной изоляции в структуры лимбической системы мозга: гиппокамп, гипоталамус, миндалевидный комплекс, новую кору. Стереотаксические координаты исследуемых структур рассчитывали по картам Е. Фифковой и Д. Маршалла [10]. Электрическую активность структур лимбико-неокортикальной системы мозга регистрировали биполярным способом на электроэнцефалографе EEG8S с введением ЭЭГ-сигналов в персональный компьютер. Проводили визуальный, спектральный и корреляционный анализы электрической

активности мозга с построением коррелограмм между биопотенциалами соматосенсорной коры и структурами лимбической системы мозга с учётом коэффициента корреляции $r=0,7$.

Положительные эмоциональные реакции крыс исследовали методом самостимуляции положительных эмоциогенных зон заднего вентролатерального гипоталамуса по методу J. Olds и P. Milner [11].

Результаты и их обсуждение. Электрографическая активность мозга предрасположенных к фобии животных (1-я группа) характеризовалась десинхронизацией биопотенциалов в новой коре с доминированием бета-колебаний и проявлениями тета-пароксизмов в гиппокампе и миндалевидном комплексе. В гипоталамусе отмечалась депрессия биопотенциалов с преобладанием низкоамплитудной мономорфной активности (рис 1).

Активность системы положительного эмоционального подкрепления имела индивидуальные различия в реализации реакции самостимуляции заднего вентролатерального гипоталамуса. У одних регистрировалась высокая частота самостимуляции положительных эмоциогенных зон заднего вентролатерального гипоталамуса, достигающая в среднем ($337,7 \pm 4,5$) нажатий за 5 мин, что, вероятно, было обусловлено компенсацией дефицита положительных эмоций. У других частота самостимуляции из этой же области гипоталамуса была низкой и составляла ($182,0 \pm 20,5$) нажатий за 5 мин, что свидетельствовало о торможении механизмов активности положительного эмоционального подкрепления.

В условиях новой обстановочной афферентации при взаимодействии с эмоционально спокойными крысами предрасположенные к фобии животные демонстрировали беспокойство, беспомощность, усиливались вертикальные стойки или проявления «избегаемого поведения»: отстранение от контакта с незнакомцами.

В состоянии лишения этанола у крыс, длительно получавших его (2-я группа), отмечалось оживление двигательных и вегетативных реакций, латентный период пересечения первого квадрата в тесте «Open field» составлял в среднем ($8,9 \pm 0,2$) с, коэффициент активности увеличился до 1,8 (рис. 2). У большинства крыс в «открытом поле» периодически состояние двигательного торможения сменялось активацией, наблюдались вертикальные стойки, выраженное ориен-

тировочно-исследовательское поведение, у других – глубокое торможение двигательной активности, причём выраженные проявления страха его усиливали.

зация биопотенциалов с обогащением колебаниями бета-диапазона в новой коре и гипоталамусе, возникновением регулярных острых разрядов в гипоталамусе и минда-

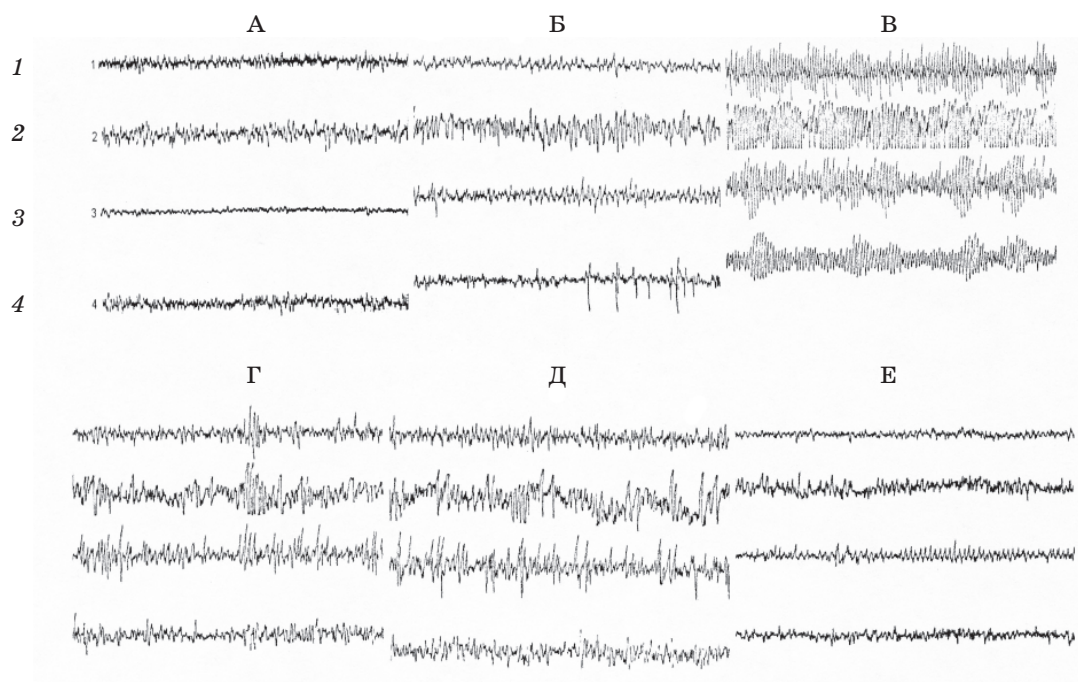


Рис. 1. Динамика ЭЭГ крысы в условиях направленных воздействий: А – фон; Б, В – после лишения этанола и агрессивных взаимодействий; Г, Д – после ТКМПМ; Е – после ТКМПМ и самостимуляции; 1 – неокортекс, 2 – гиппокамп, 3 – гипоталамус, 4 – миндалевидный комплекс; калибровочный сигнал 100 мкВ/с

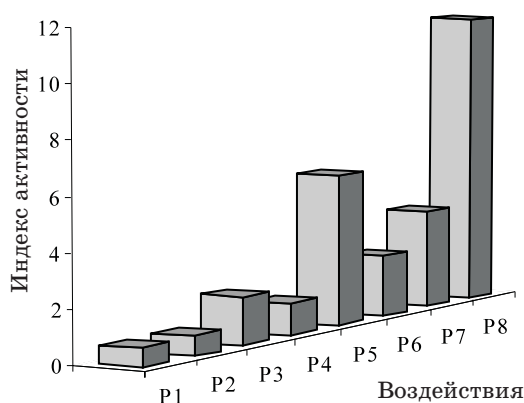


Рис. 2. Индексы активности крыс в тесте «Open field»: P1 – фон, P2 – после алкоголизации, P3 – лишение этанола, P4 – после первого, P5 – второго, P6 – третьего, P7 – шестого, P8 – восьмого взаимодействия с агрессивным самцом

Анализ ЭЭГ (в состоянии лишения этанола) животных с фобией и алкоголизацией выявил напряжённое функционирование неокортекса и структур лимбической системы мозга. Регистрировалась десинхронизация биопотенциалов с обогащением колебаниями бета-диапазона в новой коре и гипоталамусе, возникновением регулярных острых разрядов в гипоталамусе и минда-

левидном комплексе с последующим развитием генерализованной гиперсинхронной активности (см. рис. 1).

Анализ спектральной мощности биопотенциалов мозга этих крыс выявил усложнение структуры корреляционных взаимоотношений между новой корой и структурами лимбической системы мозга, в сравнении с фоном, с образованием фокусов активности в диапазоне тета в новой коре и альфа в гипоталамусе (рис. 3).

Взаимодействие крыс в состоянии лишения этанола с чужаком-агрессором в условиях новой обстановки приводило к агрессивным столкновениям и дракам, что сопровождалось вокализацией, уринацией, дефекацией. Проявления защитно-оборонительных реакций агрессии-защиты и агрессии-нападения наблюдались со второго опытного дня взаимодействия с чужаком-агрессором. При этом перенапряжение в системе эмоционального реагирования, вызванное алкогольной интоксикацией и агрессивными действиями между опытными животными, приводило в отставленном периоде к

возникновению агрессивных столкновений. По-видимому, закрепление индивидуального опыта агрессии осуществлялось по механизмам эмоционального резонанса и научения агрессивным действиям.

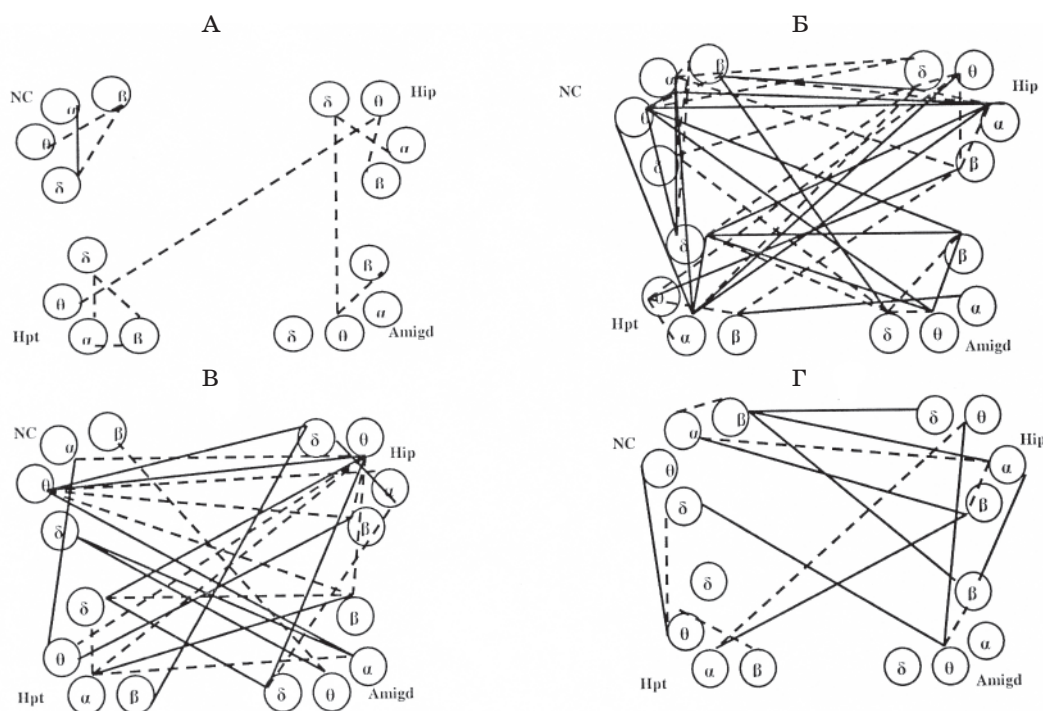


Рис. 3. Корреляционные связи между структурами мозга: А – фон; Б – лишение этанола; В – лишение этанола и агрессивные взаимодействия; Г – после ТКМПМ, NC – неокортекс, Hip – гиппокамп, Hpt – гипоталамус, Amigd – миндалевидный комплекс; δ , θ , α , β – биоопотенциалы мозга; – положительные, - - - отрицательные связи

Исследования активности опытных животных в тесте «Open field» после агрессивных действий показали усиление ориентировочно-исследовательского поведения, повышение двигательной активности и реакций отрицательного груминга (который зачастую имел навязчивый характер), снижение латентного периода первого пересечения квадрата на площадке «открытого поля» (см. рис. 2). Значения частоты реакции самостимуляции положительных эмоциогенных зон заднего вентролатерального гипоталамуса у крыс после реакций агрессии-защиты и агрессии-нападения составляли $(245,5 \pm 20,1)$ нажатий за 5 мин, то есть гипоталамические механизмы системы положительного эмоционального подкрепления направлены на сдерживание агрессии, сохранение генетически детерминированного эмоционального гомеостаза [2].

Агрессивные воздействия вызывали у алкоголизованных крыс с фобией напряжённое функционирование неокортекса и

эмоциогенных структур лимбической системы мозга. На ЭЭГ наблюдалось развитие альфа-пароксизмальной активности в новой коре и структурах лимбической системы мозга с формированием фокусов активности:

новая кора – гиппокамп, гиппокамп – миндалевидный комплекс (см. рис. 1).

Выявлено смещение акцентов в структуре корреляционных плед с гипоталамуса, ведущего при алкоголизации, на миндалевидный комплекс. Заслуживает внимания снижение влияния новой коры и гипоталамуса и усиление взаимодействий между эмоциогенными структурами гипоталамуса, гиппокампа и миндалевидного комплекса. Прослеживается формирование фокусов взаимосвязей в диапазоне бета- частот в гипоталамусе и миндалевидном комплексе, тета – в гиппокампе (рис. 3).

Таким образом, данные электрофизиологических и математических исследований свидетельствуют о перестройке интегративной деятельности мозга у крыс с фобией в условиях изменений микросоциума и алкоголизации с формированием новых форм защитного поведения агрессивной направленности. Следует подчеркнуть, что запуск агрессивных реакций обеспечивается

не только модификацией микросоциума, но и изменением в оценочном (эмоциональном) аппарате, что вызвано алкогольной интоксикацией и реальной целенаправленной угрозой повреждения, исходящей от агрессора.

Сеансы ТКАМПП у этих крыс (3-я группа) вызвали снижение уровня агрессии, усиление эмоций положительного знака. Крысы во время сеанса находились в расслабленном, комфортном состоянии, иногда засыпали. После сеансов ТКАМПП животные характеризовались умеренной двигательной активностью, высоким уровнем ориентировочно-исследовательского поведения; коэффициент активности (по данным теста «Open field») достигал 11,0 (см. рис. 2).

На ЭЭГ происходило разбиение эпох гиперсинхронной активности участками десинхронизации. В гиппокампе, а иногда в гипоталамусе отмечались вспышки высокоамплитудных одиночных и групп альфа- и тета-пароксизмов (см. рис. 1), которые отражают активацию адаптивных механизмов пароксизмального мозга и являются электрографическим проявлением перехода деятельности мозга на новый уровень функционирования [12].

Выявлена перестройка под влиянием ТКАМПП структуры корреляционных плеяд с формированием доминирующей системы взаимодействий в диапазоне альфа- и бета-частот между неокортексом, гиппокампом и миндалевидным комплексом. Сформированный новый паттерн взаимоотношений между структурами мозга свидетельствует о повышении общей возбудимости мозга вследствие активации под влиянием ТКАМПП активирующих механизмов неспецифических таламокортикальной и ретикулокортикальной систем мозга (рис. 3). Формирование сильных корреляционных отношений в диапазоне тета-частот между миндалевидным комплексом и гиппокампом, по-видимому, можно рассматривать как отражение механизмов активации следовых процессов, направленных на закрепление энграмм нового функционального состояния.

Активация системы позитивного эмоционального подкрепления, которую осуществляли после сеансов ТКАМПП посредством самостимуляции положитель-

ных эмоциогенных зон заднего вентролатерального гипоталамуса, привела к пространственно-временным перестройкам нейродинамики мозга с восстановлением процессов электрогенеза мозга. Отмечается возникновение положительных и особенно резкое усиление обратных корреляционных отношений с формированием функциональных фокусов альфа-диапазона в миндалевидном комплексе, дельта-диапазона в гиппокампе и бета-диапазона в новой коре. Выявлено активное включение гипоталамуса в структуру корреляционных плеяд с восстановлением взаимосвязей с миндалевидным комплексом. Интеграция пространственно-временных отношений между структурами лимбической системы мозга и новой коры вследствие активации механизмов положительного эмоционального подкрепления, очевидно, является церебральным механизмом сдерживания агрессивных проявлений в поведении крыс.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у наследственно предрасположенных к фобии крыс влияние таких факторов, как алкоголизация и изменения микросоциума, вызывает трансформацию фобии в агрессивное поведение, которое можно купировать воздействиями, направленными на активацию мозга, в частности системы позитивного эмоционального подкрепления.

Выводы

1. Систематическое влияние комплекса таких социально-биологических факторов, как алкоголизация и изменения микросоциума путём включения агрессивного самца в группу, приводит у животных, предрасположенных к фобии, к формированию индивидуального опыта агрессии: реакций защиты и нападения. Пусковую роль в трансформации эмоциональных реакций выполняют гиппокамп и миндалевидный комплекс.

2. Применение транскраниальной анодной микрополяризации мозга оказывает модулирующее влияние на механизмы регуляции общей и эмоциональной активности мозга (активирует неспецифические механизмы обеспечения функционального состояния мозга), избирательно влияет на эмоциогенную лимбико-неокортикальную систему с активацией положительно эмоциогенного вентролатерального гипоталамуса.

Список литературы

1. Анохин П. К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П. К. Анохин. – М. : Наука, 1980.

2. Симонов П. В. Эмоциональный мозг / П. В. Симонов. – М. : Наука, 1986. – 215 с.
3. Воробьева Т. М. Роль эмоциогенных структур мозга в механизмах формирования фобий и их возможной трансформации в агрессивное поведение у крыс / Т. М. Воробьева, Д. А. Бевзюк, Н. А. Кириллова // Психическое здоровье. – М., 2009. – № 4. – С. 46–51.
4. Мішиєв В. Д. Специфічні фобії: типологія, клініка / В. Д. Мішиєв, А. І. Герасименко // Журн. психiatr. и мед. психологии. – 2009. – № 1 (21). – С. 126–132.
5. Табачников С. И. Фобии: клиника, диагностика, лечение, профилактика / С. И. Табачников, В. С. Первый. – Днепропетровск : АРТ-ПРЕСС, 2005. – 348 с.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Ремедиум, 2000. – 360 с.
7. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс / В. И. Родина, Н. А. Крупина, Г. Н. Крыжановский, Н. Б. Окнина // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1993. – Т. 43, № 5. – С. 1006–1017.
8. Воробьева Т. М. Нейрофизиологические механизмы транскраниальной микрополяризации в норме и при моделировании эмоциональных нарушений / Т. М. Воробьева, В. М. Шеверева // Физиология человека. – 1990. – Т. 16, № 3. – С. 40–42.
9. Берченко О. Г. Экспериментальная модель социофобии, лимбико-неокортикальные механизмы формирования / О. Г. Берченко // Психическое здоровье. – М., 2009. – № 4. – С. 42–45.
10. Буреш Я. Электрофизиологические методы исследования / Я. Буреш, М. Петрань, И. Захар. – М. : Изд-во иностр. лит-ры, 1962. – 466 с.
11. Olds J. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain / J. Olds, P. Milner // J. Comp. Physiology and Psychology. – 1954. – № 47. – P. 41.
12. Марута Н. А. Системно-биологический подход к проблеме пароксизмальных состояний при невротических расстройствах / Н. А. Марута, Т. М. Воробьева, С. П. Колядко // Укр. вісник психоневрології. – 2000. – Т. 8, вип. 3. – С. 64–67.

О.Г. Берченко, Н.О. Кіріллова

НЕЙРОФІЗИОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ТРАНСФОРМАЦІЇ ФОБІЙ В АГРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ ТА МОДИФІКАЦІЙ МІКРОСОЦІУМУ

В експериментах на щурах, схильних до фобії, показана ініціююча роль соціально-біологічних факторів: алкоголізації та змін мікросоціуму, в гіпоталамо-амігдалярних і гіпокампальних механізмах трансформації фобій в агресію. Експериментально обґрунтовано застосування методу транскраниальної анодної мікрополяризації мозку для купірування агресії.

Ключові слова: фобії, агресії, лимбико-неокортикальні механізми, алкоголізація, мікросоціум.

O.G. Berchenko, N.A. Kirillova

NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF PHOBIA TRANSFORMATIONS INTO AGGRESSION BEHAVIOR IN RATS IN THE CONDITIONS OF ALCOHOLIZATION AND MICROSOCIALS MODIFICATION

In experiments on rats, with heridarity to phobias, it was shown the initiation role of social and biological factors: alcoholization and changes of micro-social surroundings, in the hypothalamo-amygdale and hippocampus mechanisms of transformation of phobias into aggression. It was dedicated by experimentally that the using of the method of transcranial anodes micropolarization of brain for treating of aggression.

Key words: phobias, aggressions, limbic-neocortical mechanisms, alcoholization, microsocials.

Поступила 09.03.11

УДК 612.13:612.461.23.01:612.014.482

*С.С. Островська**Дніпропетровська державна медична академія*

ВПЛИВ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ І СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ВИЖИВАННЯ І СТАН НИРОК ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НИРКОВОЇ ІШЕМІЇ

На щурах-самцях моделювали ниркову ішемію шляхом стиснення лівої нирки. Вивчали виживання тварин і стан нирок за допомогою морфологічних методів без впливу радіації, після опромінення в різних дозах, з ішемізацією нирки і опроміненням в дозі 0,5 Гр, а також при навантаженні тварин солями кадмію або свинцю окремо та при застосуванні дози 0,5 Гр з ішемізованою ниркою. Показано, що загибель щурів і альтеративні процеси в нирці змінюються в залежності від дози опромінення і термінів спостереження.

Ключові слова: нирки, ішемія, іонізуюче випромінювання, кадмій, свинець, сполучені ефекти.

Відомо, що одним із основних чинників розвитку серцево-судинних ускладнень є артеріальна гіпертензія (АГ), яка домінує в загальній структурі захворювань осіб усіх категорій, потерпілих від Чорнобильської катастрофи [1, 2]. Серед органів і систем, які впливають на регуляцію артеріального тиску (АТ), важлива роль належить ниркам. Внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей нирки є надзвичайно уразливим органом, що страждає від дії ряду чинників зовнішнього середовища, у тому числі від іонізуючого випромінювання і нефротоксичних металів, зокрема кадмію і свинцю. Нефросклероз, який розвивається при цьому, стає одним з найважливіших віддалених наслідків загального опромінення організму і дії важких металів [3]. Очевидно тому одне з перших місць серед симптоматичних гіпертензій в Україні займає ниркова АГ. У зв'язку з цим використання ішемізації нирки як моделі для подальшого вивчення закономірностей розвитку АГ під дією радіації та солей важких металів є актуальною задачею.

Метою дослідження було визначення стану нирок і показників виживання щурів при дії іонізуючого випромінювання в дозах 0,5–5,0 Гр та солей кадмію і свинцю в концентрації $1/10 LD_{50}$ при моделюванні ниркової ішемії.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 166 білих статевозрілих щурах-самцях

лінії Вістар, котрі знаходились у фазі стабільного росту (7–8 міс), з початковою масою тіла 200–230 г, середня маса ($220,1 \pm 15,1$) г. Експерименти проводили у відповідності до Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986). Загальне гамма-опромінення здійснювали з використанням установки «Рокус» (Росія), джерело – ^{60}Co , потужність експозиційної дози $4,3 \cdot 10^{-4}$ А/кг, дози 0,5; 1,0; 2,0 та 5,0 Гр. Через 3 місяці після іонізуючого випромінювання моделювали нирково-ішемічну АГ. Щурів оперували під етаміналовим наркозом в умовах антисептики. Після лапаротомії ліву нирку стискали шляхом накладання гумового кільця, що викликало локальну ішемію тканин з подальшим розвитком синдрому стійкої АГ [4, 5].

Визначали виживання і стан нирок щурів без опромінення та при дії різних доз радіації окремо і в сполученні з солями важких металів та нирковою ішемією. Для коректності порівняння використовували контрольні групи тварин, які не підлягали опроміненню і/або ішемізації нирки, і/або навантаженню солями важких металів. Солі важких металів вводили у вигляді одноразової внутрішньочеревної ін'єкції хлориду кадмію в 1 мл розчину 0,9% -вого NaCl в концентрації $1/10 LD_{50}$ ($LD_{50}=67$ мг/кг) [6] й ацетату свинцю $1/10 LD_{50}$ ($LD_{50}=100$ мг/кг) [7] також в 1 мл розчину 0,9% -вого NaCl з наступним

© С.С. Островська, 2011

12-денним відновним періодом. Ін'єкції проводили на 33-тю добу після ішемізації лівої нирки (пік розвитку АГ) [8] без опромінення щурів і після опромінення в дозі 0,5 Гр. Для порівняння брали тварин, яким замість солей металів у ті ж терміни вводили 0,9% -вий розчин NaCl. Тварин виводили з дослідів на 45-ту добу від початку опромінення. Отримані дані статистично обробили. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Аналіз стану нирок щурів 1-ї контрольної групи без опромінення, ішемії і навантаження солями важких металів через 45 діб після лапаротомії показав, що на момент виведення з експерименту в нирках тварин були відсутні деструктивно-дистрофічні зміни в паренхімі, судинах мікроциркуляторного русла (МЦР) і стромі. Клубочковий апарат був номорфним. Форма і розмір більшості клубочків відповідали нормі. Визначався ажурний малюнок капілярних петель, тонко окреслені мембрани клітин. Щільність розташування ниркових тілець, їхній клітинний склад і ступінь кровонаповнення капілярних петель були без ознак порушень. Морфологічні показники функціональної активності проксимальних і дистальних каналців свідчили про нормальний перебіг процесів реабсорбції сечі в органах [9].

У тварин з ішемізованою (лівою) ниркою, які не піддавалися опроміненню і навантаженню солями важких металів (2-га контрольна група), через 15 діб після лапаротомії смертність склала 10 % (2 особини із 20), через 45 діб – 20 % (4 із 20), табл. 1.

Таблиця 1. Показники смертності лабораторних щурів без опромінення і навантаження солями важких металів на різних етапах експерименту

Група тварин	Кількість тварин до лапаротомії, абс. ч.	Після лапаротомії					
		доба	загинуло тварин				
			абс. ч.	%			
Без ішемізації нирки	10	45	–	–			
			З нирковою ішемією	20	15	2	10
					30	2	10
					35	3	15
45	4	20*					

Примітка. * $p > 0,20$, порівняно з аналогічним періодом в 1-й контрольній групі (за критерієм Фішера).

В усіх випадках у щурів цієї групи, що вижили, нирка збільшувалася в розмірі на 70–80 %, особливо її кіркова зона. Відбувалося розширення ниркової миски навколо внутрішніх відділів мозкового шару, у тому числі навколо сосочка, що свідчить про наявність перешкод для відтоку сечі, нагромадження її в нирковій мисці і підвищення у зв'язку з цим внутрішньониркового гідростатичного тиску, що характерно для гідронефротичної трансформації органа [3]. Підвищення гідростатичного тиску супроводжувалося збільшенням розмірів ниркових тілець, довжини і діаметра каналців, особливо в проксимальних відділах нефронів, у результаті чого знижувалася щільність розташування ниркових тілець. Морфологічні зміни характеризувалися збільшенням маси паренхіми, що являє собою структурний еквівалент посиленого функціонального навантаження, у тому числі активності реабсорбційних процесів у проксимальних каналцях [3]. Відзначалися ознаки склерозу дрібних артерій, мав місце гіаліноз приносних артеріол у деяких клубочках, а також у міжчасточкових артеріях, бічних і периферичних гілках, що відходять від них.

В експериментальній групі щурів з ішемізованою (лівою) ниркою, попередньо опромінені у дозі 0,5 Гр, через 15 діб після операції смертність склала 14,3 % (4 тварини із 28), через 45 діб – 39,3 % (11 із 28), табл. 2. В останньому випадку показник вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від аналогіч-

Таблиця 2. Показники смертності лабораторних щурів з опроміненням і нирковою ішемією на різних етапах експерименту

Група тварин з опроміненням у дозі, Гр	Кількість тварин до лапаротомії, абс. ч.	Після лапаротомії		
		доба	загинуло тварин	
			абс. ч.	%
0,5	28	15	4	14,3
		30	5	17,9
		35	6	21,4
		45	11	39,3 ¹
1,0	12	15	3	25,0
2,0	15	15	10	66,7 ^{1,2,3,4}
5,0	21	15	15	71,4 ^{1,2,3,4}

Примітка. $p < 0,05–0,001$ (за критерієм Фішера) порівняно з аналогічним періодом: ¹ в 1-й контрольній групі; ² в 2-й контрольній групі; ³ після опромінення в дозі 0,5 Гр; ⁴ після опромінення в дозі 1,0 Гр.

ного показника в 1-й контрольній групі, що може свідчити про негативну сумісну дію ниркової ішемії і опромінення навіть у дозі 0,5 Гр на летальність тварин.

У всіх тварин, що залишилися живими, через 45 діб після операції нирка збільшувалася більш ніж у два рази і являла собою міхур, заповнений рідиною. На зрізах його стінки були у вигляді більш-менш вузького обідка, утвореного елементами стиснутого кіркового шару. Мозковий шар, у тому числі сосочок, піддавався повній редукції. У стисненому кірковому шарі елементи паренхіми і інтерстицію мали різко змінений вигляд. Визначалися ниркові тілця з розтягнутими капсулами і розширеним інтракапсулярним простором. Домінували порожні капсули, що залишилися на місці цілком загиблих ниркових тілець, обмежені збереженою базальною мембраною загиблого епітелію зовнішнього листка капсули, а також капсули, де залишалися тільки фрагменти без клітинного мезангія (строматубочка). У середині деяких капсул визначалися клубочки на різних стадіях зморщування.

Ще менше було ниркових тілець, в яких визначалися більш-менш збережені структурні елементи. В них приносні артеріоли знаходилися у стані вираженого склерозу, були розтягнуті, заповнені сладжованими еритроцитами або мали цілком запусілі капілярні петлі, оточені колагенізованим мезангієм. Між ушкодженими нефронами виявлявся ущільнений склерозований інтерстицій, що свідчило про посилену колагеносинтетичну функцію фіброblastів строми, яка характерна для стану вираженої гіпоксії і, як правило, поєднується з редукцією капілярного кровотоку. На відміну від неопроміненої нирки чітко виявлялися два провідних патогенетичних фактори, що стали причиною загибелі її паренхіми, – гідростатичний тиск і виражена гіпоксія. Розвиток гіпоксії здебільшого обумовлений вираженим склерозом інтраглобулярних артеріол і дрібних, у тому числі міжчасткових, артерій. На провідну роль гіпоксії в деградації нефронів указують також виявлені в деяких випадках досить великі вогнища ішемічного інфаркту паренхіми у стані заміщення сполучною тканиною як свідчення повної блокади артеріокапілярного кровотоку в цілих сегментах кіркового шару.

В експериментальних групах щурів з ішемізованою (лівою) ниркою, попередньо опромінені у дозі 1,0; 2,0; 5,0 Гр, зі збіль-

шенням дози радіації зростала смертність. Зокрема, у проміжку між опроміненням і операцією моделювання ниркової ішемії в групах загинули: при дозі опромінення 1,0 Гр 1 тварина із 13 (7,7 %); при 2,0 Гр 2 із 17 (11,8 %); при 5,0 Гр 11 із 32 (34,4 %). Коефіцієнт кореляції між дозою опромінення і летальністю тварин дорівнював $r = 0,40$ ($p < 0,01$). Приєднання ішемії нирки до опромінення ще більше підвищило показники смертності тварин, особливо при опроміненні в дозі 2,0 і 5,0 Гр. Через 15 діб після операції моделювання ниркової ішемії вони дорівнювали: при дозі опромінення 1,0 Гр 25,0 % (3 тварини із 12); при 2,0 Гр 66,7 % (10 із 15); при 5,0 Гр 71,4 % (15 із 21), табл. 2. Кореляція між летальністю тварин і дозою опромінення на тлі ниркової ішемії становила $r = 0,53$ ($p < 0,001$). У щурів, що залишилися живими і були опромінені в дозах 1,0 і 2,0 Гр, через 15 діб після операції у стиснутій нирці виявлялися гнійне розпалення й ішемічний некроз паренхіми кіркового і мозкового шарів. У щурів, опромінені у дозі 5,0 Гр, в нирці навколо ниркової миски виявлявся інфаркт мозкового шару, що свідчило про припинення артеріального кровопостачання. На межі кіркового і мозкового шару розташовувався лейкоцитарний вал, кіркова речовина різко зменшувалася в об'ємі, в ній спостерігався некроз усіх структурних елементів і потовщена колагенізована капсула, що також свідчило про вимикання органа з функції.

Дослідження впливу одноразової ін'єкції солей важких металів виявило наступне.

Через добу після ін'єкції хлориду кадмію в групі неопромінені щурів загинула одна тварина із 10. На розтині в загиблій тварині були виявлені вогнища множинних крововиливів у всіх паренхіматозних органах, у тому числі в нирках. Через добу після введення ацетату свинцю і в контрольній групі після введення 0,9% -ного розчину NaCl усі тварини (по 10 в кожній групі) залишалися живими.

Через 12 діб (через 45 діб після операції) загальна смертність у всіх названих групах була практично однаковою ($p > 0,80$ за критерієм χ^2) і складала 20–30 %. Крім того, ці показники були статистично порівнянними з показниками тварин 1-ї та 2-ї контрольних груп у такий само термін спостереження ($p > 0,20$ при всіх порівняннях за критерієм Фішера).

Аналіз стану нирок у щурів, опромінені у дозі 0,5 Гр, після одноразової ін'єкції солей

важких металів в концентрації $1/10 LD_{50}$ на 33-тю добу після моделювання ниркової ішемії показав наступне.

Через добу в групі опромінених щурів, яким вводили хлорид кадмію, загинуло три тварини, після введення ацетату свинцю – одна. У всіх загиблих щурів на розтині виявлялися вогнища множинних крововиливів у всіх паренхіматозних органах, у тому числі в нирках і мозку. Протягом наступної доби в групі опромінених щурів, яким вводили хлорид кадмію, загинуло ще дві тварини. Загальна смертність до кінця експерименту (через 45 діб після ішемізації нирки і 12 діб після введення хлориду кадмію) склала 50 %, що перевищувало аналогічний показник у щурів 1-ї ($p < 0,05$) і 2-ї ($p = 0,116$) контрольних груп. У щурів, що вижили, у стиснутій нирці виявлялися просторий некроз мозкового шару і вогнища ішемічного некрозу структурних елементів у деформованій кірковій зоні, що свідчить про вимикання органа з функції. У цілому характер і вираженість уражень структурних елементів щурів після введення солі кадмію практично відповідав таким у щурів, що були опромінені в дозі 5,0 Гр через 15 діб після моделювання ниркової ішемії. До моменту виведення з експерименту опромінених тварин, яким вводили ацетат свинцю, загинуло три щури, загальна смертність у цій групі склала 40 %. Стиснена нирка трохи збільшувалася в розмірі. В ділянках кіркового шару, де спостерігалися збережені деформовані клубочки з практично відсутніми капілярами, залишався тільки мезангій з пікнотичними ядрами, каналцева система нефронів знаходилася у стані редукції.

Виявлялися також вогнища лейкоцитарно-макрофагальної інфільтрації, що свідчить про наявність в органі запального

процесу і його слабкої функціональної активності.

Висновки

1. У неопромінених щурів без впливу важких металів однобічна ішемізація нирки через 45 діб викликає збільшення розмірів органа на 70–80 %, гіпертрофію нефронів, ініціює розвиток артеріосклерозу як морфологічного субстрату АГ. Смертність тварин на віддалених термінах дослідження складає 20 %.

2. Після опромінення щурів у дозах 0,5–5,0 Гр в ішемізованій нирці посилюються пропорційно дозі склероз артерій різного калібру і редукція капілярної мережі. Порухення мікроциркуляції супроводжується припиненням внутрішньоклітинної регенерації ендотелію капілярів і нефроепітелію, деградацією нефронів з подальшою редукцією мозкової і кіркової речовини. Нирка збільшується за розміром у два рази, що характеризує термінальну стадію гідронекрозу: при опроміненні в дозі 0,5 Гр через 45 діб, в дозах 1,0; 2,0 і 5,0 Гр – через 15 діб після ішемізації нирки. Смертність щурів зростає відповідно з 39 до 71 %.

3. Поєднана дія опромінення в дозі 0,5 Гр солей кадмію або свинцю в концентрації $1/10 LD_{50}$, подібно збільшенню дози радіації, в ішемізованій нирці посилює порушення структури судин мікроциркуляторного русла і некроз паренхіми. За сукупністю змін, що мають місце в обох нирках, нефротоксичний ефект кадмію виражений більшою мірою, ніж свинцю. Поєднана дія дози 0,5 Гр і одноразова ін'єкція хлориду кадмію порівнянна з ефектом дози 5,0 Гр, така ж дія радіації і свинцю – з ефектом дози 1,0–2,0 Гр. Загибель щурів при дії хлориду кадмію становила 50 %, при дії ацетату свинцю – 40 %.

Список літератури

1. *Алексанин С. С.* Клинико-эпидемиологические особенности формирования соматической патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / С. С. Алексанин // *Вестн. Рос. воен.-мед. академии.* – 2008. – № 3. – Приложение 2, ч. 2. – С. 21–22.
2. *Хвороби системи кровообігу* / І. М. Хомазюк, Е. В. Курсіна, Ж. М. Златогорська [та ін.] // *Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції* / за ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – К., 2007. – С. 224–249.
3. *Нефрологія* / Л. А. Пиріг, О. І. Дядик, Ж. Д. Семідоцька [та ін.]. – К. : *Здоров'я*, 1995. – 277 с.
4. *Руднев М. И.* Влияние экспериментальной почечной гипертензии на течение беременности и на морфологические изменения в органах беременных животных и их плодов / М. И. Руднев, Т. Д. Задорожная // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1971. – № 9. – С. 100–102.
5. *Фефер М. И.* К вопросу патогенеза экспериментальной (почечной) гипертонии у крыс / М. И. Фефер // *Состояние и регуляция вегетативных функций в здоровых организмах человека и животных: сб. научн. работ.* – Владимир, 1975. – Ч. 2. – С. 196–198.

6. Свинец и другие тяжелые металлы во внешней среде после Чернобыльской катастрофы (к экологической ситуации на Украине) / И. М. Трахтенберг, В. М. Шестопапов, М. В. Набокова [и др.] // Гигиена и санитария. – 1997. – № 1. – С. 94–98.

7. *Иваницкая Н. Ф.* Сочетанное действие металлов и радиации / Н. Ф. Иваницкая // Тяжелые металлы во внешней среде: Современ. гигиен. и токсикол. аспекты. – Минск: Наука і тэхніка, 1994. – С. 163–197.

8. *Островська С. С.* Особливості гемодинаміки у щурів після опромінення і моделювання ниркової ішемії / С. С. Островська // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2006. – № 3. – С. 11–15.

9. *Мельман Е. П.* Морфология почки / Е. П. Мельман, Б. В. Шутка. – К. : Здоров'я, 1988. – С. 115–118.

C.S. Ostrovskaya

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И СОЛЕЙ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И ВЫЖИВАНИЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОЙ ИШЕМИИ

На крысах-самцах проведены исследования по моделированию почечной ишемии путём сжатия левой почки. Изучали выживание животных и состояние почек с помощью морфологических методов без влияния радиации, после облучения разными дозами, с ишемизацией почки и облучением в дозе 0,5 Гр, а также при нагрузке животных солями кадмия или свинца отдельно и при применении дозы 0,5 Гр с ишемизованной почкой. Показано, что гибель крыс и альтернативные процессы в почке изменяются в зависимости от дозы облучения и сроков наблюдения.

Ключевые слова: почки, ишемия, ионизирующее излучение, кадмий, свинец, сочетанные эффекты.

S.S. Ostrovska

INFLUENCE OF IONIZING RADIATION AND SALTS OF HEAVY METALS ON THE SURVIVAL PROCESS AND CONDITION OF RATS' KIDNEYS IN MODELLING RENAL ISCHEMIA

The male rats underwent researches with modelling of renal ischemia by means of compression of one kidney with a rubber ring. The animals' survival process and kidney condition were studied with the help of morphological methods without radiation influence after irradiation with the doses; with kidney ischemization in combination with irradiation with the dose of 0,5 Gr as well as with the animals' charge with salts of cadmium and lead separately and with the use of the dose of 0,5 Gr with the ischemized kidney. It is proved that the rats' death and alternative processes in the kidney change with regard to the irradiation process and terms of observation.

Key words: kidneys, ischemia, ionizing radiation, cadmium, lead, combined effects.

Поступила 10.03.11

УДК 612.014.482-615.831

С.Н. Пушкарь, В.З. Гертман*, Л.В. Белогурова*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины
*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины»,
г. Харьков*

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФОТОТЕРАПИИ ОПТИЧЕСКОГО ДИАПАЗОНА НА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА

В эксперименте исследована эффективность влияния двух длин волн (красный и синий свет) на состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы и некоторые морфофункциональные показатели заживления лучевых язв. Проведение фототерапии по предложенным схемам приводило к нормализации процессов ПОЛ, восстановлению активности АО-ферментов в сыворотке крови животных, а также к ускорению процессов репарации и эпителизации лучевых язв.
Ключевые слова: фототерапия, ионизирующая радиация, лучевые язвы, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Использование с лечебной целью электромагнитных волн солнечного (оптического) диапазона носит название «фототерапия», или «светолечение». Сохранились рекомендации Гиппократа (Афоризмы), где отмечается «благотворное и болеутоляющее действие солнечной теплоты на раны всякого рода, особенно на открытые переломы» [1].

Источником усиленного стимулированного излучения оптического диапазона являются лазерные аппараты и сверхъяркие светодиоды. В последнее время многие учёные придерживаются мнения, что клиническая эффективность светодиодов тождественна лазеротерапии [2–5].

Литературные данные свидетельствуют, что воздействие квантами света различного диапазона (от фиолетового до красного, 430–630 нм) вызывает комплекс адаптационных и компенсаторных реакций как местно, так и в целостном организме, направленных на восстановление гомеостаза [6, 7]. Преимущества и основные достоинства сверхъярких светодиодов – безопасность для пациента, отсутствие негативных побочных эффектов, малая стоимость [8, 9].

Целью работы явилось изучение лечебно-профилактического действия разных видов монохроматического оптического излучения на некоторые стороны гомеостаза при воздействии на организм ионизирующей радиации.

Материал и методы. Исследования проведены на 154 крысах-самцах линии Вистар с массой тела 180–200 г. Животные были разделены на четыре группы: интактные (n=10); контрольные (n=60) – крысы с локальным рентгеновским облучением участка бедра и две опытные по 42 в каждой: одна – крысы с локальным рентгеновским облучением участка бедра и обработкой его красным светом ($\lambda_{\max}=660$ нм); другая – крысы с локальным рентгеновским облучением участка бедра и обработкой его синим светом ($\lambda_{\max}=470$ нм). Наблюдения проводили на 3, 7, 14, 21, 30, 45 и 60-е сутки. Забор крови и ткани для гистологических исследований осуществляли в те же сроки. Поток ионизирующего излучения в дозе 80 Гр направляли на предварительно эпилированный участок бедра лапы крысы. Животных облучали на рентгенотерапевтическом аппарате ТУР-60. В процессе локального облучения трубку рентген-аппарата приводили в соприкосновение с конечностью животного таким образом, чтобы отверстие свинцовой диафрагмы совпадало с эпилированным участком бедра. Площадь облучения составляла около 400 мм². Избранная модель позволяла изучать как местный лучевой патоморфоз, так и системные метаболические эффекты. Фотодиодное воздействие изучали с помощью фотонного матричного устройства Коробова «Барва-Флекс», состо-

© С.Н. Пушкарь, В.З. Гертман, Л.В. Белогурова, 2011

ящего из нескольких отдельных матриц разных цветов в рамках оптического спектра. Отдельная фотонная матрица представляет собой гибкую пластину, содержащую 24 светодиода соответствующего цвета. Мощность излучения каждого светодиода – 5 мВт [10].

Влияние фототерапии на общеорганизменном уровне изучали по показателям основных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) [11] и диеновых конъюгат (ДК) [12], и основных эндогенных антиоксидантных детоксикационных ферментов, обезвреживающих активные формы кислорода, – каталазы (К) [13] и супероксиддисмутазы (СОД) [14]. Кроме того, исследовали морфофункциональные показатели [15].

Всех животных содержали в одинаковых стандартных условиях (корм и вода *ad libitum*). При работе с ними соблюдали требования «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) [16].

Результаты и их обсуждение. Динамика изменений основных показателей состояния ПОЛ в сыворотке крови экспериментальных животных приведена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что локальное рентгеновское облучение в дозе 80 Гр вызывало повышение уровня показателей ПОЛ у животных контрольной группы практически в течение всего периода наблюдений (2 мес). Уже на 3-и сутки после облучения у животных отмечали достоверное повышение уровня начального продукта свободнорадикального каскада (ДК) на 32 % ($p < 0,05$). На 7-е – 14-е сутки наблюдений рос уровень и конечного продукта – МДА, он был в 1,5–2 раза выше нормы. В последующем фиксировали достоверное превышение нормальных показателей со стороны одного или обоих продуктов ПОЛ вплоть до 60-х суток, когда содержание как ДК, так и МДА сохранялось на повышенном уровне (на 40–60 % выше нормы, $p < 0,05$). Следует отметить, что максимальные значения этих показателей наблюдали на 7-е–14-е сутки, что совпадало с началом интенсивного развития лучевого поражения кожи – формированием у подопытных животных дерматитов и лучевых язв.

В течение 2-й недели в зоне локального облучения кожи бедра крыс контрольной группы отмечался сначала отёк, некроз коллагеновых волокон в нижних отделах ретикулярного слоя. В гиподерме и мышечном

Таблица 1. Влияние монохроматического света на показатели ПОЛ в сыворотке крови крыс с локальным рентгеновским облучением в дозе 80 Гр ($x \pm S_x$)

Группа	Сроки наблюдения, сут						
	3-и	7-е	14-е	21-е	30-е	45-е	60-е
<i>ДК, ммоль/л (%)</i>							
2,13±0,12 (100)							
Интактная							
Контрольная с ЛО (n=60)	2,81±0,18 (132,0)*	2,94±0,22 (138,0)*	3,28±0,41 (154,0)*	2,49±0,52 (117,0)	4,81±0,31 (110,6)	3,95±0,56 (90,8)	6,21±0,61 (142,8)*
Фотогруппа 1 (красный свет) (n=42)	3,35±0,31 (157,3)*	2,17±0,14 (102,0) [#]	1,71±0,32 (80,3) [#]	2,12±0,16 (99,5)	4,63±0,87 (106,4)	4,97±0,85 (114,3)	5,25±1,05 (120,7)
Фотогруппа 2 (синий свет) (n=42)	2,86±0,25 (134,3)*	2,44±0,12 (114,5)	1,68±0,19 (79,0) [#]	1,75±0,11 (82,2)	4,46±0,56 (102,5)	4,57±0,84 (105,0)	4,47±0,65 (102,8)
<i>МДА, мкмоль/л (%)</i>							
4,35±0,38 (100)							
Интактная							
Контрольная с ЛО (n=60)	4,88±0,23 (112,2)	8,36±0,34 (192,2)*	6,56±0,58 (150,8)*	3,68±0,55 (172,8)*	3,19±0,48 (149,8)*	3,51±0,33 (164,8)*	3,68±0,55 (172,8)*
Фотогруппа 1 (красный свет) (n=42)	3,94±0,41 (90,6)	5,68±0,37 (130,6) [#]	5,54±0,64 (127,4)	1,94±0,28 (91,18) [#]	2,45±0,34 (115,0)	2,28±0,32 (107,0) [#]	1,94±0,28 (91,18) [#]
Фотогруппа 2 (синий свет) (n=42)	4,58±0,35 (105,3)	10,15±1,14 (233,3)*	6,53±0,85 (150,1)*	1,90±0,22 (89,2) [#]	1,69±0,31 (79,3)	1,89±0,19 (88,7) [#]	1,90±0,22 (89,2) [#]

Примечание. * различия достоверны относительно показателей интактной группы; [#] относительно показателей контрольной группы.

Здесь и в табл. 2.

слое некроз сопровождался признаками флегмонозного воспаления. Прогрессирование постлучевого патоморфоза приводило к полностью сформированной лучевой язве, на поверхности которой располагается гнойно-некротическая корочка толщиной 0,2 см. Кожа полностью лишена придатков. Под некротической корочкой у некоторых животных определялся некроз дермы глубиной до 1,5 см, а также некроз гиподермы и мышечной ткани (рис. 1).

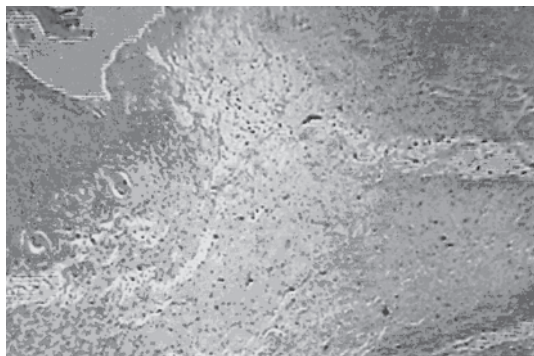


Рис. 1. Лучевая язва кожи бедра крысы на 14-е сутки после локального облучения. Глубокий фибриноидный некроз мягких тканей кожи, гиподермы и мышечной ткани. Резкий отёк верхних слоёв дермы. Окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 70$

Очевидно, патологические изменения в коже и подлежащих тканях сопровождались выбросом в кровь продуктов клеточного разрушения, в частности продуктов ПОЛ. Однако уже на 60-е сутки, когда у подопытных животных наступало видимое заживление лучевого дефекта, высокий уровень активности процессов ПОЛ мог свидетельствовать о достаточно стойких нарушениях общего метаболизма вследствие локального лучевого поражения.

Фотомодуляция красным светом в зоне локального рентгеновского воздействия приводила к заметному сокращению периода пероксидации у облучённых животных.

Только в ранний период после локального облучения (3-и – 7-е сутки) отмечали повышение сначала ДК приблизительно в 1,5 раза сверх нормы ($p < 0,05$), а затем МДА, которое фиксировали только в конце 1-й недели наблюдений. На 7-е сутки, в период первых манифестаций лучевого повреждения кожи, регистрировали умеренное (на 30 %, $p < 0,05$) повышение МДА в сыворотке. В дальнейшем, практически на протяжении всего оставшегося периода наблюдений, уровень продуктов ПОЛ в фотогруппе с красным светом оставался в пределах нормы. О позитивном влиянии красного света

на нормализацию ПОЛ свидетельствовало также то, что показатели ПОЛ в этой фотогруппе были достоверно ниже, чем в контрольной группе животных с локальным облучением как в ранний период развития местного лучевого повреждения (первые две недели), так и в поздний (30-е и 60-е сутки).

Применение синей фотоматрицы не так однозначно влияло на содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови подопытных животных. В первые две недели исследования регистрировали более резкие колебания показателей по сравнению с фотогруппой с красным светом. На 3-и сутки наблюдали умеренное повышение уровня ДК (на 34 % выше нормы, $p < 0,05$). Уровень МДА возрастал позднее – на 7-е сутки и более чем в два раза превышал норму ($p < 0,01$). Также значения этого показателя достоверно превышали аналогичные в группе с красным светом ($p < 0,05$). На 14-е сутки этот показатель оставался повышенным относительно нормы в 1,5 раза ($p < 0,05$). Уровень ДК всё это время был в пределах нормы или несколько ниже неё. Только с 21-х суток и уже до конца наблюдений в данной группе фиксировали стабильную нормализацию содержания всех изучаемых продуктов ПОЛ.

Динамика активности основных ферментов АОС в сыворотке крови приведена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, локальное облучение в дозе 80 Гр вызывало у животных контрольной группы стойкое и достоверное снижение активности антиоксидантных ферментов (на 20–40 % относительно нормы) начиная с третьих суток и в дальнейшем, в течение всего первого месяца исследований. На 30-е сутки была зафиксирована временная нормализация активности АО-ферментов. В более поздний период (45-е – 60-е сутки) появлялись разнонаправленные колебания ферментативной активности, при этом уровень активности каталазы повышался (на 45-е сутки на 45 % выше нормы, $p < 0,05$), а СОД снижался (на 20 % на 60-е сутки, $p < 0,05$).

Фотомодуляция красным светом участка облучённой кожи вызывала фазные изменения АО-ферментативной активности в организме. На 3-и сутки активность АО-ферментов оставалась в норме, а к 7-м суткам возникала тенденция к повышению активности СОД ($p > 0,05$) и резкий подъём активности каталазы (в 2,8 раза выше нормы, $p < 0,001$). После периода временной нормализации (14-е сутки) снова появля-

Таблица 2. Влияние монохроматического света на показатели АО-системы в сыворотке крови крыс с локальным рентгеновским облучением в дозе 80 Гр ($x \pm S_x$)

Группа	Сроки наблюдения, сут						
	3-и	7-е	14-е	21-е	30-е	45-е	60-е
<i>СОД, усл. ед. (%)</i>							
3,85±0,15 (100)							
Интактная Контрольная с ЛО (n=60)	3,12±0,11 (81,0)*	2,34±0,09 (60,8)*	2,85±0,16 (74,0)*	2,43±0,21 (63,1)*	3,72±0,33 (96,6)	4,41±0,43 (114,5)	3,05±0,19 (79,2)*
Фото-группа 1 (красный свет) (n=42)	3,94±0,46 (102,3)	4,76±0,65 (123,6) [#]	4,25±0,56 (110,4) [#]	2,06±0,11 (53,5)*	4,04±0,34 (105,0)	3,15±0,45 (81,8)	4,85±0,77 (126,0) [#]
Фото-группа 2 (синий свет) (n=42)	3,44±0,27 (89,4)	4,28±0,75 (111,2) [#]	4,15±0,55 (107,8) [#]	1,95±0,12 (50,6)*	4,91±0,43 (127,5) ^{*#}	4,15±0,42 (107,8)	4,25±0,51 (110,4) [#]
<i>Каталаза, мккат/л (%)</i>							
29,23±2,50 (100)							
Интактная Контрольная с ЛО (n=60)	19,63±2,14 (67,2)*	18,54±1,82 (63,4)*	21,31±2,31 (72,9)*	17,54±2,77 (60,0)*	25,65±3,11 (87,7)	42,62±5,4 (145,8)*	32,95±3,44 (112,7)
Фото-группа 1 (красный свет) (n=42)	27,58±3,87 (94,3)	83,47±8,50 (285,6) ^{*#}	34,30±3,80 (117,3) [#]	42,95±5,14 (146,9) ^{*#}	27,97±4,23 (95,7)	39,84±3,87 (136,2)*	34,91±4,77 (119,4)
Фото-группа 2 (синий свет) (n=42)	35,63±4,16 (121,9)	86,13±9,34 (294,7) ^{*#}	35,96±4,11 (123,0) [#]	41,73±4,95 (142,8) ^{*#}	22,43±3,15 (76,7)	31,55±4,45 (108,0)	28,64±4,13 (98,0)

лись резкие колебания активности АО-ферментов. На 21-е сутки было зафиксировано резкое достоверное снижение (почти в 2 раза) активности СОД на фоне повышения (приблизительно в 1,5 раза, $p < 0,05$) активности каталазы. И в дальнейшем фаза нормализации (30-е сутки) сменялась фазой повышения активности АО-ферментов – каталазы на 45-е сутки (на 36 % выше нормы, $p < 0,05$) и СОД на 60-е сутки (на 26 %, $p < 0,05$). Практически в течение всего периода исследований уровень активности исследуемых ферментов был достоверно выше аналогичных показателей контрольной группы животных с локальным облучением.

При применении синего света динамика активности АО-ферментов была в целом аналогична таковой в группе, применявшей

красный свет, в первый месяц наблюдений. Фотомодуляция обеспечивала поддержку нормального уровня АО-активности в течение двух недель, причем на 7-е сутки также отмечали резкий подъем (почти в 3 раза, $p < 0,001$) наиболее мобильного АО-фермента – каталазы. На 21-й день в этой группе, как и группе, принимавшей красный свет, фиксировали истощение активности СОД (снижение показателя в 2 раза, $p < 0,01$) и подъем активности каталазы (на 42 % выше нормы, $p < 0,05$). Однако в более поздний период (30-й день) уровень активности СОД тоже повышался и даже превышал нормальные значения ($p < 0,05$). В последующем, вплоть до конца наблюдений, в этой группе наблюдали стабильную нормализацию активности исследуемых ферментов. Следова-

тельно, при фотостимуляції синім світлом рівень активності АО-ферментів почти весь період спостережень також був достовірно вище, ніж у контрольних тварин з локальним облученням.

Положительная динамика восстановления показателей ПОЛ и АО-факторов являлась не только позитивным общесистемным эффектом фототерапии, но и была тесно связана с особенностями воздействия света на постлучевую патоморфоз. Уже на 7-е сутки после локального рентгеновского облучения и фототерапии как красным, так и синим светом, наряду с развитием альтернативных процессов во всех слоях облученной зоны кожи, определялись признаки репаративных процессов в соединительной ткани. На 14-е сутки (пике деструктивных процессов с развитием гнойно-некротической лучевой язвы в контрольной группе) в группе крыс, получивших фототерапию на фоне признаков продолжающихся деструктивных процессов в глубине мягких тканей, особенно в мышечном слое, некротические массы практически утилизировались, а количество капилляров в дерме увеличивалось до $18,5 \pm 1,3$ в поле зрения. Отмечалась активизация иммунной реакции с увеличением количества лимфоцитов как в дерме, так и в гиподерме ($146-300 \pm 4,2$ в поле зрения), рис. 2.

Использование как синего, так и красного света стимулировало антиоксидантную активность в организме, в частности, за счёт основных АО-ферментов. Практически весь период исследования у животных, которых лечили, активность АО-ферментов поддерживалась на нормальном уровне или же значительно росла, при этом достоверно превышая соответствующие показатели у нелеченных крыс контрольной группы с локальным облучением [17, 18]. Очевидно, именно такая активизация АО-системы обеспечивала нормализацию свободнорадикальных процессов у животных с местными лучевыми повреждениями, получивших фотомодуляцию.

Список литературы

1. Гиппократ. Избранные книги «О воздухах, водах и местностях» / Гиппократ. – М. : Сварог, 1994. – 736 с.
2. Владимиров Ю. А. Фотобиологические основы терапевтического применения лазерного облучения / Ю. А. Владимиров, А. Н. Осипов, Г. И. Клебанов // Биохимия. – 2004. – Т. 69, № 1. – С. 103–113.
3. Лазеротерапия: клиническая эффективность и молекулярно-клеточные механизмы / Г. И. Клебанов, М. В. Крейнина, М. Г. Мархолия [и др.] // Сб. тр. Восьмой междунар. научн.-практ. конф. по квантовой медицине, 17–22 ноября 2001, Блед, Словения. – М. : Ассоциация квантовой медицины и ЗАО «Милта – ПКП ГИТ», 2002. – С. 53–66.

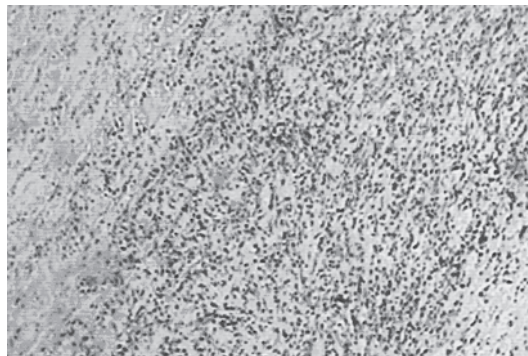


Рис. 2. Кожа бедра крыс на 14-е сутки после облучения и фототерапии красным светом. Почти полная резорбция гнойно-некротических масс, выраженная лимфоидная инфильтрация лучевого повреждения. Окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 70$

Таким образом, фототерапия красным и синим светом на зону, подвергшуюся рентгеновскому облучению в большой дозе, и окружающие этот участок здоровые ткани предотвращала интенсификацию ПОЛ и содействовала сохранению и даже росту активности ферментов антиоксидантной защиты, что способствует нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса – одного из важнейших составляющих гомеостаза организма.

Положительная динамика нормализации процессов ПОЛ и восстановления активности АО-ферментов в сыворотке крови животных после фототерапии свидетельствовала об определённой связи с процессами репарации и эпителизации лучевой язвы, начальные признаки которых имели место на ранних сроках светолечения.

Следовательно, воздействие квантов света в видимом диапазоне (красный свет – 660 нм, синий – 470 нм) на локальный участок кожи вызывает общесистемный ответ во всём объёме циркулирующей крови.

Это свойство фототерапии – нормализацию проантиоксидантного гомеостаза – важно принимать во внимание при разработке методов коррекции и профилактики постлучевых осложнений при лучевой терапии.

4. *Владимиров Ю. А.* Фотохимические реакции, лежащие в основе биостимулирующего действия излучения лазеров и светодиодов / Ю. А. Владимиров, А. Н. Осипов, Т. В. Жидкова // Применение лазеров в медицине и биологии : матер. XXXV Междунар. научн.-практ. конф., 25–28 мая 2011 г., г. Харьков. – Харьков, 2011. – С. 166–167.
5. *Коробов В. А.* Лейкоцитарная реакция периферической крови и стенок брюшной полости здоровых экспериментальных животных на действие монохроматического и немонахроматического излучения с длиной волны 1,0 мкм / В. А. Коробов, Т. А. Лесная // Применение лазеров в медицине и биологии: матер. XXXV Междунар. научн.-практ. конф., 25–28 мая 2011 г., г. Харьков. – Харьков, 2011. – С. 228–229.
6. *Кару Т. Й.* Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии / Т. Й. Кару // Лазерная медицина. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 7–15.
7. *Готовский Ю. В.* Цветовая светотерапия / Ю. В. Готовский, Л. Б. Косарева, Ю. Ф. Перов. – М. : ИМЕДИС, 2009. – 464 с.
8. *Weiss R. A.* Clinical trial of a novel non-thermal LED array for reversal of photoaging: clinical, histologic, and surface profilometric results / R. A. Weiss, D. H. R. Geronemus // *Lasers Surg. Med.* – 2005. – Vol. 36. – P. 85–91.
9. Clinical experience with light-emitting diode (LED) photomodulation / R. A. Weiss, D. H. McDaniel, R. Geronemus [et al.] // *Dermatol. Surgery.* – 2005. – Vol. 31. – P. 1199–1205.
10. *Коробов А. М.* Фототерапевтические аппараты Коробова серии «Барва» / А. М. Коробов, В. А. Коробов, Т. А. Лесная. – Харьков : Контраст, 2008. – 176 с.
11. *Львовская Е. И.* Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е. И. Львовская, И. А. Волчегорский // *Вопр. мед. химии.* – 1991. – № 2. – С. 37–39.
12. *Карпищенко А. И.* Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) под ред. проф. А. И. Карпищенко. – СПб : Интермедика, 1997. С. 48–52.
13. *Королюк М. Н.* Метод определения активности каталазы / М. Н. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–18.
14. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // *Лаб. дело.* – 1990. – № 2. – С. 88–91.
15. *Саркисов Д. С.* Микроскопическая техника : Руководство / под ред. Д. С. Саркисова и Ю. Л. Петрова. – М. : Медицина, 1991. – 544 с.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 53 p.
17. *Барабой В. А.* Перекисное окисление и радиация / В. А. Барабой, В. Э. Орел, И. М. Карнаук; под ред. акад. Д. М. Гродзинского. – К. : Наук. думка, 1991. – 255 с.
18. *Адейшвили-Сыромятникова М. К.* Состояние липопероксидации у больных раком легкого при проведении лучевой терапии / М. К. Адейшвили-Сыромятникова, Л. Г. Диголь, Ю. В. Загоруйко // Применение лазеров в медицине и биологии : матер. XXXI Междунар. научн.-практ. конф., 20–23 мая 2009 г., г. Харьков. – Харьков, 2009. – С. 9–10.

С.М. Пушкар, В.З. Гертман, Л.В. Білогурова

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ФОТОТЕРАПІЇ ОПТИЧНОГО ДІАПАЗОНУ НА РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНІ ПОРУШЕННЯ ГОМЕОСТАЗУ

В експерименті досліджена ефективність впливу двох довжин хвиль (червоне і синє світло) на стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи і деякі морфофункціональні показники загояння променевих виразок. Проведення фототерапії по запропонованих схемах приводило до нормалізації процесів ПОЛ і відновлення активності АО-ферментів у сироватці крові тварин, а також до прискорення процесів репарації і епітелізації променевих виразок.

Ключові слова: фототерапія, іонізуюча радіація, променеві виразки, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

S.N. Pushkar, V.Z. Gertman, L.V. Belogurova

THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC EFFECT OF PHOTOTHERAPY IN THE OPTICAL RANGE ON THE RADIATION-INDUCED DISORDERS OF HOMEOSTASIS

The experiment studied the effectiveness of the influence of two wavelengths (red and blue light) on the state of lipid peroxidation (LPO), antioxidant system and some morphological indices of healing radiation ulcers. Conduct of phototherapy on the proposed scheme leads to a positive dynamic of the normalization of LPO processes and restore the activity of AO-enzymes in the serum of animals as well as to accelerate the process of repair and epithelization of radiation ulcers.

Key words: phototherapy, ionizing radiation, radiation ulcers, lipid peroxidation, antioxidant system.

Поступила 31.03.11

УДК 616.36+616.89-008.44.13:541.515

А.А. Бабанін, Г.М. Захарова, О.Л. Товажнянська,
О.Л. Малєв, В.Б. Каліберденко*

*Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, м. Сімферополь
Харківський національний медичний університет

ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ І ЛІПІДІВ ПРИ АЛКОГОЛЬНО-ЕНДОТОКСИНОВОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ

В експерименті на щурах вивчено рівень біохімічних маркерів окисного стресу при алкогольно-ендотоксिनній інтоксикації. Показано, що додаткове введення ендотоксину на тлі попередньої алкогольної інтоксикації супроводжувалося збільшенням сироваткового вмісту продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів. При цьому окисній модифікації піддавалися не лише ліпіди, але й білки. Це свідчить про те, що під дією вільних радикалів у першу чергу змінюється структура білкових молекул. Це пов'язане з впливом вільних радикалів на внутрішньоклітинні структури. Ендотоксин, крім прямої токсичної дії, додатково стимулює вироблення вільних радикалів, що призводить до збільшення токсичного ефекту.

Ключові слова: *алкоголь, алкогольна хвороба печінки, ендотоксин.*

Відомо, що гостре алкогольне отруєння, особливо хронічна алкогольна інтоксикація, сприяє підвищенню кишкової проникності [1, 2]. У свою чергу це збільшує абсорбцію ендотоксину з тонкого кишечника, що відіграє важливу роль у розвитку ендотоксинемії, що спостерігається при алкогольному ураженні печінки [3, 4]. Перехресна толерантність між гострою алкогольною інтоксикацією й ендотоксинемією призводить до продукування печінкою цитотоксичних цитокінів і супероксидних аніонів, а спільне введення етанолу і ендотоксину призводить до більшого ураження печінки, що визначається збільшенням вмісту в крові маркерів цитолізу – АлАТ, АсАТ. У фізіологічних умовах ендотоксин, що надходить з кишечника, є облігатним стимулом імунної системи й бере участь у складних процесах гомеостазу. Але за певних патологічних умов (при порушенні кровопостачання, оперативних втручаннях, пухлинах, серцево-судинній недостатності, портальній гіпертензії будь-якої етіології; пригніченні функції кишкового кровотоку, запальних процесах у кишечнику, підшлунковій залозі, печінці, при цукровому діабеті, шоку, наркозі) виникає системна ендотоксинемія кишкового походження, в основі якої лежить порушення механізмів нейтралізації ендотоксину.

У зв'язку з тим, що печінка є органом-мішенню, де перетинається взаємодія етанолу й ендотоксину, практичний інтерес викликає вивчення токсичної дії ендотоксину на печінкові клітини в умовах алкогольних інтоксикацій для патолого-анатомічної та судово-медичної практики.

У численних наукових працях висвітлюється в основному імунологічні та патогенетичні механізми впливу ендотоксину на тканину печінки, проте морфологічний субстрат, особливо при спільному впливі алкоголю й ендотоксину, дотепер вивчений недостатньо. Дослідження біохімічних показників вільнорадикальних процесів при поєднаному впливі алкоголю й ендотоксину є важливим, своєчасним і перспективним.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 80 нелінійних статевозрілих щурах обох статей з масою від 200 до 250 г, розділених на чотири групи по 20 у кожній. Тваринам 1-ї групи після попереднього 30-добового внутрішньошлункового введення 40% -вого водяного розчину етанолу в кількості 0,015 моль 96% -вого етанолу на 1 г маси тіла (по В.А. Кононяченко) [6] протягом семи діб робили інтраперитонеальні ін'єкції препарату ендотоксину (ЕТ) кишкової палички (фірми Sigma USA ДО-235) з розрахунку 0,1 мг на 1 кг маси тіла (по Н.В. Чає). Тваринам 2-ї групи на тлі попередньої 90-до-

© А.А. Бабанін, Г.М. Захарова, О.Л. Товажнянська та ін., 2011

бової алкоголізації вводили препарат ЕТ при аналогічних умовах досвіду й у тій же дозі. Щурам 3-ї групи вводили препарат ЕТ на тлі попередньої 180-добової алкоголізації. Четверту групу склали інтактні тварини (контроль).

Тварин утримували в стандартних умовах і на стандартному раціоні харчування. В роботі були використані «Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [7]. Сироватку крові для біохімічних досліджень одержували із цільної крові центрифугуванням при 50 c^1 протягом 30 хв. Спонтанну окисну модифікацію білків сироватки крові проводили по методу R.L. Levin в модифікації О.Є. Дубиніної [8, 9]. Молекули середньої маси визначали по методу Н.І. Габріелян у модифікації Д.Л. Брасюк [10, 11]. Вміст кон'югованих дієнів і дієнкетонів визначали по методиці І.Д. Стальної в модифікації К.С. Казакова та Л.Л. Сидорової. Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за допомогою діагностичних наборів ТБК-Агат по методиці М. Mihaга.

Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих біохімічних показників показав підвищення в сироватці крові вмісту маркерів окисного стресу – продуктів окисної модифікації білків і ліпопероксидації. Окисна модифікація білків була найбільш виражена у щурів 1-ї групи: перевищувала норму в 5,3 рази. У щурів 2-ї і 3-ї груп відмі-

чалось деяке зниження показників окисної модифікації білків, особливо в 3-й групі: в 5,2 і 5,15 разів відповідно порівняно з нормою (рис. 1).

Пік значень пептидів середньої маси, зафіксований у щурів 2-ї групи, склав $0,59 \pm 0,05$, що перевищує норму в 2,27 рази. Найменше значення пептидів середньої маси у порівнянні з контролем визначалося у тварин 1-ї групи – $0,49 \pm 0,02$, що вище норми в 1,88 рази. У тварин 3-ї групи у порівнянні з 2-ю вміст пептидів середньої маси був трохи зниженим і складав $0,57 \pm 0,058$ (рис. 2).

Вміст кон'югованих дієнів у щурів усіх трьох експериментальних груп був підвищеним у середньому в 2,8 рази. Тенденція до збільшення простежувалась і за рівнем вмісту дієнкетонів у щурів цих груп. Так, вміст дієнкетонів у щурів 1-ї групи підвищувався в 1,44 рази відносно контролю, 2-ї групи – в 1,48 рази, 3-ї – в 1,53 рази (рис. 3).

Також був визначений надлишковий вміст вторинних продуктів ліпопероксидації МДА в усіх експериментальних групах порівняно з контролем: він залишався на одному рівні і перевищував норму в 1,68 рази (рис. 4).

Отже, при зловживанні алкоголем досить швидко з'являються ультраструктурні ушкодження епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника, підвищується проникність стінок кишечника для макромолекул та розвивається «синдром негерме-

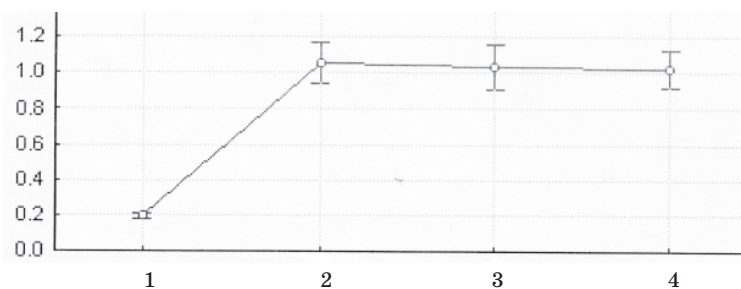


Рис. 1. Вміст продуктів окисної модифікації білків при ураженні ендотоксином (ЕТ) на тлі алкоголізації різних строків: 1 – інтактні; 2 ЕТ+алкоголь(А) 30 діб; 3 – ЕТ+А 90 діб; 4 – ЕТ+А 180 днів

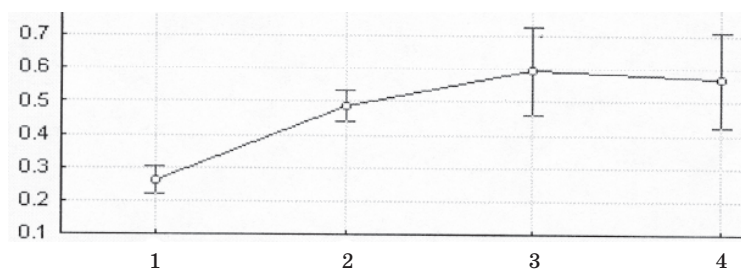


Рис. 2. Вміст пептидів середньої маси при ураженні ендотоксином на тлі алкоголізації різних строків. 1–4 – ті самі, що і на рис. 1

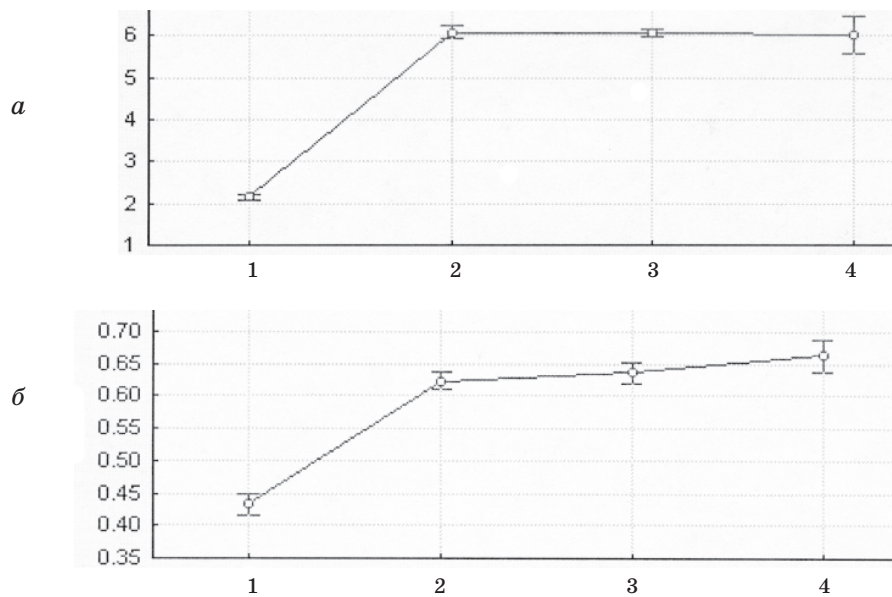


Рис. 3. Вміст кон'югованих дієнів (а) і дієнкетонів (б) при ураженні ендотоксином на тлі алкоголізації різних строків. 1–4 – ті самі, що і на рис. 1

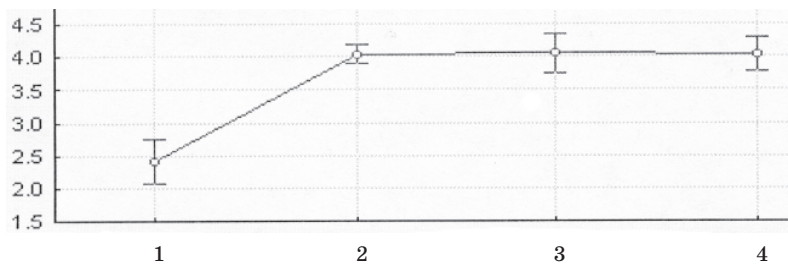


Рис. 4. Вміст малонового діальдегіду при ураженні ендотоксином на тлі алкоголізації різних строків. 1–4 – ті самі, що і на рис. 1

тичної кишки», що призводить до розвитку ендотоксинемії.

Слід відмітити, що при гострому алкогольному ексцесі безпосередньо ушкоджується кишечник і розвивається дисбактеріоз, що веде до збільшення загальної кількості грамнегативних бактерій. При цьому алкоголь руйнує кишкову паличку й інші грамнегативні анаероби кишечника, чим різко збільшує продукцію ендотоксину.

Таким чином, алкогольна інтоксикація викликає підвищення вмісту ендотоксину і збільшує його вплив, що призводить до активації процесів перекисного окиснення молекул білків і ліпідів. Це, у свою чергу, пов'язане з підвищенням вироблення вільних радикалів при комбінованому впливі алкоголю й ендотоксину.

Висновки

1. Поєднана дія алкоголю і ендотоксину супроводжується статистично вірогідним

збільшенням сироваткового вмісту як первинних, так і вторинних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів. Вміст кон'югованих дієнів при поєднаній дії алкоголю і ендотоксину в усіх експериментальних групах підвищується у середньому в 2,8 раза в порівнянні з контролем, вміст перевищує норму в 1,7 раза.

2. На тлі попередньої алкогольної інтоксикації після введення ендотоксину в сироватці крові відзначається також збільшення продуктів окисної модифікації білків. В експериментальних групах їхній вміст був більш ніж у 5 разів вище, ніж в контрольній групі, так само стабільно високим залишався вміст пептидів середньої маси, що свідчило про змінювання структури білкових молекул під дією вільних радикалів.

3. Ендотоксин, крім прямої токсичної дії, додатково стимулює вироблення вільних радикалів, що призводить до збільшення токсичного ефекту.

Список литературы

1. Григорьев П. Я. Алкогольная болезнь печени / П. Я. Григорьев, И. Н. Яковенко // Московск. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 13 – 15.
2. Pathogenesis of alcoholic liver disease-recent advances / A. A. Nanji, G. L. Su, M. Laposata, S. W. French // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2002. – Vol. 26, № 5. – P. 731–736.
3. Маколкин В. И. Патогенез и эволюция поражения внутренних органов при хроническом алкоголизме / В. И. Маколкин // Терап. архив. – 1987. – № 2. – С. 3–6.
4. Серов В. В. Морфологическая диагностика заболеваний печени / В. В. Серов, К. И. Лаппиш. – М. : Медицина, 1989. – 336 с.
5. The role of gut-derived bacterial toxins and free radicals in alcohol-induced liver injury / R. G. Thurman, V. U. Bradford, Y. Iimuro [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – № 13. – P. 39–50.
6. Клинико-экспериментальные исследования реакции сердечно-сосудистой системы на алкоголь в зависимости от режима его употребления / В. А. Кононяченко, В. А. Фролов, В. С. Дворников, В. М. Могилевский // Кардиология. – 1983. – № 7. – С. 102–103.
7. Кожемякин Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякин. – К., 2002. – 155 с.
8. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Порогов // Вопр. мед. химии. – 1995. – № 1. – С. 24–26.
9. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е. Е. Дубинина, М. Г. Морозова, Н. В. Леонова // Вопр. мед. химии. – 2000. – № 4. – С. 1–11.
10. Габриэлян Н. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.
11. Брасюк Д. Л. Модификация метода определения молекул средней массы / Д. Л. Брасюк // Клини. лаб. диагностика. – 1995. – № 1. – С. 18.

А.А. Бабанин, А.Н. Захарова, Е.Л. Товажнянская, А.Л. Малев, В.В. Калиберденко

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНО-ЭНДОТОКСИНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ

В эксперименте на крысах изучен уровень биохимических маркеров окислительного стресса при алкогольно-эндотоксиновой интоксикации. Показано, что дополнительное введение эндотоксина на фоне предыдущей алкогольной интоксикации сопровождалось увеличением сыровоточного содержания продуктов свободнорадикального окисления липидов. При этом окислительной модификации подвергались не только липиды, но и белки. Это свидетельствует о том, что под действием свободных радикалов в первую очередь изменяется структура белковых молекул. Это связано с влиянием свободных радикалов на внутриклеточные структуры. Эндотоксин, кроме прямого токсического действия, дополнительно стимулирует выработку свободных радикалов, которая приводит к увеличению токсического эффекта.

Ключевые слова: алкоголь, алкогольная болезнь печени, эндотоксин.

A.A. Babanin, A.N. Zakharova, O.L. Tovazhnyanska, A.L. Malev, V.B. Kaliberdenko

OXIDIZING MODIFICATION OF PROTEINS AND LIPIDS AT ALCHOL-ENDOTOCSIC LIVER DAMAGE

In work level of biochemical markers of oxidising stress is experimentally studied at alcohol-endotoxic intoxications. Additional introduction of an endotoxin, against the previous drunkenness, was accompanied by augmentation of serumal contents of products of is free-radical oxidation of lipids. Thus were exposed to oxidising updating not only lipids, but also proteins. It means that under the influence of free radicals the structure of albuminous molecules first of all changes. It is bound to influence of free radicals on intracellular structures. The endotoxin, except direct toxic action, in addition stimulates development of free radicals which leads to augmentation of toxic effect.

Key words: alcohol, alcoholic illness of liver, endotoxin.

Поступила 14.02.11

УДК 616-008.3:616.127-002.4-092.4

Н.А. Чиж, А.Г. Бабаева, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НЕКРОЗА МИОКАРДА КРИОХИРУРГИЧЕСКИМ СПОСОБОМ

Исучена зависимость показателей variability сердечного ритма (ВСР) от параметров криовоздействия на сердце. Выявлено, что спектральные параметры ВСР зависят от длительности криовоздействия на миокард и могут иметь диагностическое значение в определении величины зоны некроза миокарда.

Ключевые слова: *variability сердечного ритма, модель некроза миокарда, криовоздействие.*

Заболеваемость инфарктом миокарда в Украине составляет около 50 тыс. случаев в год [1]. Это обстоятельство заставляет врачей и исследователей искать новые пути и подходы к ранней диагностике и терапии данного заболевания.

В качестве интегрального критерия функционального состояния организма в диагностическом аспекте может выступать variability сердечного ритма (ВСР). Характеристика ВСР позволяет оценить совокупную мощность энергетического спектра нейрогуморальной регуляции, индивидуальные и типологические особенности физиологических реакций на изменяющиеся условия внутренней и внешней среды [2].

Цель работы заключалась в исследовании ВСР на модели некроза миокарда, выполненной криохирургическим способом.

Материал и методы. Эксперименты выполнены в соответствии с положениями «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Работа проведена на 45 нелинейных крысах-самках массой 180–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Моделирование некроза миокарда у животных проводили криохирургическим способом под эфирным масочным наркозом на спонтанном дыхании в положении на спине. Криовоздействие на сердце осуществляли с помощью автономного азотного инструмента с диам. аппликатора 3 мм. ЭКГ жи-

вотных регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр» (Нейрософт, Россия) до операции, непосредственно после операции и на 1, 7, 14 и 30-е сутки после операции. По ЭКГ определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) в минуту и показатели сердечного ритма: VLF – мощность в диапазоне очень низких частот (0,0033–0,04 Гц); LF – мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц); HF – мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц) и SDNN – стандартное отклонение RR-интервалов.

Животных разделили на три группы: 1-я – интактные, показатели ЭКГ которых снимали под эфирным наркозом (1-я контрольная – 5 крыс); 2-я – крысы после торакотомии, выполненной под эфирным наркозом (2-я контрольная), – 5 крыс. Животные 3-й группы после криодеструкции миокарда разделены на три подгруппы (по 5 в каждой), которые отличались длительностью криовоздействия на сердце в течение: подгруппа А – 10 с, подгруппа Б – 15 с, подгруппа В – 30 с.

Статистическую обработку результатов проводили параметрическим методом Стьюдента–Фишера с использованием t-критерия и непараметрическим методом MANOVA.

Результаты и их обсуждение. В нормальное модулирующее действие на сердечный ритм оказывает вегетативная нервная система. Центральная нервная система контролирует относительные уровни активности симпатического и парасимпати-

© Н.А. Чиж, А.Г. Бабаева, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский, 2011

ческого отделов обычно по механизму обратной связи [3]. Кроме того, в формировании картины ВСР, помимо вегетативных экстракардиальных влияний, существенную роль играет электрофизиологическая активность собственно миокарда и проводящей системы сердца.

В норме ЧСС у ненаркотизированных крыс составляла 480 в 1 мин. Введение животных в наркоз приводило к снижению этого показателя (таблица), что согласуется с данными [4].

Операционная травма является сильным фактором, приводит к стрессовой перестройке кровообращения и развитию патологических сдвигов внутренней среды организма. Между тяжестью операционной травмы и ответными реакциями системы нейрогуморального регулирования установлена прямая зависимость [3].

После проведения оперативных вмешательств отмечали линейную зависимость в снижении ЧСС, связанной с тяжестью операционной травмы. С первых суток наблюдения происходило восстановление показателя ЧСС во всех опытных подгруппах, и в дальнейшем он достоверно не отличался от такового в 1-й контрольной группе (таблица).

Исследования стандартного отклонения (SDNN), которое является интегральным показателем ВСР в целом, показали, что после торакалотомии оно практически не изменялось на протяжении всего срока наблюдений относительно такового в 1-й контрольной группе (таблица).

По данным [5], в острой фазе инфаркта миокарда снижение показателя SDNN связано с развитием дисфункции левого желудочка.

В наших исследованиях после проведения криодеструкции миокарда в подгруппах Б и В отмечали снижение стандартного отклонения большее, чем в 1-й контрольной группе. К концу срока наблюдения в опытных подгруппах стандартное отклонение повышалось в зависимости от длительности криовоздействия.

После введения животного в наркоз в 1-й контрольной группе ритмограмма ВСР соответствовала 3-му классу по Жимайтите [6]. Данный вариант ритмограммы и структура ВСР указывали на стабилизацию ритма сердца с переходом его регуляции с рефлекторного, вегетативного уровня руководства на более низкий – гуморально-метаболический, который не способен быстро обеспечивать гомеостаз (таблица).

По оценке спектрограммы и показателей спектрального анализа в опытных подгруппах и в группе после торакалотомии было выявлено, что общая мощность спектра нейрогуморальной модуляции резко снижена (в 2 раза) относительно 1-й контрольной группы.

Существуют две гипотезы функционирования сердца в меняющихся условиях. По одной из них экстремальные состояния приводят к функциональной изоляции сердца от внешних нервных влияний, при которой насосная функция сердца поддерживается за счёт собственного водителя ритма [7, 8]. По другой гипотезе в условиях неэффективного функционирования периферических аппаратов вегетативной нервной системы происходит, наоборот, централизация управления сердечным ритмом [9]. В работе [10] показано, что снижение ВСР происходит и при переходе на интракардиальный уровень регуляции, и при централизации управления сердечной деятельностью [10].

Транзиторное снижение ВСР после некроза миокарда является прогностическим признаком реакции нервной системы на острую фазу некроза миокарда. Предполагается, что выраженное подавление ВСР является следствием уменьшения чувствительности клеток синусового узла к нейромодулирующим воздействиям. Спектральный анализ ВСР у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, выявил снижение общей и индивидуальных мощностей спектральных компонентов [5].

У наркотизированных крыс баланс отделов вегетативной нервной системы при модуляции синусового ритма характеризовался преобладанием активности симпатического отдела (таблица).

Состояние нейрогуморальной регуляции у животных после проведения торакалотомии (2-я контрольная группа) в модуляции сердечного ритма характеризовалось низким уровнем вагальных, симпатических и гуморально-метаболических влияний. Воздействие низких температур на миокард приводило к уменьшению вклада гуморально-метаболической составляющей в спектр и усилению влияния вегетативной регуляции на синусовый ритм, что может свидетельствовать об активации регуляторного влияния со стороны центральной нервной системы. После криодеструкции миокарда отмечали выравнивание симпатовагального баланса за счёт усиления влияния парасим-

Динамика ЧСС и показатели вариабельности сердечного ритма крыс после криовоздействия

Группа	Срок наблюдения, сут				
	после операции	1-е	7-е	14-е	30-е
<i>ЧСС, число в мин</i>					
1-я контрольная	420±25				
2-я контрольная	402,0±16,0	412,0±15,7	408,0±19,5	417,0±10,9	415,0±14,5
3-я опытная					
А	354,0±9,0 ^{1,2}	427,5±9,9	420,0±19,9	420,0±10,6	417,0±16,3
Б	348,0±12,2 ^{1,2}	416,0±14,5	418,0±15,5	429,0±19,6	429,0±19,3
В	325,0±10,7 ^{1,2}	389,0±19,9	401,0±16,2	400,0±15,3	407,0±13,4
<i>SDNN, мс</i>					
1-я контрольная	10,0±0,8				
2-я контрольная	9,0±1,9	10,0±2,5	9,0±1,9	10,0±1,5	11,0±1,7
3-я опытная					
А	8,0±1,9	4,0±0,8 ^{1,2}	8,0±1,0	6,0±1,2 ^{1,2}	10,0±5,6
Б	4,0±0,8 ^{1,2}	6,0±1,7 ^{1,2}	7,0±1,3 ¹	5,0±2,1 ^{1,2}	11,0±3,6 ¹
В	5,0±0,7 ^{1,2}	9,0±2,3	8,0±1,6	6,0±1,1 ^{1,2}	6,0±1,7 ^{1,2}
<i>VLF, мс² (%)</i>					
1-я контрольная	129,0±57,9 (76)				
2-я контрольная	12,2±4,2 ¹ (71)	218,0±54,5 ¹ (74)	195,0±71,5 (76)	226±58 ¹ (77)	431±76 ¹ (75)
3-я опытная					
А	32,0±6,3 ^{1,2} (80)	9,0±5,8 ^{1,2} (68)	7,0±3,8 ^{1,2} (66)	22,00±8,27 ^{1,2} (59)	129,0±59,9 ² (55)
Б	11,0±3,7 ¹ (61)	7,0±0,6 ^{1,2} (58)	19,0±8,2 ^{1,2} (70)	15,0±1,9 ^{1,2} (60)	197,0±11,8 ^{1,2} (68)
В	61,0±23,8 ^{1,2} (68)	28,0±6,9 ^{1,2} (42)	66,0±21,7 ^{1,2} (67)	45±25 ^{1,2} (71)	60,0±33,5 ^{1,2} (67)
<i>LF, мс² (%)</i>					
1-я контрольная	26,00±3,71 (15)				
2-я контрольная	3,0±1,2 ¹ (17)	66,0±14,5 ¹ (20)	35,00±8,23 (17)	65,0±22,5 ¹ (16)	106,0±29,5 ¹ (18)
3-я опытная					
А	6,0±1,92 ^{1,2} (15)	2,0±0,8 ^{1,2} (20)	4,00±1,51 ^{1,2} (18)	5,00±1,11 ^{1,2} (16)	69,0±22,5 ¹ (24)
Б	4,0±0,9 ¹ (22)	2,0±1,4 ^{1,2} (18)	5,0±1,3 ^{1,2} (20)	6,0±1,3 ^{1,2} (24)	42,0±18,6 ¹ (17)
В	21,0±4,1 ² (16)	18,0±3,3 ² (28)	19,0±2,6 ² (20)	7,0±1,2 ^{1,2} (15)	15,0±2,7 ^{1,2} (20)
<i>HF, мс² (%)</i>					
1-я контрольная	15,00±1,19 (9)				
2-я контрольная	2,00±0,37 ¹ (12)	21,0±2,5 ¹ (6)	14,0±2,9 (7)	22,0±4,5 ¹ (7)	34,0±3,7 ¹ (7)
3-я опытная					
А	2,0±0,9 ¹ (5)	1,00±0,34 ^{1,2} (12)	4,0±1,7 ^{1,2} (18)	7,0±1,2 ^{1,2} (25)	71,0±11,6 ^{1,2} (21)
Б	3,0±1,4 ¹ (17)	3,0±1,7 ^{1,2} (24)	2,0±0,3 ^{1,2} (10)	4,0±1,2 ^{1,2} (16)	44,0±3,6 ^{1,2} (15)
В	17,0±2,1 ² (16)	20,0±4,3 ¹ (30)	16,0±1,6 (14)	7,0±1,7 ^{1,2} (14)	6,0±1,1 ^{1,2} (13)

Примечание. p<0,05; ¹ различие достоверно относительно 1-й контрольной группы; ² различие достоверно относительно 2-й контрольной группы того же срока наблюдения.

патического звена нервной системы. Возможно, происходит активация (серотонин-, гистамин- и холинергических) механизмов, что приводит к повышению мощности в диапазоне низких частот (НФ) [11].

Изменения ВСП у животных опытных подгрупп имели достоверные отличия от таковых у крыс обеих контрольных групп, где превалировало влияние симпатической нервной системы.

В клинике у пациентов ВСП снижается вскоре после острого инфаркта миокарда и начинает восстанавливаться в течение нескольких недель. Восстановление достигает максимума (но не возвращается к исходному) через 6–12 месяцев после острого инфаркта миокарда [12].

В работе [13] показано, что скорость восстановления ВСП после острого инфаркта миокарда у экспериментальных животных коррелирует с риском возникновения в дальнейшем повторных инфарктов миокарда и случаями внезапной смерти [13].

Анализ спектра сердечного ритма у животных показал, что к концу 30-х суток мощность спектра в группе с торакотомией возрастала в 3,3 раза относительно группы интактных крыс. Возрастание мощности спектра наблюдалась и в опытных подгруппах (А, Б) после формирования субэпикардального некроза миокарда, вызванного криовоздействием на сердце. При этом было отмечено, что чем больше экспозиция криоинструмента с миокардом, тем менее выражен рост мощности спектра. Однако это не относилось к животным подгруппы В, которым моделировали трансмуральный некроз миокарда. По истечении всего срока наблюдения общий спектр в этой подгруппе не увеличился, а даже уменьшился на 17 % относительно раннего послеоперационного периода. Мера симпатовагального баланса

также осталась на уровне возникновения операционной травмы. Вероятнее всего, большая зона очага крионекроза миокарда, а следовательно, массивная гибель кардиомиоцитов оказывала заметное влияние как на регуляторные системы сердечного ритма в целом, так и на соотношение мощностей спектральных компонентов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении после криодеструкции миокарда ВСП, тонуса симпатического отдела автономной нервной системы, а также об увеличении парасимпатических влияний на сердце у наркотизированных крыс.

Выводы

1. После криодеструкции миокарда наблюдается снижение мощности спектра, а в процессе ремоделирования миокарда начиная с 7 суток отмечается восстановление этого показателя.

2. Спектральные параметры variability сердечного ритма зависят от длительности криовоздействия на миокард и могут иметь диагностическое значение в определении величины зоны некроза миокарда.

3. Криодеструкция миокарда приводит к усилению влияния парасимпатического звена нервной системы.

Перспективы последующих исследований в данном направлении: анализ ВСП может быть использован на модели некроза миокарда для доклинических испытаний препаратов кардиотропного действия, в частности их влияния на ремоделирование миокарда.

Выражаем благодарность докт. мед. наук., проф. Н.И. Яблчанскому и канд. биол. наук. А.В. Шило за консультативную помощь при написании статьи.

Список литературы

1. Бабушкина А. В. Инфаркт миокарда: от фундаментальных исследований – к практическим достижениям (по материалам X Национального конгресса кардиологов Украины) / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 53, № 5. – С. 10–13.
2. Вариабельность сердечного ритма в современной клинике / [Яблчанский Н. И., Кантор Б. Я., Мартыненко А. В., Питык А. И.]. – Харьков : Основа, 2001. – 189 с.
3. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М.: Наука, 1984. – 221 с.
4. Сальников Е. В. Вариабельность сердечного ритма у бодрствующих и наркотизированных крыс при воздействии β -адреноблокаторов / Е. В. Сальников, М. М. Фатеев, А. В. Сидоров // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 10. – С. 372–375.
5. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического метода / В. М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.

6. Жимайтите Д. И. Взаимодействие парасимпатических и симпатических отделов вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма / Д. И. Жимайтите, Г. А. Воронцов, Е. Н. Соколов // Физиология человека. – 1985. – Т. 11, № 3. – С. 448–456.
7. Сметнев А. С. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти / А. С. Сметнев, О. И. Жаринов, В. Н. Чубучный // Кардиология. – 1995. – Т. 35, № 4. С. 49–52.
8. Brennan M. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability / M. Brennan, M. Palaniswami, P. Kamen // IEEE Trans. Biomed. Eng. – 2001. – Vol. 48, № 11. – P. 1342–1347.
9. Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview / P. Mansier, J. Clairambault, N. Charlotte [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1996. – Vol. 31, № 3. – P. 371–375.
10. Ескунов П. Н. Структурно-функциональные изменения гистогематического барьера миокарда крысы в постинфарктном периоде / П. Н. Ескунов, В. В. Семченко // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 2. С. 60–64.
11. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине / Р. М. Баевский // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 2. – С. 70–82.
12. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction / X. Copie, K. Hnatkova, A. Staunton [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 270–276.
13. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure / P. F Binkley, G. J. Haas, R. C. Starling [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – V. 21. – P. 655–661.

М.О. Чиж, А.Г. Бабаева, С.Є. Гальченко, В.П. Сандомирський

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НЕКРОЗУ МІОКАРДА КРІОХІРУРГІЧНИМ СПОСОБОМ

Вивчена залежність показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) від параметрів кріодії на серце. Виявлено, що спектральні параметри ВСР залежать від тривалості кріодії на міокарді і можуть мати діагностичне значення у визначенні величини зони некрозу міокарда.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, модель некрозу міокарда, кріодія.

N.A. Chizh, A.G. Babaeva, S.Ye. Galchenko, V.P. Sandomirskiy

HEART RATE VARIABILITY WHEN MODELLING MYOCARDIAL NECROSIS BY SURGICAL METHOD

In the article the dependency of the indices of heart rate variability (HRV) on the parameters of cryoeffect on heart has been studied. Spectral HRV parameters have been revealed to depend on the duration of cryoeffect on myocardium and may be of diagnostic value in determining the dimensions of myocardium necrosis zone.

Key words: heart rhythm variability, myocardium necrosis model, cryoeffect.

Поступила 9.02.11

УДК 57.034:613

*Г.М. Тимченко**Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна***ХРОНОБІОЛОГІЧНИЙ СТАТУС СУЧАСНИХ ШКОЛЯРІВ**

Розглянутий стан адаптаційних можливостей організму школярів різних вікових груп з різними біоритмологічними типами працездатності. Виявлено нормальну адаптацію серцево-судинної системи в осіб з ранковим біоритмологічним типом та мобілізацію адаптаційних можливостей серцево-судинної системи до умов життєдіяльності у осіб з вечірнім біоритмологічним типом. Вторинна адаптація системи кровообігу до дії умов життєдіяльності зумовлена зміною природного ранкового біоритму працездатності на вечірній і аритмічний.

Ключові слова: біоритмологічний тип, адаптаційні можливості, хронобіологічний статус.

Біологічні ритми, будучи компонентами складної системи регуляції фізіологічних процесів, перебудовуються раніше за функціональні порушення, тим самим свідчать про більш ранні зміни в стані здоров'я підростаючого покоління. Поряд з цим існує феномен високої частоти зустрічальності хворих дітей – кількість хронічних захворювань, за даними МОЗ України, збільшується з 41 до 64 % під час навчання в школі, у зв'язку з чим досить актуальним є вивчення причин даного феномена [1, 2].

Виходячи з концепції про первинну недостатність сформованості або виснаження фізіологічних механізмів регуляції при розвитку патологій та захворювань, погіршене здоров'я та знижену соціальну дієздатність сучасних школярів слід поставити в безпосередню залежність від невідповідності рівня соціального навантаження стану їх циркадної системи [3, 4]. Тому дослідження причин погіршення стану здоров'я дітей та підлітків під час навчання в школі слід починати з урахування циркадної періодики фізіологічних функцій організму, а підтримку ритмічної природи людини новим і ефективним способом збереження і зміцнення здоров'я школярів.

Метою роботи було виявлення стану адаптаційних фізіологічних можливостей школярів в залежності від біоритмологічного типу працездатності.

Матеріал і методи. Досліджували стан адаптаційних можливостей 130 школярів міст Харкова та Києва: 47 осіб молодшого (7–9 років) шкільного віку (25 – київської

популяції, 22 – харківської); 41 особи середнього (10–14 років) шкільного віку (21 – київської популяції, 20 – харківської) та 42 осіб старшого (15–16 років) шкільного віку (15 – київської популяції, 27 – харківської).

Вимірювали ріст і масу тіла, частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск за стандартними методиками. Адаптаційні можливості серцево-судинної системи визначали за допомогою адаптаційного потенціалу за Баєвським [5, 6]. Методом психологічного спостереження за Остбергом [7] в кожній віковій групі виділяли школярів з ранковим, вечірнім та аритмічним (змішаним) біоритмологічним типом працездатності. Отримані дані статистично обробили [8].

Результати та їх обговорення. Дослідження показали, що аритмічний біоритмологічний тип є домінуючим в обстежених групах осіб у порівнянні з ранковим і вечірнім біоритмологічними типами, які є більш природними для людини.

В групі школярів молодшого шкільного віку переважали особи з ранковим циркадним (47 %) і аритмічним (47 %) ритмом, тоді як осіб з вечірнім циркадним ритмом було 6 %. В групі школярів середнього шкільного віку домінували особи з аритмічним циркадним ритмом (60 %) над особами з ранковим (20 %) і вечірнім (20 %). В групі школярів старшого шкільного віку кількість осіб з аритмічним циркадним ритмом складала 64 %, з ранковим – 10 % і вечірнім – 26 %.

Розподіл циркадних ритмів з віком серед київських і харківських школярів (рис. 1)

© Г.М. Тимченко, 2011

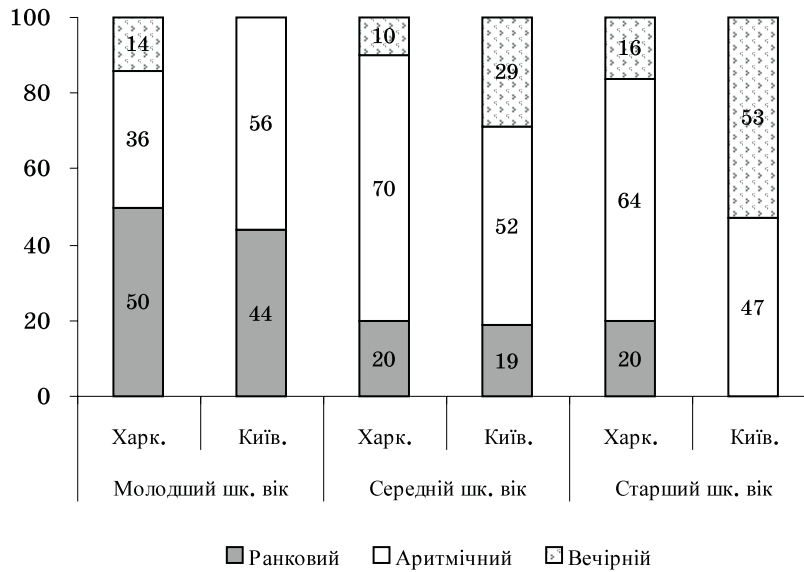


Рис. 1. Розподіл біоритмологічних типів в групах харківських і київських школярів молодшого, середнього та старшого шкільного віку

показав вірогідну зміну циркадного ритму на вечірній у київській групі, причому в київській популяції осіб з вечірнім циркадним ритмом у молодшому шкільному віці взагалі не було. Тобто біоритмологічні типи відрізняються в різних популяційних групах в залежності від різних умов життя і географічного проживання

У молодшій віковій групі відмічається вірогідна ($p \leq 0,05$) перевага кількості осіб аритмічного біоритмологічного типу серед школярів київської популяції (56 %) відносно харківської (36 %). В групі школярів середнього віку відмічається вірогідне ($p \leq 0,05$) переважання осіб з вечірнім біоритмологічними типом у київській популяції

(29 %) відносно харківської (10 %). Серед школярів старшого віку відмічається вірогідне ($p \leq 0,05$) переважання кількості осіб з аритмічним біоритмологічним типом у харківській популяції (64 %) відносно київської (47 %) та вірогідне переважання кількості осіб з вечірнім біоритмологічним типом у київській популяції (53 %) відносно харківської (16 %).

Вікові особливості розподілу адаптаційного потенціалу в осіб з різними біоритмологічними типами працездатності (рис. 2) показали наявність задовільної адаптації у осіб з ранковим і аритмічним біоритмологічними типами у молодшому та середньому шкільному віці у більш ніж 50 % випадків

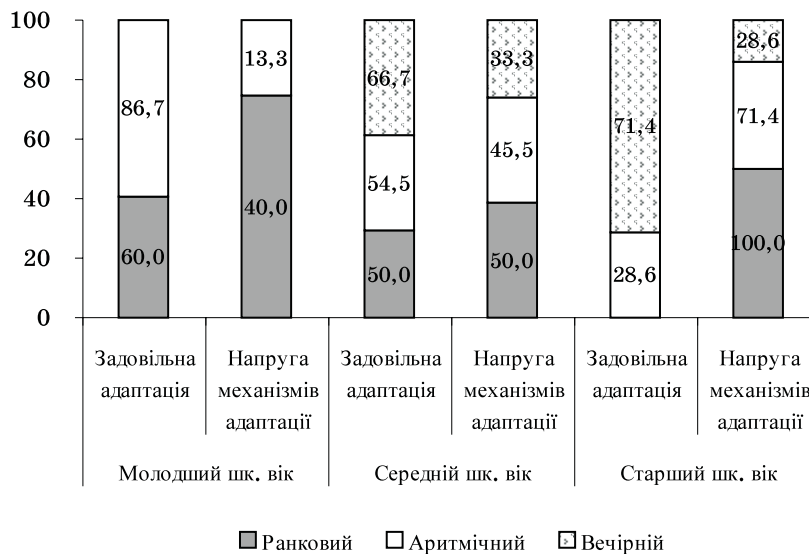


Рис. 2. Розподіл адаптаційного потенціалу у школярів молодшого, середнього і старшого шкільного віку

і наявність напруги механізмів адаптації у більш ніж 70 % випадків у старшому шкільному віці. Особам з вечірнім біоритмологічним типом властива задовільна адаптація більш ніж у 67 % випадків у середньому і старшому шкільному віці. Виявлені особливості динаміки біоритмологічного типу з віком (вірогідне зменшення кількості учнів ранкового біоритмологічного типу у середньому і старшому шкільному віці) вказують на напругу адаптаційних можливостей організму вже у молодшому шкільному віці.

адаптаційних можливостей у школярів київської та харківської популяцій (рис. 3).

Виходячи з того, що кількість осіб з аритмічним біоритмологічним типом зростає вдвічі при переході від молодшого до середнього шкільного віку, слід вважати, що саме у віці 9–13 років відбувається адаптаційна перебудова функціональних можливостей організму, яка забезпечує формування нового біоритму реагування на дію зовнішніх чинників, а саме аритмічного біоритмологічного типу.

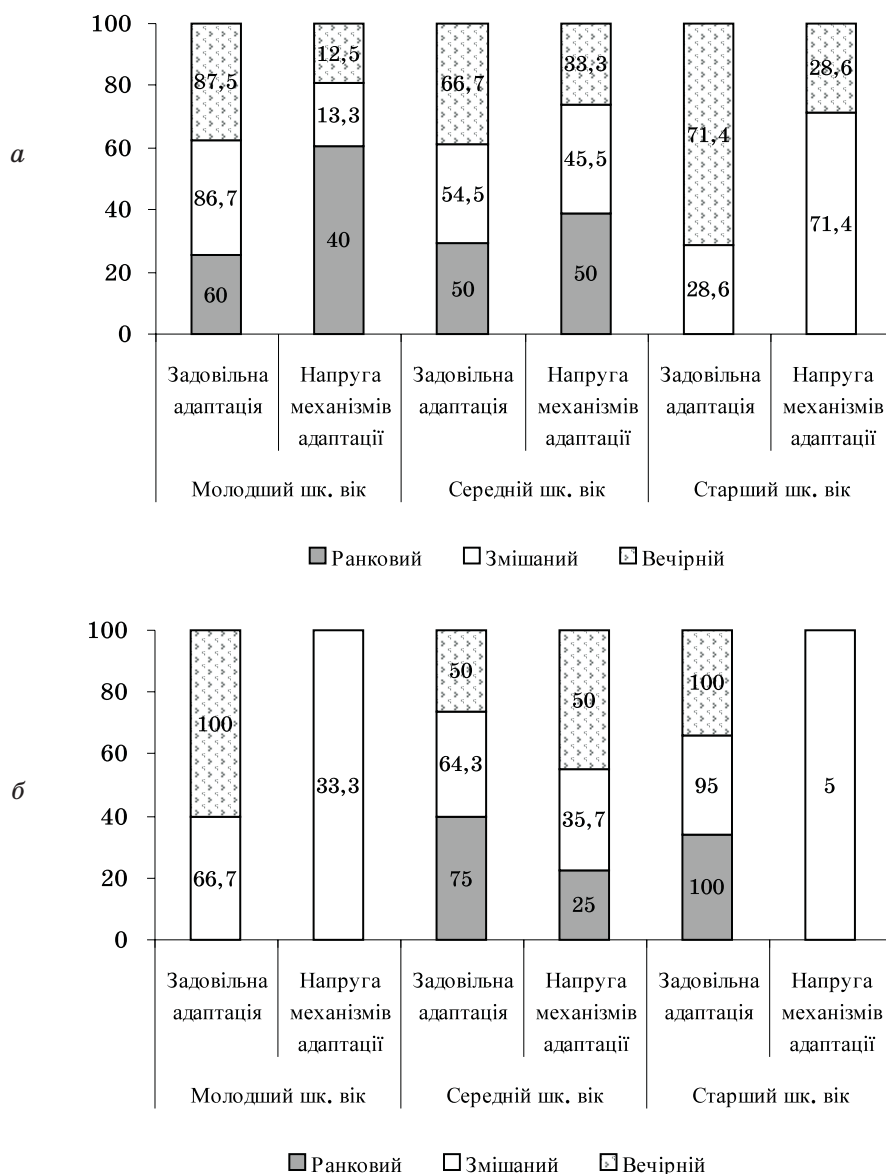


Рис. 3. Розподіл адаптаційного потенціалу у школярів молодшого, середнього і старшого шкільного віку київської (а) та харківської (б) популяцій

Слід відзначити наявність нерівномірного розподілу біоритмологічних типів з віком і відповідно нерівномірний розподіл їх

Висновки

Виявлена різниця в роботі серцево-судинної системи у осіб з різним біоритмо-

гічним типом працездатності свідчить про вторинну адаптацію системи кровообігу до дії екзогенних факторів, що зумовлено появою нових хронобіологічних статусів сучасних школярів з певними фізіологічними характеристиками. Тому при оцінці стану

здоров'я школярів під час навчання слід приділяти увагу їх біоритмологічним особливостям, урахуванню особливостей денної працездатності фізіологічних функцій, оцінці режимів «сон – пильнування» та «праця – відпочинок».

Список літератури

1. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия / Н. А. Агаджанян, В. И. Петров, И. В. Радиш, С. И. Краюшкин. – Волгоград : ВолГМУ, 2005. – 336 с.
2. Мезенцев С. А. Хронобиологический подход, как метод объективного прогнозирования адаптации человека / С. А. Мезенцев, В. Г. Кузьминых // Матер. XI Междунар. симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации», М., 24–28 января 2003 г. – М. : Рос. ун-т дружбы народов, 2003. – С. 355–356.
3. Хетагурова Л. Г. Патофизиология десинхронозов / Л. Г. Хетагурова // Владикавказск. мед.-биол. вестник. – 2005. – Т. 5, № 9–10. – С. 32–41.
4. Куинджи Н. Н. Хронобиологические основы здорового образа жизни школьников / Н. Н. Куинджи // Вестник РАМН. – 1993. – № 6. – С. 38–42.
5. Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М. : Медицина, 1997. – 236 с.
6. Апанасенко Г. Л. О возможности количественной оценки здоровья человека / Г. Л. Апанасенко // Гигиена и санитария. – 1985. – № 6. – С. 55–58.
7. Тимченко А. Н. Основы биоритмологии / А. Н. Тимченко. – Харьков : ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2005. – 109 с.
8. Атраментова Л. О. Статистичні методи в біології / Л. О. Атраментова, О. М. Утевська. – Харків : ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2007. – 288 с.

А. Н. Тимченко

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС СОВРЕМЕННЫХ ШКОЛЬНИКОВ

Рассмотрено состояние адаптационных возможностей школьников различных возрастных групп с разными биоритмологическими типами работоспособности. Выявлены нормальная адаптация сердечно-сосудистой системы у лиц с утренним биоритмологическим типом и мобилизация адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы к условиям жизнедеятельности у лиц с вечерним биоритмологическим типом. Вторичная адаптация системы кровообращения к условиям жизнедеятельности обусловлена изменением естественного утреннего биоритмологического типа работоспособности на вечерний и аритмический.

Ключевые слова: биоритмологический тип, адаптационные возможности, хронобиологический статус.

А. М. Timchenko

CHRONOBIOLOGICAL STATUS OF MODERN PUPILS

In article the condition of adaptable possibilities of an organism of pupils with different biorytmologic working capacity types is considered. Normal adaptation of cardiovascular system at persons with morning biorytmological type and mobilization of adaptable possibilities cardiovascular systems to conditions of ability to live at persons with evening biorytmological type is revealed. Secondary adaptation of blood circulation to ability to live conditions is caused by change of a natural morning biorhythm of working capacity on evening and arrhythmic.

Key words: biorytmological types, adaptable potentialities, chronobiological status.

Поступила 26.01.11

УДК 616-005.98-092.9-085.276-085.31:547.857.4

Г.О. Сирова, Є.Р. Грабовецька, Л.Г. Шаповал, Є.П. Бойко

Харківський національний медичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ КОМПОЗИЦІЙ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ТА ІБУПРОФЕНУ З КОФЕЇНОМ

В експерименті на щурах вивчено антиексудативну активність комбінації нестероїдних протизапальних засобів із кофеїном. Показано, що кофеїн потенціює антиексудативну активність диклофенаку натрію та ібупрофену. Встановлено, що композиція кофеїну з ібупрофеном має більш інтенсивну антиексудативну дію, ніж композиція кофеїну з диклофенаком натрію.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, кофеїн, антиексудативна активність.

Проблема фармакологічної регуляції запалення є актуальною для сучасної медицини. Існує значна кількість ліків, які застосовуються для лікування запалення [1, 2]. Особливий попит мають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [3], які поєднують цілий спектр корисних властивостей, а саме виявляють протизапальну, аналгетичну, жарознижувальну активність [4, 5]. Відомо, що комбінація кількох компонентів в одному лікарському засобі сприяє розширенню спектра його специфічної дії [6, 7]. Щодо кофеїну, то він здатен потенціювати протиболевий, протизапальний та інші ефекти лікарських засобів [8, 9].

Класичним прикладом гострого запалення вважають ексудативне [1]. Для вивчення антиексудативної активності композицій НПЗЗ із кофеїном провели експериментальне дослідження, метою якого була порівняльна оцінка дії диклофенаку натрію, ібупрофену (як референт-препаратів) та їх композицій з кофеїном.

Матеріал і методи. Усі досліді виконано згідно з рекомендаціями [10]. Антиексудативну дію досліджуваних речовин і композицій вивчали на білих щурах-самцях лінії WAG масою 180–220 г за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. Тварини були розподілені на п'ять груп, по шість у кожній групі. Тваринам 1-ї групи однократно внутрішньошлунково у вигляді зависі на 3% -вому крохмальному слизу вводили диклофенак натрію (8 мг на 1 кг маси

тварини [10]). Тваринам 2-ї групи в тих же умовах вводили ібупрофен в дозі 6 мг на 1 кг маси тіла (перерахунок з доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю.Р. Риболовлевим [11]). Тваринам 3-ї та 4-ї груп однократно внутрішньошлунково у вигляді завису на 3% -вому крохмальному слизу вводили комбінації препаратів, що досліджувались, із кофеїном, тобто диклофенак натрію та ібупрофен вводили в зазначених дозах і концентраціях, але з додаванням кожного препарату кофеїну у вигляді зависі на 3% -вому крохмальному слизу з розрахунку 0,6 мг на 1 кг маси тварини [11]. Тварини 5-ї групи були контролем (вводили внутрішньошлунково 3% -вий крохмальний слиз). Зазначені НПЗЗ та їх комбінації з кофеїном, а також крохмальний слиз (контрольна група) вводили за 1 год до експериментального набряку. Набряк моделювали за допомогою субплантарного введення у задню лапу 0,1 мл 2% -вого розчину формаліну. Об'єм лапи вимірювали за допомогою онкометра за О.С. Захаревським [12] до введення препаратів та через 4 год після моделюючої ін'єкції формаліну.

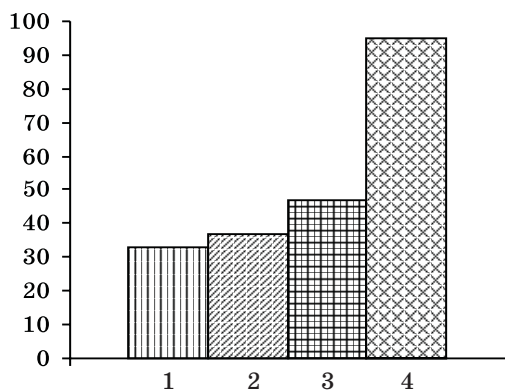
Щурів утримували в умовах віварію згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин. Дослідження проводили із дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страс-

© Г.О. Сирова, Є.Р. Грабовецька, Л.Г. Шаповал, Є.П. Бойко, 2011

бург, 1986) та ухвали III Національного конгресу з біоетики (Київ, 2007).

Статистичну обробку отриманих даних проводили із використанням загальноприйнятих методів [13].

Результати та їх обговорення. Результати вивчення антиексудативної дії лікарських речовин і їх композицій з кофеїном наведені на рисунку.



Відсоток пригнічення формалінового набряку НПЗЗ та їх композиціями з кофеїном: 1 – диклофенак; 2 – ібупрофен; 3 – диклофенак + кофеїн; 4 – ібупрофен + кофеїн

Як видно із даних рисунку, диклофенак натрію та ібупрофен зменшують набряк на 33 та 37 % відповідно. Композиції НПЗЗ із кофеїном продемонстрували більш інтенсивну антиексудативну активність, ніж мо-

новведення НПЗЗ. Композиція диклофенаку натрію з кофеїном вірогідно зменшувала формаліновий набряк у порівнянні з контролем ($p < 0,01$). Активність суміші диклофенаку натрію з кофеїном вірогідно відрізнялася від активності чистого диклофенаку ($p < 0,05$, пригнічення – 47 %), що дозволяє стверджувати, що кофеїн здатен підсилювати антиексудативну активність диклофенаку натрію.

Серед досліджених композицій найбільш ефективною виявилась композиція ібупрофен (похідна пропіонової кислоти) + кофеїн. Ця комбінація вірогідно призупиняла розвиток формалінового набряку ($p < 0,001$), про що свідчать об'єм лап, який практично співпадає з початковим об'ємом (пригнічення – 95 %), тоді як чистий ібупрофен зменшував набряк на 37 % (різниця між активністю чистого ібупрофену і активністю його комбінації з кофеїном статистично вірогідна, $p < 0,001$).

Таким чином, композиції досліджених нестероїдних протизапальних засобів з кофеїном мають виражену антиексудативну активність – кофеїн потенціює антиексудативну активність і диклофенаку натрію і ібупрофену. Композиція кофеїну з похідним пропіонової кислоти (ібупрофеном) має більш інтенсивну антиексудативну дію, ніж композиція кофеїну з похідним фенолоцтової кислоти (диклофенаком натрію).

Список літератури

1. Щокіна К. Г. Порівняння проти ексудативної дії сучасних нестероїдних протизапальних засобів / К. Г. Щокіна, С. М. Драгочов, Ю. М. Максимов // Ліки. – 2004. – № 3–4. – С. 34–40.
2. Winzeler S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. A review / S. Winzeler, B. Rosenstein // ААОНН J. – 1998. – Vol. 46, № 5. – P. 253–259.
3. Оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата в современной клинической практике / Н. Н. Козачок, М. Н. Селюк, С. А. Бычкова, В. В. Бесача // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 8/218. – С. 3–4.
4. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные средства / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов, Е. И. Гришина. – К.: Морион, 1999. – 122 с.
5. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: механизм действия и клиническое применение в ревматологии / Е. Л. Насонов, О. В. Лебедева // Новости медицины и фармации. – 1996. – № 1. – С. 3–8.
6. Киричок Л. Т. Комбіновані фітопрепарати – нове перспективне джерело фармакотерапії / Л. Т. Киричок, І. В. Трутаєв, Г. Ф. Федорін // Матер. II Нац. з'їзду фармакологів України «Фармакологія 2001 – крок у майбутнє». – Дніпропетровськ, 2001. – С. 111.
7. Комбинированное применение индометацина и тиапризолина – возможность повышения хондробезопасности НПВС / Е. А. Подплетняя, И. А. Мазур, Л. А. Каменская, Л. И. Кучеренко // Матер. III съезда фармакологов России «Фармакология – практическому здравоохранению». – СПб., 2007. – Т. 7, ч. 1. – С. 1900.
8. Caffeine as an analgesic adjuvant. A double-blind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat / В. P. Schachatel, J. M. Fillingim, A. C. Lane [et al.] // J. Clin. pharmacol. – 2007. – Vol. 47. – P. 860–870.
9. Кофеїн: фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості / І. Чекман, Н. Горчакова, Т. Звягінцева [та ін.] // Вісник фармакології та фармацевції. – 2009. – № 6. – С. 2–7.

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. – К., 2001. – 527 с.
11. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
12. Захаревский А. С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему : автореф. дис. ... канд. мед наук / А. С. Захаревский. – Минск, 1969. – 20 с.
13. Медико-биологическая статистика; пер. с англ. / под ред. С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

А.О. Сырвая, Е.Р. Грабовецкая, Л.Г. Шаповал, Е.П. Бойко

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИЙ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ И ИБУПРОФЕНА С КОФЕИНОМ

В эксперименте на крысах изучена антиэкссудативная активность комбинаций нестероидных противовоспалительных препаратов с кофеином. Показано, что кофеин потенцирует антиэкссудативную активность диклофенака натрия и ибупрофена. Установлено, что композиция кофеина с ибупрофеном более эффективна, чем композиция кофеина с диклофенаком натрия.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, кофеин, антиэкссудативная активность.

A.O. Syrovaya, E.R. Grabovetskaya, L.G. Shapoval, I.P. Boiko

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF COMPOSITIONS OF DICLOFENAC NATRIUM AND IBUPROFEN WITH CAFFEINE

Antiinflammatory activity of mixtures of non-steroidal antiinflammatory drugs with caffeine is studied in the experiment. It is shown, that caffeine potentiates antiinflammatory activity of diclofenac natrium and ibuprofen. Mixture of caffeine with ibuprofen is proved to be more effective than that with diclofenac.

Key words: non-steroidal antiinflammatory drugs, caffeine, antiinflammatory activity.

Поступила 15.10.10

УДК 615.099.092:547.835.1

М.В. Савохина, Л.В. Деримедведь

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЁННЫХ АКРИДИНИЛ-9-ТИОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

Изучена острая токсичность солей замещённых акридинил-9-тиоуксусных кислот. Показано, что исследуемые соединения относятся к умеренно и малотоксичным. Их ЛД₅₀ находилась в пределах 72,0 – 448,0 мг/кг. Наиболее токсичным оказалось соед. 27, содержащее нитрогруппу и водород в акридиновом кольце. Веществом с наиболее низкой токсичностью было соед. 17, в котором заместителями являются водород и метоксильный радикал в соответствующих положениях. Установлены также некоторые другие закономерности зависимости острой токсичности исследуемых веществ от их химической структуры.

Ключевые слова: акридин, акридинил-9-тиоуксусные кислоты, острая токсичность.

Многолетние исследования позволили накопить большой материал о структурно-фармакологических свойствах производных акридина, которые были положены в основу поиска новых субстанций с целью создания новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных веществ [1, 2].

Среди производных акридина получены соединения, которые проявляют бактерицидную активность [3]. Моногидрат гидрохлорида 9-аминоакридина (монакрин) и 9-амино-4-метилакридина (немонакрин, салакрин) применяются как местные бактерицидные средства [4–6]. Флавакридина гидрохлорид (аналог зарубежных препаратов акрифлавина, трипафлавина), состоящий из 3,6-диаминоакридина гидрохлорида, проявляет бактерицидное действие в отношении стафилококков, стрептококков, менингококков, палочек дифтерии [7, 8]. Сильным антималярийным действием обладают препараты акрихин, аминоакрихин, мепакрин, ханакрин [8–10]. Исследованы фототоксические свойства акридина, гидрированного акридина, 3,6-диамино-10-метилакридиния хлорида и тиоционата [11, 12]. Среди производных акридина обнаружены вещества, обладающие противовоспалительным [11], нейротропным, антидепрессивным [13], местноанестезирующим в комплексе с другими веществами, антихолинэстеразным [14–16], противоопухоле-

вым [17–19] и иммунодепрессивным [6] действием. Производные акридина могут воздействовать на фармакокинетику других препаратов. Так, 2,4-диамино-5-фенилтиаза- и 1,2,3,4-тетрагидро-9-аминоакридин ускоряют метаболизм морфина [20].

Целью данного исследования было изучение острой токсичности солей замещённых акридинил-9-тиоуксусных кислот.

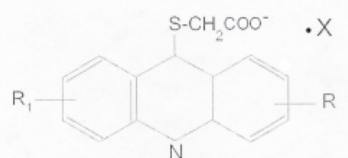
Материал и методы. В качестве объекта исследования были использованы соли замещённых акридинил-9-тиоуксусных кислот, впервые синтезированные на кафедре неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством докт. фарм. наук, проф. А.А. Мартыновского.

Данные вещества представляют собой белые кристаллические порошки, без запаха, горького вкуса, растворимые в органических растворителях, трудно растворимые в воде. Острую токсичность солей замещённых акридинил-9-тиоуксусных кислот изучали на беспородных белых мышах обоих полов массой 17–24 г по пять животных в серии с каждой изучаемой дозой [1]. Вещества вводили внутривентриально животным в виде водных растворов или тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. Контрольной группе мышей вводили внутривентриально дистиллированную воду с твином-80, в том же объёме, что и опытным группам.

© М.В. Савохина, Л.В. Деримедведь, 2011

Наблюдение за мышами проводили в течение 14 дней после однократного введения веществ. В течение всего времени наблюдения обращали внимание на поведенческие реакции, нервно-мышечную возбудимость, состояние волосяного покрова, изменение массы тела, характер выделений и продолжительность жизни. Количество выживших и погибших животных отмечали через каждые сутки, ЛД₅₀ рассчитывали по методу Кёрбера [22].

Результаты и их обсуждение. Соли замещённых акридинил-9-тиоуксусных кислот имеют следующую структуру:



Результаты острой токсичности исследованных солей представлены в таблице.

Острая токсичность солей акридинил-9-тиоуксусных кислот

Соли	Номер соед.	R	R ₁	Брутто-формула	Молекулярная масса	ЛД ₅₀ (M±m)
Калиевые	1	H	H	C ₁₅ H ₁₁ NO ₂ SK	294,42	445,0±23,2
	2	2-OCH ₃	H	C ₁₆ H ₁₂ NO ₃ SK	323,44	287,0±16,4
	3	2-OC ₂ H ₅	H	C ₁₇ H ₁₄ NO ₃ SK	349,47	270,0±12,8
	4	2-Cl	H	C ₁₅ H ₉ ClNO ₂ SK	309,86	226,0±19,7
	5	3-Cl	H	C ₁₅ H ₉ ClNO ₂ SK	309,86	119,0±8,2
	6	4-Cl	H	C ₁₅ H ₉ ClNO ₂ SK	309,86	368,0±19,7
	7	2-OC ₂ H ₅	6-NO ₂	C ₁₇ H ₁₃ N ₂ O ₅ SK	396,47	235,0±17,1
	8	2-Cl	6-NO ₂	C ₁₅ H ₈ ClN ₂ O ₄ SK	386,86	104,0±13,7
	9	2-OCH ₃	7-NO ₂	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ O ₄ SK	366,44	265,0±12,1
	10	4-OCH ₃	7-NO ₂	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ O ₄ SK	366,44	244,5±9,7
Морфолиновые	11	H	H	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	404,49	135,0±14,3
	12	2-OCH ₃	H	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	386,47	165,5±11,4
	13	2-OC ₂ H ₅	H	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	400,49	134,0±12,8
	14	2-Cl	H	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ S	390,89	218,0±24,7
	15	3-Cl	H	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ S	390,89	385,0±18,6
	16	H	6-NO ₂	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	401,45	85,0±6,3
	17	4-OCH ₃	H	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	448,50	448,0±15,2
	18	4-Cl	H	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ S	390,89	221,0±14,3
	19	2-OC ₂ H ₅	6-NO ₂	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₆ S	445,49	310,9±12,8
	20	2-Cl	6-NO ₂	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ S	400,43	149,0±11,4
	21	2-OCH ₃	7-NO ₂	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₆ S	431,46	268,5±19,8
	22	4-OCH ₃	7-NO ₂	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₆ S	431,46	325,0±21,8
Пиперидиновые	23	2-OCH ₃	H	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	384,49	165,0±12,6
	24	2-OC ₂ H ₅	H	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ S	398,52	152,0±13,1
	25	2-Cl	H	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	388,92	240,0±19,4
	26	3-Cl	H	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	388,92	112,0±8,5
	27	H	6-NO ₂	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	499,25	72,0±6,6
	28	4-OCH ₃	6-CH ₃	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	516,28	360,0±10,8
	29	4-Cl	H	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	536,79	368,0±29,7
	30	2-OC ₂ H ₅	6-NO ₂	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	443,52	285,0±15,1

Продолжение таблицы

Соли	Номер соед.	R	R ₁	Брутто-формула	Молекулярная масса	ЛД ₅₀ (M±m)
	31	2-Cl	6-NO ₂	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ S	433,91	185,0±16,3
	32	2-OCH ₃	7-NO ₂	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	429,49	220,0±13,4
	33	4-OCH ₃	7-NO ₂	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	429,49	245,0±22,1
Диэтилами- новые	34	H	H	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	342,46	75,0±16,3
	35	2-OCH ₃	H	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	356,49	180,0±11,7
	36	2-OC ₂ H ₅	H	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₃ S	369,51	125,0±23,6
	37	2-Cl	H	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂ S	341,45	174,0±21,7
	38	H	7-NO ₂	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	387,46	126,0±20,1
	39	3-Cl	H	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ S	424,90	88,0±18,6
	40	H	6-NO ₂	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	387,46	112,0±15,3
	41	4-OCH ₃	H	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	372,49	221,0±12,8
	42	4-Cl	H	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	376,91	172,0±10,7
	43	2-OC ₂ H ₅	6-NO ₂	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	431,51	108,0±18,2
	44	2-OCH ₃	7-NO ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	417,48	189,0±16,6
	45	4-OCH ₃	7-NO ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	417,48	142,0±15,1
Диэтилами- ноэтаноль- ные	46	2-OCH ₃	H	C ₂₂ H ₂₉ N ₂ O ₄ S	416,54	182,0±12,1
	47	2-OC ₂ H ₅	H	C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O ₄ S	428,55	260,0±21,4
	48	2-Cl	H	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ S	436,96	210,0±18,6
	49	3-Cl	H	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ S	436,96	102,0±15,3
	50	4-Cl	H	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ S	436,96	298,0±12,8
	51	4-OCH ₃	H	C ₂₂ H ₂₉ N ₂ O ₄ S	417,55	86,0±19,7
	52	2-OC ₂ H ₅	6-NO ₂	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	443,52	154,0±18,2
	53	2-Cl	6-NO ₂	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₃ O ₅ S	446,96	258,0±16,6

Установлено, что соед. 27, имеющее в качестве заместителя в акридиновом кольце атом водорода и нитрогруппу, обладает наибольшей острой токсичностью (ЛД₅₀ = 72,0 мг/кг), а наименьшая токсичность среди 55 соединений выявлена у морфолиновой соли – соед. 17, которое содержит метоксильный радикал и атом водорода в соответствующих положениях (ЛД₅₀ = 448 мг/кг).

Острая токсичность калиевых солей (соединения 1–10) находится в интервале от 104 до 445 мг/кг. Наиболее токсичным (ЛД₅₀ = 104 мг/кг) оказалось соед. 8, содержащее во втором положении молекулы калиевых солей атом хлора, в шестом – нитрогруппу. Замена атома хлора (соед. 8) на 2-метоксильный (соед. 9) или на 2-этоксильный (соед. 3) радикал приводит к уменьшению острой токсичности. Наименее токсичным оказалось соед. 1, имеющее в боковой цепи атомы водорода. Токсичность указан-

ного соединения равна 445 мг/кг. Замена атома водорода (соед. 1) на 2-метоксильный (соед. 2), 2-этоксильный (соед. 3) радикалы и атом хлора (соединения 4–6) приводит к повышению острой токсичности.

Среди морфолиновых солей (соединения 11–22) наиболее токсичным (ЛД₅₀ = 85 мг/кг) оказалось соед. 16, которое содержит во втором положении молекулы акридина атом водорода, в шестом – нитрогруппу. Замена нитрогруппы (соед. 16) на атом водорода (соединения 11–15, 17, 18) приводит к снижению их токсичности.

Большинство замещённых пиперидиновых (соединения 23–33) и диэтиламиновых солей (соединения 34–45) относится к малотоксичным веществам. Наименее токсичным среди пиперидиновых солей (соединения 23–33) было соед. 29 (ЛД₅₀ = 368 мг/кг). Перемещение атома хлора с четвертого положения радикала во второе (соединения 25

и 31) или его замена на 2-этоксильный (соед. 24) приводит к повышению токсичности.

Среди диэтиламиновых солей наименее токсично соед. 41, оно содержит атом хлора в четвёртом положении акридинового кольца. При перемещении атома хлора из четвёртого положения акридинового кольца (соед. 41) во второе (соед. 37) или третье (соед. 38) либо замена атома хлора (соед. 41) на атом водорода (соединения 34 и 40) способствует повышению острой токсичности этих веществ.

Наименее токсичным среди диэтиламиноэтанольных солей (соединения 46–55) оказалось соед. 54 ($LD_{50}=342$ мг/кг), содержащее во втором положении молекулы акридинил-9-тиоуксусной кислоты метоксильный радикал. Замена 2-метоксильного (соед. 54) радикала на 2-этоксильный (соед. 52) и 4-метоксильный (соед. 55) заместители способствует повышению токсичности.

Список литературы

1. Акридин – основа для создания лекарственных средств / А. К. Сухомлинов, Д. К. Шаха, З. Г. Сычева [и др.] // Фарм. журн. – 1984. – № 1. – С. 29–34.
2. Синтез, свойства и биологическая активность в ряду тио- и гидразинопроводных пиридина и его конденсированных систем / А. А. Мартыновский, Л. А. Омелянчик, А. И. Панасенко [и др.] // IV съезд фармацевтов Литовской ССР : Тез. докл. – Каунас, 1987. – С. 180.
3. Альберт Э. Избирательная токсичность / Э. Альберт / пер. с англ.; под ред. Н. В. Хромова-Борисова и В. А. Филова. – М. : Мир, 1971. – 431 с.
4. Haemoconcentration, shear-stress increase and carotid artery diameter regulation after furosemide administration in older hypertensives / M. Fazio, M. Bardelli, F. Cominotto [et al.] // Exp. Gerontol. – 2001. – № 3. – P. 571–581.
5. Ramachandran S. Hepatic amoebiasis – haematological and biochemical responses during specific therapy / S. Ramachandran, S. Sivalingam, J. Denumal // J. Trop. Med. – 1972. – Vol. 75. – № 2. – P. 34–39.
6. Sanders L. R. Exercise-induced acute renal failure associated with ibuprofen, hydrochlorothiazide, and triamterene / L. R. Sanders // J. Amer. Soc. Nephrol. – 1995. – Vol. 5, № 12. – P. 2020–2023.
7. Patt. 460009 (Schmeir). Verfahren zur Herstellung von neu Acridanderizi waten / A. Meisel, A. Sterni. РЖ Химия, 1970, 1Н 492.
8. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis / H. R. Schumacher, J. A. Boice, D. I. Daikh [et al.] // BMJ. – 2002. – Vol. 324, № 22. – P. 1488–1492.
9. Нестеров А. И. Факторы иммунодепрессивного действия противомаларийных средств / А. И. Нестеров // Вопр. ревматизма. – 1991. – № 2. – С. 11–17.
10. Sheehan D. Chemical modulation of chemotherapy resistance in cultured esophageal carcinoma cells / D. Sheehan, G. Meade // Biochem Soc. Trans. – 2000. – Vol. 28, № 2. – P. 27–32.
11. Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates / C. Romagnoli, M. P. De Carolis, P. Papacci [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 67, № 6. – P. 676–683.
12. Stenszky V. Effect of the chloroquine on the antigen-antibody reaction of leukocytes and thrombocytes / V. Stenszky, L. Assod // Arzneimittel-Forsch. – 1966. – Vol. 16, № 1. – P. 63–66.
13. Серов В. В. Воспаление, иммунитет, гиперчувствительность / В. В. Серов // Арх. патол. – 1993. – Вып. 11. – С. 3–14.
14. The effect of diclofenac on the expression of spinal cord c-fos-like immunoreactivity after ischemia-reperfusion-induced acute hyperalgesia in the rat tail // Anesth. Analg. – 2000. – Vol. 90, № 5. – P. 1141–1145.
15. The effect of meloxicam on the pharmacokinetics of beta-acetyldigoxin / F. Degner, G. Heinzel, H. Narjes [et al.] // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 1995. – Vol. 40, № 5. – P. 486–488.

Анализ результатов выполненных экспериментальных исследований острой токсичности по классификации К.К. Сидорова [23] показал, что исследуемые соли акридинил-9-тиоуксусных кислот относятся к малотоксичным и умеренно токсичным веществам и являются перспективными соединениями для поиска биологически активных субстанций с дальнейшим созданием на их основе новых лекарственных препаратов.

Выводы

1. Исследуемые соли акридинил-9-тиоуксусных кислот относятся к малотоксичным и умеренно токсичным.

2. Фармакологическая активность солей замещённых акридинил-9-тиоуксусных кислот зависит как от природы заместителя в акридиновом кольце, так и от природы катионной компоненты.

3. Среди исследуемых солей наименее токсичным было соед. 17, наиболее – соед. 27.

16. Wright D. T. Prolongation of succinylcholine block by anticholinesterases / D. T. Wright // Anesthesiology. – 1977. – Vol. 47, № 3. – P. 314.

17. Effects of sulindac and ibuprofen in with chronic glomerular disease: evidence for the dependence of renal function on prostacyclin / G. Ciabattini, G. A. Cinotti, A. Pierucci [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 310. – P. 279–283.

18. Tenenbaum A. Long-term diuretic therapy in patients with coronary disease: increased colon cancer-related mortality over a 5-year follow-up / A. Tenenbaum, E. Grossman, E. Z. Fisman // J. Hum. Hypertens. – 2001. – № 6. – P. 373–379.

19. Hard to swallow dry: kinetics and mechanism of the anhydrous thermal decomposition of acetylsalicylic acid / G. T. Long, S. Vyazovkin, N. Gamble, C. A. Wight // J. Pharm. Sci. – 2002. – Vol. 91, № 3. – P. 800–809.

20. Гайдукевич А. Н. Синтез, строение, реакционная способность и биологическая активность производных акридина / А. Н. Гайдукевич : Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. – Харьков, 1981. – 46 с.

21. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ / под ред. Е. В. Арзамасцева. Управление по внедрению нов. лек. средств и мед. техники, ФЖ МЗ СССР. – М., 1985. – 19 с.

22. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.

23. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1973. – Вып. 13. – С. 47–60.

М.В. Савохіна, Л.В. Деримедвідь

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СОЛЕЙ ЗАМІЩЕНИХ АКРИДИНІЛ-9-ТІОАЦЕТОВИХ КИСЛОТ

Вивчена гостра токсичність солей заміщених акридиніл-9-тіоацетових кислот. Показано, що досліджувані сполуки відносяться до помірно токсичних і малотоксичних. Їх LD_{50} знаходилася в межах 72,0–448,0 мг/кг. Найбільш токсичною виявилася сполука 27, що містить нітрогрупу і водень в акридиновому кільці. Речовиною з найбільш низькою токсичністю була сполука 17, яка має водень і метоксильний радикал у відповідних положеннях. Встановлені також деякі інші закономірності залежності гострої токсичності досліджуваних речовин від їх хімічної структури.

Ключові слова: акридин, акридиніл-9-тіоацетові кислоти, гостра токсичність.

M.V. Savokhina, L.V. Derymedvid

EXPERIMENTAL STUDY OF ACUTE TOXICITY OF SALTS REPLACED ACRIDINYL-9-THIOACETIC ACIDS

The acute toxicity of salts replaced acridinyl-9-thioacetic an acids was studied. It was shown, that the chemical investigated agents are small and moderately toxicity. Them LD_{50} was between 72.0 and 448.0 mg/kg. Most toxicity has compound 27, keeping a nitrogroup and hydrogenium in an acridic ring. Least hypotoxicity was agent 17, in which the assistants are hydrogenium and methoxy radical in the corresponding positions. Also some rule of dependence acute toxicity of chemical structure was fixed.

Key words: acridin, acridinyl-9-thioacetic acids, acute toxicity.

Поступила 24.01.11

УДК 615.11:614.27(100) (477)

Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко

Харьковский национальный медицинский университет

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ: МИРОВОЙ ОПЫТ И РАЗВИТИЕ В УКРАИНЕ

Формулярная система лекарственного обеспечения включает систему организации разработки и внедрения формуляров и перечней лекарственных средств с целью повышения качества фармакологического лечения и оптимизации затрат на оказание медицинской помощи. Внедрение формулярной системы, принятой во многих странах за основу деятельности лечебно-профилактических учреждений, является одним из возможных путей оптимизации их работы.

Ключевые слова: *лекарственные средства, государственный формуляр лекарственных средств, внедрение лечебных формуляров.*

В условиях реформирования здравоохранения в Украине повышение качества и эффективности медикаментозной терапии остаётся актуальной проблемой. Особого внимания требует лекарственная обеспеченность, что связано с её высокой экономической составляющей в расходах здравоохранения. В большинстве стран расходы на лекарственные средства составляют 20–40 % бюджета здравоохранения. Менеджмент и использование лекарственных средств в медицинской практике часто неэффективны и нерациональны. По определению ВОЗ, использование лекарственных средств рационально тогда, когда пациенты получают их соответственно клиническим потребностям в дозах, соответствующих их индивидуальным потребностям (правильная доза, правильные интервалы и правильная длительность) [1, 2]. Эти лекарственные средства должны быть качественными и доступными по цене. Признаки нерационального использования лекарственных средств – низкое качество отбора, без учёта относительной эффективности, соотношения цена/эффективность на локальном уровне; значения, не соответствующие стандартным протоколам лечения; некорректная практика дозирования, а также отсутствие у врачей последней информации о лекарственных средствах [3].

Доступность, качество и объём лекарственного обеспечения зависят от стабильности финансирования, сбалансированной

ценовой политики, надёжности системы здравоохранения, рационального отбора и использования лекарственных средств [4, 5]. Задачу улучшения качества оказания медицинской помощи в значительной мере позволяет решать стандартизация, важную роль в которой отводят формулярной системе (ФС) [6, 7].

Как свидетельствует мировой опыт, благодаря реализации принципов ФС удаётся избежать до 80 % врачебных ошибок относительно выбора тактики фармакотерапии, в частности явлений полипрагмазии или, наоборот, недостаточно интенсивного лечения. В свою очередь, положительно влияя на качество медицинской помощи, ФС опосредованно способствует снижению заболеваемости, смертности, инвалидизации и др. Именно поэтому ФС рекомендована экспертами ВОЗ для малоразвитых стран и стран с развивающейся экономикой [1, 8, 9]. Что касается влияния ФС на работу каждого медицинского работника, то существующее у некоторого персонала мнение, что стандартизация лечебно-профилактической помощи лишает их творческой инициативы и нивелирует принципы индивидуального подхода к лечению больного, является ошибочным и необоснованным. Так, в большинстве высокоразвитых стран ФС, лечебно-диагностические протоколы и стандарты носят рекомендательный характер, одновременно содержание этих принципов оставляет врачу возможность проявить про-

© Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, 2011

фессиональную инициативу. Кроме того, введение ФС способствует юридической защищённости медицинского персонала [1, 2].

ФС представляет собой информационно-методологическую доктрину, целью которой является развитие социально-ориентированного здравоохранения в условиях рыночной экономики [7, 10]. Основным принципом её – использование лекарственных средств с доказанной эффективностью их действия при определённом патологическом процессе. ФС – это реальный шаг к обеспечению принципов рациональной фармакотерапии, изменению структуры потребления лекарственных средств в стране, которая в настоящее время в основном сформирована рекламой [10, 11].

Основные функции ФС:

- социальная: обеспечение больных качественным лечением;
- медицинская: определение и разработка методов рациональной фармакотерапии распространённых заболеваний;
- экономическая: определение клинически и экономически наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов;
- фармакологическая: обеспечение контроля правильности использования препаратов и принятие мер по предотвращению и исправлению ошибок фармакотерапии;
- информационная: широкое распространение объективной медико-фармацевтической информации среди всех участников процесса здравоохранения, основанной на принципах доказательной медицины;
- профессионально-образовательная: ведение системного профессионального образования и повышение компетентности и квалификации врачей разного профиля, клинических провизоров, среднего медицинского и фармацевтического персонала.

Общие принципы функционирования ФС базируются:

- на критериях включения лекарственных средств в формулярные списки всех уровней (отрасли/региона/учреждения) здравоохранения; данных относительно эффективности, безопасности, полученных методами доказательной медицины;
- на унифицированных клинических протоколах и локальных протоколах медицинской помощи;
- на возможности использования лекарственных средств, которые не входят в формулярный перечень (соответственно условиям клинической ситуации);

- на возможности проведения терапевтической замены лекарственных средств;
- на противодействии влиянию представителей фармацевтических компаний и торговой рекламы.

Целью внедрения ФС является обеспечение приоритетного использования эффективных, безопасных, экономически доступных лекарственных средств; разработка и внедрение эффективной и рентабельной системы, которая включает последовательные стандартные протоколы лечения, государственный формуляр (справочник), региональный и локальный формуляры (перечни); обеспечение максимальной безопасности лекарственных средств на основе мониторинга и оценки их использования в медицинской практике для максимального предупреждения возникновения побочных реакций на эти средства и ошибок в их использовании; разработка и осуществление мероприятий по повышению использования лекарственных средств специалистами, которые их назначают, и пациентами [10, 11].

Процесс внедрения ФС рассматривается как оптимизация фармакотерапии при рационализации процесса отбора лекарственных средств с целью увеличения терапевтической отдачи от затрат на их закупку. Одним из основных инструментов внедрения и успешного функционирования ФС является формуляр – справочное руководство, включающее основные положения системы обеспечения эффективной и безопасной лекарственной терапии. В основе формуляра лежат согласованные и принятые на международном или/и государственном уровне практические рекомендации (стандарты) лечения, доказательно обоснованный подход к ведению рациональной фармакотерапии, тщательный анализ структуры заболеваемости, доказательно обоснованные сведения по наиболее клинически и экономически эффективным и безопасным лекарственным препаратам, данные исследований уровня их потребления и стоимости курса лечения каждого заболевания. Формуляр является динамически развивающимся документом, в котором постоянно уточняются и пополняются отдельные разделы и статьи. Он носит ограничительный характер, в нём поощряется использование только включённых в него лекарственных средств. Этим достигается значительное сокращение номенклатуры используемых лекарств, повышается терапевтическая отдача и упрощается процесс лекарственного обеспечения.

Отбираются лекарственные средства разных фармакотерапевтических групп с учётом демографических и эпидемиологических факторов, анализа структуры заболеваемости, потребности в лекарствах лечебно-профилактических учреждений и населения. Основные критерии для включения лекарственных средств в формулярные списки – документально доказанные эффективность и безопасность, благоприятное соотношение стоимости и пользы лечения [10, 11].

Важная роль при отборе препаратов для формулярных списков принадлежит источникам информации о лекарственных средствах. Это независимые и объективные справочные издания и компьютерные базы данных по лекарственным средствам, результаты многоцентровых контролируемых клинических испытаний, метаанализы менее крупных клинических исследований, результаты фармако-экономической оценки, сведения о серьёзных побочных эффектах, поступающие в национальные и международные центры по изучению побочного действия лекарственных средств [11, 12].

История внедрения ФС в странах Западной Европы началась в 30-х годах XX ст. во Франции, когда медицинской и фармацевтической общественностью страны были составлены списки наиболее популярных в медицинской практике препаратов и лекарственных средств, присутствующих на фармацевтическом рынке. Надлежало усовершенствовать систему назначения лекарственных средств и обеспечения населения фармацевтическими средствами. В дальнейшем, после внедрения во Франции системы обязательного медицинского страхования, препаратам, входящим в соответствующие перечни лекарственных средств, был надан официальный статус препаратов, стоимость которых обязуются компенсировать страховые компании. Сегодня во Франции ФС представлена в виде списка лекарственных средств, которые запрещены для использования при определённых нозологиях с указанием возможных побочных эффектов. Одновременно разрабатываются «активные» списки лекарственных средств, в которых будут регламентированы препараты, рекомендованные при определённых заболеваниях [13].

История создания Британского национального формуляра также началась в 30-х годах XX ст. Первый такой формуляр был составлен в 1949 г. после создания Национальной службы охраны здоровья Велико-

британии. Справочники, публиковавшиеся до второй половины 70-х годов XX ст., содержали неполную информацию, поэтому возникла необходимость в создании исчерпывающего формуляра, который бы включал более разнообразный ассортимент лекарственных средств, но при этом давал научно обоснованные рекомендации об их преимуществах. Новый Британский национальный формуляр, отвечающий указанным требованиям, был опубликован в 1981 г. и на сегодняшний день насчитывает 60 выпусков. Среди специалистов этот формуляр считается одним из лучших, его структура взята за основу во многих европейских странах.

В Германии первые принципы создания ФС начали формироваться в конце 60-х годов XX ст. Создавались списки лекарственных средств, которые рекомендовались к применению при определённых нозологиях. Содержание списков было практически согласовано с компаниями, занимающимися медицинским страхованием. На основе списков в 2002 г. по инициативе Федерации терапевтов Германии в стране официально внедрена ФС.

В основу формирования ФС Австрии были положены результаты изучения эффективности медикаментов и их стоимость. Функционирование ФС поддерживается как органами власти, так и национальной системой страхования страны.

В Дании ФС вначале была внедрена на уровне отдельных «экспериментальных» регионов страны. В дальнейшем, когда целесообразность и эффективность ФС стали очевидными, её положения были распространены на всю территорию страны.

В Испании ФС имеет вид отдельных «директив по нозологиям», в которых прописана методика лечения и указаны рекомендованные лекарственные средства. В дальнейшем на смену этой системе должна прийти Национальная программа использования препаратов, которая активно разрабатывается.

В Финляндии сегодня издано более 700 подобных директив. В них также прописаны механизмы замены одних препаратов другими, в частности брендов на генерики, и наоборот. Особенностью работы ФС в Италии является то, что врач на каждом рецепте должен указать номер формуляра, в котором содержится выписанное им лекарственное средство. Если этого не будет сделано, страховая компания не компенсирует стоимости препарата [13].

Среди стран Западной Европы положения ФС являются обязательными во Франции, Италии, Австрии.

В США, где система здравоохранения очень фрагментирована, общегосударственная ФС не разработана. Для оплаты услуг созданы государственная и частные системы медицинского страхования. Не существует национальных протоколов и национального формулярного списка. Вместо этого разработаны региональные и корпоративные формулярные списки, которые используются в рамках определённого штата, в работе отдельного лечебно-профилактического учреждения или страховой компании, что прописывается в соответствующих договорах. В 1999 г. была предпринята попытка разработать национальную ФС, но безуспешно.

Канада имеет федеральную систему здравоохранения (с гражданским универсальным медицинским страхованием), которая является определяющей для провинций. Каждая провинция определяет стоимость лечения и разрабатывает списки медикаментов, которые она готова или отказывается оплатить. Впервые фармако-экономический анализ был применён на практике в провинции Онтарио, чтобы отобрать препараты, оплачиваемые медицинской страховкой (соотношение цена/эффективность).

В Австралии также разработана государственная система медицинского страхования, при этом используется фармако-экономический анализ для подбора препаратов. В начале 90-х годов федеральным парламентом была создана комиссия по изучению эффективности функционирования системы медицинского обслуживания. Наблюдается сильное сопротивление фармацевтической индустрии (резкие выпады против федеральной комиссии). Однако комиссия доказала свою правоту, подтвердила независимость, опираясь на государственную поддержку. Рекомендации по компенсации стоимости базируются на расчёте годовой стоимости жизненно необходимых лекарств [13].

Таким образом, главными критериями, которые положены в основу ФС любой страны, являются подтверждённые согласно требованиям доказательной медицины качество, безопасность и эффективность лекарственных средств, соответствующие фармако-экономические расчёты и договорённости со страховыми компаниями.

Наибольший опыт по внедрению ФС среди близких соседей из стран СНГ имеет Российская Федерация. Здесь подготовлено и издано «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)», 11-е изд. [14, 15].

Опыт Украины на пути внедрения ФС незначительный. Впервые в Украине региональный лекарственный формуляр был издан в Житомирской обл. в 1999 г. [16].

Отсутствие национальной ФС в системе здравоохранения в нашей стране порождает большое количество проблем, что тормозит эффективное и рациональное развитие отрасли. В настоящее время разработан и введён в действие ряд нормативных документов, регламентирующих внедрение и функционирование ФС. Нормативно-правовой статус ФС в стране берёт начало от Постановления Кабинета Министров от 25.07.2003 г. № 1162 «Об утверждении Государственной программы обеспечения населения лекарственными средствами на 2004–2010 годы» [17, 18]. Во исполнение программы был разработан ряд мероприятий, среди которых «внедрение Государственного формуляра лекарственных средств по принципам рационального использования лекарственных средств на основе результатов фармако-экономического анализа и обеспечения его регулярного обновления» [17, 18].

Центральным формулярным комитетом при участии ГП «Государственный фармакологический центр» в 2009 г. был разработан и издан первый Государственный формуляр лекарственных средств в виде бумажного документа и на электронных носителях, с последующим его обновлением (1 раз в год). В настоящее время действующим является 2-й выпуск Государственного формуляра, утвержденный в 2010 г., и готовится 3-й выпуск. Использование и распространение Национального формулярного руководства обеспечивается путём взаимодействия государственного (центральный формулярный комитет), регионального (региональный формулярный комитет) и локального (фармакотерапевтическая комиссия учреждения здравоохранения) уровней. Центральный формулярный комитет обеспечивает разработку и обновление Государственного формуляра, его распространение в лечебных учреждениях для использования в процессе обучения, последипломного образования и организацию оценки действенности ФС в стране. Региональный

формулярный комитет, объединяющий ведущих медицинских и фармацевтических специалистов областных и районных управлений здравоохранения, на основе Государственного формуляра разрабатывает региональный формуляр, постоянно его обновляет, контролирует обоснованность и соблюдение формуляров лечебными учреждениями, проводит мониторинг и оценку действенности ФС на уровне региона. Фармакотерапевтическая комиссия учреждения здравоохранения играет ключевую роль в обеспечении доступности лекарственных средств и оптимизации лекарственного обеспечения на местном уровне. Согласно статистике заболеваний населения в регионе, профилю организации, утверждённым стандартам и протоколам лечения комиссия

на основе регионального формуляра составляет локальный список-формуляр, проводит мероприятия по соблюдению рациональной фармакотерапии, формирует первичную информацию о действенности ФС [18, 19].

Таким образом, создание и внедрение формулярной системы гарантирует обеспечение больных качественными и эффективными лекарственными средствами, способствует разработке и внедрению новых методик фармакотерапии, а также позволит усовершенствовать методики отбора эффективных, безопасных и целесообразных в фармако-экономическом отношении препаратов, будет способствовать распространению новой объективной научно обоснованной информации среди медицинского персонала и пациентов.

Список литературы

1. The patient in focus – in strategy for pharmaceutical sector reform in newly independent states. Copenhagen // WHO EURO, 1998. – 145 p.
2. Prescription medication costs: a study of physician familiarity / M. E. Ernst, M. W. Kelly, J. D. Hoehns [et al.] // Arch. Fam. Med. – 2000. – Vol. 9. – P. 1002–1007.
3. Johnson J. Drug-related morbidity and mortality / J. Johnson, J. Boatman // Arch. Intern. Med. – 1995. – Vol. 155 (9). – P. 1949–1956.
4. Немченко А. С. Фармакоэкономика как важнейший инструмент формирования национальной лекарственной политики / А. С. Немченко, А. Л. Панфилова // Провизор. – 2003. – № 22. – С. 3–5.
5. Экономические предпосылки к внедрению формулярной системы качества структуры государственных и муниципальных учреждений здравоохранения / Е. С. Железняк, О. Н. Булавин, К. П. Жидков [и др.] // Менеджер здравоохранения. – 2007. – № 10. – С. 27–31.
6. Цой А. Н. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы / А. Н. Цой, В. В. Архипов // Рус. мед. журн. – 2001. – № 1. – С. 4–8.
7. Чучалин А. Г. Формулярная система: ключевые понятия / А. Г. Чучалин, Ю. Б. Белоусов, В. С. Шухов // Рус. мед. журн. – 1999. – Т. 7, № 15. – С. 13–18.
8. How to develop and implement a national drug policy. 2 ed. – Geneva : WHO, 2001. – 83 p.
9. Ван дер Хейде Б. Экспорт медикаментов в развивающиеся страны: проблемы остаются нерешенными / Ван дер Хейде Б. // Монитор основных лекарств. – 1995. – № 4. – С. 6.
10. Формулярна система: основні поняття та терміни / В. І. Мальцев, А. М. Морозов, В. Д. Парій [та ін.] // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 12. – С. 57–61.
11. Ушкалова Е. А. Роль формулярной системы в решении проблем рационального использования лекарств / Е. А. Ушкалова // Клин. фармакология и терапия. – 1998. – № 4. – С. 80–81.
12. Egger M. Metaanalysis: principles and procedures / M. Egger, G. Smith Davey // BMJ. – 1997. – № 315. – P. 1371–1374.
13. Аппэкс Оливье. Опыт функционирования формулярной системы в странах Евросоюза, Северной Америки и Австралии и перспективы внедрения в Украине / Оливье Аппэкс // Провизор. – 2005. – № 13. – С. 35–36.
14. Чучалин А. Введение формулярной системы в России: пользы больше, чем риска / А. Чучалин, В. Шухов, Д. Харпер // Ремедиум. – 1999. – № 10. – С. 34–38.
15. Сулейманов С. Ш. Создание лекарственного формуляра – первый этап по рациональному использованию лекарственных средств / С. Ш. Сулейманов, С. В. Дьяченко, Т. Н. Шишкина // Матер. Рос. науч.-практ. конф. «Рациональное использование лекарств». – Пермь, 2000. – С. 11–12.
16. Досвід впровадження лікарського формуляра в лікувальних закладах Житомирської області / В. Д. Парій, С. М. Грищук, О. К. Толстанов [та ін.] // Матер. II науч.-практ. конф. «Фармакоэкономика в Украине: состояние и перспективы развития», г. Харьков, 21–22 мая 2009 г. – Харьков, 2009. – С. 137–139.
17. Сятиня М. Л. Національна формулярна система як етап медичної стандартизації в період реформування системи охорони здоров'я України / М. Л. Сятиня, А. Б. Зіменковський, В. Я. Сятиня // Ліки України. – 2003. – № 11. – С. 83–85.

18. Пономаренко В. М. Формулярна система України: концептуальні підходи розробки та впровадження: метод. рекомендації / В. М. Пономаренко, А. Б. Зіменковський, О. Ю. Грем. – К., 2005. – 31 с.

19. Державний формуляр лікарських засобів – новий етап раціонального застосування ліків в Україні / Т. М. Думенко, А. М. Морозов, В. Д. Парій [та ін.] // Охорона здоров'я України. – 2009. – № 1 (33). – С. 184–185.

Т.В. Звягінцева, С.І. Миронченко

ФОРМУЛЯРНА СИСТЕМА ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ: СВІТОВИЙ ДОСВІД ТА РОЗВИТОК В УКРАЇНІ

Формулярна система лікарського забезпечення включає систему організації розробки, впровадження формулярів і переліків лікарських засобів з метою підвищення якості фармакологічного лікування та оптимізації затрат на надання медичної допомоги. Впровадження формулярної системи, що прийнята в багатьох країнах за основу діяльності лікувально-профілактичних закладів, є одним з можливих шляхів оптимізації їх роботи.

Ключові слова: лікарські засоби, державний формуляр лікарських засобів, впровадження лікарського формуляра.

T.V. Zvyagintseva, S.I. Mironchenko

FORMULARY SYSTEM OF DRUG PROVISION: WORLD EXPERIENCE AND ITS DEVELOPMENT IN UKRAINE

Formulary system of drug provision includes a system of organization development and implementation of formularies and lists of drugs to improve the quality of pharmacological treatment and to optimize the cost of providing medical care. The introduction of the formulary system adopted in many countries as the basis of medical-prophylactic institutions' functioning is one of the possible ways to optimize their activity.

Key words: drugs, introduction of drugs formulary, state formulary of drugs.

Поступила 24.02.11

ТЕРАПІЯ

УДК 616.61-06:[616.12-008.331.1+613.25]-07-085

В.А. Гаврилюк

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Проведено сравнительное исследование функционального состояния почек у больных артериальной гипертензией с нормальной и избыточной массой тела и ожирением I и II степени. Выявлено негативное влияние прогрессирующего увеличения массы тела на функциональное состояние почек. Установлены тесные корреляционные связи снижения функционального почечного резерва с нарастанием микроальбуминурии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроальбуминурия, функциональный почечный резерв.

Почки являются органом-мишенью при эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), но на определённом этапе развития АГ начинают играть патогенетическую роль, а не только в её прогрессировании, а и в развитии полиорганной патологии [1]. Центральными механизмами прогрессирования гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза с исходом в хроническую почечную недостаточность являются АГ и альбуминурия [2]. В свою очередь, в нарастании АГ и альбуминурии ключевую роль играет избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно её локально-почечного пула. В связи с этим альбуминурия и снижение фильтрационной функции почек могут быть значительно выраженными даже при относительно невысоких цифрах артериального давления (АД), а поражение почек может быть обусловлено как гемодинамическими эффектами ангиотензина II, то есть вазоконстрикцией и антинатрийурезом с развитием системной и внутриклубочковой гипертензии, так и его негемодинамическими эффектами – углублением дисфункции эндотелия и фиброгенеза в почках. При этом ранним маркёром эндотелиальной дисфункции у

больных АГ становится именно нарастание экскреции альбумина с мочой [3, 4].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что отрицательное прогностическое значение у больных АГ имеет появление даже очень малых величин экскреции альбумина (менее 30 мг в сутки) [5]. Более того, альбуминурия низких величин считается маркёром ухудшения прогноза в общей популяции [6]: среди лиц без АГ и сахарного диабета увеличение соотношения альбумина к креатинину мочи всего лишь на одно стандартное отклонение в рамках альбуминурии низких величин коррелирует с увеличением вероятности сердечно-сосудистых осложнений на 37 %, с увеличением риска смерти на 55 %, а также ассоциируется с повышением систолического АД (САД), метаболическим синдромом и ожирением [7]. Наряду с АГ одним из основных факторов риска снижения реальных функций является избыточная масса тела, а ожирение способствует ухудшению течения многих хронических нефропатий и рассматривается как фактор риска прогрессирования хронических заболеваний почек. Основными механизмами повреждения почек при ожирении считают эн-

© В.А. Гаврилюк, 2011

дотелиальную дисфункцию, олигонефро-нию – снижение массы функционирующих нефронов по сравнению с общей массой тела, и гиперинсулинемиию [8]. Однако механизмы и особенности повреждения почек у больных с ожирением изучены недостаточно и требуют уточнения.

В связи с изложенным целью данного исследования явилось изучение показателей функционального состояния почек у больных АГ с ожирением I и II степени и их взаимосвязей с параметрами клинического состояния, липидного и углеводного обмена.

Материал и методы. В исследовании участвовали 68 пациентов: 1-я группа (сравнения) – 22 больных АГ II стадии (2-я степень) с нормальной и избыточной массой тела, то есть с индексом массы тела (ИМТ) до 30 кг/м², 2-я группа – 22 больных АГ II стадии (2-я степень) с ожирением I и II степени, то есть с ИМТ, равным 30 кг/м² и более (до 39 кг/м²), 3-я группа – 24 здоровых пациента с ИМТ до 25 кг/м², сопоставимых по полу и возрасту с группами больных. В каждой группе было 50 % женщин. Диагноз АГ устанавливали согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии по диагностике и лечению АГ (2009) [9]. Критерии включения в исследование: наличие у больных АГ II стадии с уровнем АД до 180/110 мм рт. ст. и ожирения I и II степени, возраст до 59 лет, признаки хронической сердечной недостаточности не более II ФК, нормальный уровень глюкозы и креатинина в крови, отсутствие протеинурии и гиперурикемии, удовлетворительная ультразвуковая визуализация сердца, сосудов и почек. Пациенты с сахарным диабетом, хроническими воспалительными заболеваниями внутренних органов, лихорадкой, системными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями в исследование не включались.

Обследование включало общеклинические методы, определение липидного спектра крови, гликемии, инсулинемии, креатинемии, суточной экскреции альбумина и креатинина с мочой, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в пробе Реберга–Тареева, исследование величины функционального почечного резерва (ФПР) с белковой нагрузкой (5 г отварной несоленой говядины на 1 кг массы тела) и показателя потокозависимой дилатации плечевой артерии в манжеточной пробе, ультразвуковое исследование сердца и почек с использованием методов одно-, двухмерной и доплер-эхокар-

диографии, доплеровского исследования кровотока в магистральных ренальных и внутрипочечных сосудах. Полученные данные статистически обработали.

Результаты. Медианы возраста пациентов в группах статистически значимых отличий не имели и составили соответственно 55,5; 53,1 и 54,2 года ($p > 0,05$). Гликемия у пациентов в группах наблюдения соответствовала нормальным значениям. Медианы САД у пациентов 1-й и 2-й групп составили соответственно 166,1 и 173,0 мм рт. ст. и статистически значимо отличались от медианы САД в группе контроля, которая была равна 115,4 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Медианы диастолического АД (ДАД) в группе контроля, 1-й и 2-й группах составили соответственно 75,7; 96,6 и 102,1 мм рт. ст., при этом у больных АГ медианы ДАД статистически значимо отличались от медианы ДАД в группе контроля ($p < 0,05$). Медиана ИМТ у пациентов группы контроля составила 22,8 кг/м² и была достоверно ниже медиан ИМТ в 1-й и 2-й группах, где они составляли 26,9 и 35,1 кг/м² соответственно ($p < 0,05$). Медиана содержания креатинина в крови у пациентов с ИМТ > 30 кг/м² была 99,9 мкмоль/л и статистически значимо отличалась от медиан аналогичного показателя в контроле (86,4 мкмоль/л) и группе пациентов с ИМТ < 30 кг/м² (93,8 мкмоль/л), $p < 0,05$. Медианы концентрации креатинина в моче у больных и пациентов группы контроля статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Медиана соотношения альбумин/креатинин мочи (А/К) в группе контроля имела значение 0,36 и оказалась статистически значимо меньше медиан А/К у больных 1-й и 2-й групп, где она составляла 2,51 и 2,21 соответственно ($p < 0,05$). Медиана суточной экскреции альбумина с мочой в группе контроля составила 2,61 мг, в 1-й и 2-й группах – 25,6 и 32,7 мг: все три показателя имели достоверные различия между собой ($p < 0,05$), однако только у пациентов с ИМТ > 30 кг/м² величина микроальбуминурии превысила верхнее пороговое значение условной нормы микроальбуминурии ($p < 0,05$). Медиана СКФ в пробе Реберга–Тареева в группе контроля составила 86,1 мл/мин, у пациентов 1-й и 2-й групп – 82,5 и 87,9 мл/мин соответственно ($p > 0,05$). Медианы СКФ после пробы с нагрузкой белком составили 82,5; 79,9 и 110,2 мл/мин соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах, при этом медианы показателя в группах больных были достоверно

меньше медианы показателя в группе контроля ($p < 0,05$). Медиана ФПР у пациентов группы контроля составила 28,6 %, статистически значимо превышая значения у пациентов 1-й и 2-й групп, где они составили 0,25 и -8,9 % соответственно ($p < 0,05$). Медиана степени эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии (ЭЗВД) в группе контроля составила 15,4 % и оказалась статистически значимо выше, чем в 1-й и 2-й группах, где она составила 8,2 и 6,9 % соответственно ($p < 0,05$). Корреляции изучаемых параметров представлены в таблице.

Корреляции показателей функционального состояния почек у больных артериальной гипертензией с параметрами липидного и углеводного обмена

Коррелируемый параметр	Больные АГ			
	ИМТ < 30 кг/м ²		ИМТ > 30 кг/м ²	
	г	р	г	р
ФПР с МАУ	-0,44	0,01	-0,62	0,001
ФПР с А/К	-0,47	0,01	-0,63	0,001
ФПР с ЭЗВД	+0,24	0,12	+0,41	0,03
ФПР с ИМТ	–	–	-0,54	0,01
ФПР с ОХС	–	–	-0,42	0,03
ФПР с ОТГ	–	–	-0,35	0,04
ФПР с инсулинемией	–	–	-0,49	0,03
ИМТ с А/К	–	–	+0,50	0,01
ИМТ с ЭЗВД	-0,52	0,01	-0,54	0,01
ИМТ с МАУ	–	–	+0,61	0,01
А/К с инсулинемией	–	–	+0,47	0,03

Примечание. ФПР – функциональный почечный резерв; МАУ – микроальбуминурия; А/К – альбумин/креатинин; ЭЗВД – эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ОТГ – общие триглицериды.

Корреляционный анализ изучаемых показателей в группе больных АГ с нормальной и избыточной массой тела выявил связь ФПР с микроальбуминурией, А/К, степенью ЭЗВД плечевой артерии. ИМТ коррелировал с ДАД и степенью ЭЗВД, уровень инсулинемии коррелировал с ДАД. В группе больных АГ с ожирением степень ФПР коррелировала с микроальбуминурией, А/К, степенью ЭЗВД плечевой артерии, ИМТ, инсулинемией ($p = 0,03$), общим холестерином (ОХС) и общими триглицеридами (ОТГ) крови. ИМТ коррелировал с соотношением А/К, степенью ЭЗВД и микроальбуминурии. Уровень инсулинемии коррелировал с соотношением А/К.

Обсуждение результатов. У больных АГ даже в условиях сохранённой СКФ прогрессирующее увеличение массы тела ассоци-

ируется с нарастанием креатининемии, инсулинемии, микроальбуминурии и снижением ФПР вплоть до его полного отсутствия у пациентов с ожирением I и II степени. Степень микроальбуминурии, являющейся ранним маркёром нарушения функционального состояния почек, статистически значимо отрицательно коррелирует с величиной ФПР у больных АГ даже в условиях умеренного повышения массы тела (до 30 кг/м²); величина и степень статистической достоверности этой корреляции нарастает у больных с ИМТ > 30 кг/м², то есть у

пациентов с ожирением. Этот факт свидетельствует о негативном влиянии увеличения массы тела больных АГ на функциональное состояние почек, с одной стороны, и о высокой информативности степени снижения ФПР как маркёра ранних стадий нефропатии как у пациентов с ожирением [8], так и у пациентов с предшествующей ожирению избыточной массой тела. Корреляции уровня инсулина в крови и степени ЭЗВД с ФПР у больных АГ с ожирением подтверждают данные об участии в механизмах развития нефропатии инсулина и нарушений функционального состояния эндотелия. Роль гиперинсулинемии в развитии нефропатии сводится к активации инсулином факторов роста и фиброгенеза, индукции дилатации афферентных артериол клубочков, приводящей к повышению внутри-

клубочкового давления и развитию гиперfiltrации [5]. Большое значение в развитии нефропатии играет олигонефрония, прогрессирующая при продолжающемся нарастании объёма жировой ткани и способствующая гипертрофии эндотелиоцитов и мезангиоцитов, развитию гиперfiltrации и постепенному истощению ФПР [2].

Выводы

1. Снижение функционального почечного резерва является маркером ранней допротеинурической стадии нефропатии у больных АГ как с ожирением I и II степени, так и с предшествующей ожирению избыточной массой тела.

2. Прогрессирующее увеличение массы тела у больных АГ даже при сохранённой скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с уменьшением степени эндотелийзависимой вазодилатации, нарастанием креатининемии, инсулинемии, микроальбуминурии, а также со снижением функционального почечного резерва при избыточной массе тела и его полным отсутствием у пациентов с ожирением I и II степени.

Дальнейшие исследования будут направлены на разработку методов ранней диагностики допротеинурической стадии нефропатии у больных АГ с ожирением.

Список литературы

1. Значение ультразвуковой диагностики в исследовании кардиоренальных взаимоотношений при гипертонической болезни / М. Л. Нанчикеева, Л. В. Козловская, М. Н. Буланов [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 76–82.
2. Моисеев С. В. Ингибиторы АПФ и нефропротекция при хронических заболеваниях почек с протеинурией / С. В. Моисеев, Г. П. Арутюнов, В. В. Фомин // Клин. нефрология. – 2009. – № 2. – С. 31–36.
3. Pathophysiological and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report / V. J. Dzau, K. Berstein, K. Celermajer [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 149–160.
4. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system / S. D. Crowley, S. B. Gurley, M. I. Oliviero [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 1092–1099.
5. Мухин Н. А. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н. А. Мухин, Г. П. Арутюнов, В. В. Фомин // Клин. нефрология. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
6. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? / R. E. Schmieder, J. Schrader, W. Zidek [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2007. – Vol. 96 (5). – P. 247–257.
7. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study / J. Arnlöv, J. C. Evans, J. B. Meigs [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112 (7). – P. 969–975.
8. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты / Е. Краснова, Е. Фёдорова, И. Кутырина, В. Фомин // Врач. – 2005. – № 6. – С. 5–7.
9. ESH-ESC Guidelines Committee. 2009 guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 2009. – № 27. – P. S3–S11.

В. А. Гаврилюк

ФУНКЦИОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ОЖИРІННЯМ

Проведено порівняльне дослідження функціонального стану нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з нормальною і надлишковою масою тіла та ожирінням I і II ступеня. Виявлено негативний вплив прогресуючого збільшення маси тіла на функціональний стан нирок. Встановлено тісні кореляційні зв'язки зниження функціонального ниркового резерву із зростанням мікроальбумінурії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, мікроальбумінурія, функціональний нирковий резерв.

V. A. Gavriuliuk

FUNCTIONAL STATE OF KIDNEY AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

In the article information of comparative research of the functional state of buds is presented at patients of arterial hypertension with normal and surplus mass of body and obesity I and II degrees. Negative influence of making progress increase of mass of body is exposed on the functional state of buds. Close cross-correlation connections of decline of renal functional reserve are set with growth of microalbuminuria.

Key words: arterial hypertension, microalbuminuria, renal functional reserve.

Поступила 28.12.10

УДК 616-008.9-056.12-06:616.2]-073

А.Н. Беловол, Ю.Г. Савченко

Харьковский национальный медицинский университет

РЕСПИРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПО ДАННЫМ СПИРОМЕТРИИ И ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Обследовано 90 человек организованной популяции в возрасте 40–55 лет. У 54,4 % лиц с метаболическим синдромом выявлены нарушения функции внешнего дыхания (ФВД), из них у 45,5 % умеренные, у 35,6 % по рестриктивному типу. У 16,6 % обследуемых наблюдалось снижение показателя оксигенации. Установлено, что нарушения ФВД и пульсоксиметрии зависят от числа критериев метаболического синдрома и степени ожирения обследованных лиц.

Ключевые слова: метаболический синдром, спирометрия, пульсоксиметрия, функция внешнего дыхания.

Ни одна медицинская проблема не вызывает столько дискуссий, сколько метаболический синдром (МС) [1, 2]. Многие учёные задумываются над вопросами существования данного синдрома, над тем, какие критерии являются составляющими данной патологии, как их сочетание сказывается на здоровье человека [3–5]. Медицинские организации NСЕР АТР [6] и Международная диабетическая федерация (IDF) [7] рассматривают МС как наличие не менее трёх факторов риска, включающих абдоминальное ожирение (как главный компонент) – для европейцев окружность талии у мужчин более 94 см и у женщин более 88 см, артериальную гипертензию выше 130/80 мм рт. ст., повышение уровня глюкозы в плазме крови более 5,6 ммоль/л, повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л в сыворотке крови и снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) до менее 1 ммоль/л у мужчин и 1,3 ммоль/л у женщин. Внимание учёных к этой проблеме вызвано тем, что критерии МС являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, а при их сочетании риск существенно возрастает [8, 9]. Значительно менее изучено влияние компонентов МС на состояние бронхолёгочной системы [10].

Целью исследования было выяснение наличия респираторных изменений у лиц с ранее выявленным МС по данным спирометрии и пульсоксиметрии.

Материал и методы. Выполнен скрининг лиц организованной популяции с использованием IDF. Выбрана когорта людей с наличием МС (опытная группа) и здоровых (контрольная группа). В основную группу вошло 90 чел. – 20 (22 %) мужчин и 70 (78 %) женщин, в контрольную – 15 чел. – 4 (27 %) мужчины и 11 (73 %) женщин. Средний возраст опытной группы составил $(48,5 \pm 0,97)$ лет, контрольной – $(47,5 \pm 2,19)$ лет.

Лица опытной группы были разделены по количеству признаков МС: сочетание трёх компонентов наблюдалось у 44 чел. (48,9 %), четырёх – у 35 (38,9 %) и пяти – у 11 (12,2 %), а также по степени ожирения: с избыточной массой тела – 12 чел. (8 женщин и 4 мужчины) – 13 %; с ожирением I степени – 43 чел. (32 женщины и 11 мужчин) – 48 %, с ожирением II степени – 23 чел. (22 женщины и 1 мужчина) – 26 %, с ожирением III степени – 12 чел. (8 женщин и 4 мужчины).

У всех лиц опытной и контрольной групп была исследована функция внешнего дыхания (ФВД) на аппарате «Комплекс диагностический «Спектр+» с блоком спирографических сигналов «Спиро-спектр+», включающая выяснение жизненной ёмкости лёгких (ЖЁЛ), форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЁЛ), объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекса Тиффно (ОФВ1/ЖЁЛ), пиковой объёмной скорости (ПОС), мгновенных

© А.Н. Беловол, Ю.Г. Савченко, 2011

объёмных скоростей (МОС 25, 50, 75), максимальной вентиляции лёгких (МВЛ). Норма показателей составляла 80–120 %. Кроме того, с помощью пульсоксиметра MD 300-C1C выяснялся процент содержания кислорода в крови.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью w-теста Шапиро–Вилка, непарного t-теста или ANOVA с post-hoc-тестами. Взаимосвязь между параметрическими показателями устанавливали с помощью линейной регрессии, а для непараметрических показателей использовали статистический анализ по Кендаллу. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Нарушения ФВД были выявлены у 54,4 % лиц с МС (у 54,3 % женщин и 55 % мужчин). У 45,5 % лиц обнаружены умеренные изменения спирометрии, у 6,67 % – значительные, у 2,2 % – выраженные. Данные наблюдений свидетельствуют об изменениях ФВД по рестриктивному типу у 35,6 % обследуемых с МС, по обструктивному – у 11,1 %, по смешанному – у 7,8 %.

Показатели ФВД в группе лиц с МС были в пределах нормы, но ниже, чем у лиц контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1. Показатели спирометрии и пульсоксиметрии у здоровых лиц и больных с метаболическими нарушениями и ожирением ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Опытная группа (n=90), средние значения	с избыточным весом (n=12)	Из них		
				со степенью ожирения		
				I ст. (n=43)	II ст. (n=23)	III ст. (n=12)
ЖЁЛ	104,00±2,57	84,90±1,29	85,67±3,03*	84,90±1,89*	84,17±2,63*	85,67±3,98*
ФЖЁЛ	99,60±3,07	82,62±1,37	85,75±3,25*	81,20±1,72*	83,04±2,89*	83,75±5,50*
ПОС	94,30±3,58	85,80±1,29	85,75±3,58	86,47±1,94*	83,69±1,70*	88,08±4,86
ОФВ1	106,20±2,14	87,54±1,17	91,42±2,98*	88,09±1,61*	86,34±2,14*	84,00±4,30*
ОФВ1/ЖЁЛ	105,30±3,24	105,20±1,75 [#]	108,80±3,17	105,30±2,47	104,20±4,34	103,40±4,18
МОС 25	94,3±3,4	85,32±1,24	86,83±3,77	86,00±1,72*	82,91±2,55*	86,00±3,37
МОС 50	103,90±2,72	86,07±1,32	88,75±2,92*	87,95±1,77*	83,74±2,91*	81,16±3,99*
МОС 75	105,30±2,72	86,80±1,13	86,42±1,89*	89,83±1,41*	83,08±2,29*	83,33±4,41*
МВЛ	83,80±1,70	72,30±1,74	75,25±5,04	71,81±2,44*	73,65±3,30*	68,50±5,74*
Пульсоксиметрия	97,40±0,47	96,23±0,19	97,25±0,41*	96,37±0,24*	95,52±0,41*	96,08±0,54*

Примечание. Достоверность между группой контроля и лицами с ожирением: * $p < 0,05$; [#] $p > 0,05$.

Так, показатель ЖЁЛ у лиц с МС был ниже, чем у лиц контрольной группы, на 22,5 %, ФЖЁЛ – на 20,6 %, ПОС – на 9,9 %, ОФВ1 – на 21,3 %, МОС 25 – на 10,5 %, МОС 50 – на 20,7 %, МОС 75 – на

21,3 %, а МВЛ – на 15,9 % (при этом МВЛ в опытной группе было ниже допустимых норм). Показатели ОФВ1/ЖЁЛ и пульсоксиметрии у лиц опытной и контрольной групп существенно не различались. Все показатели, кроме ОФВ1/ЖЁЛ и пульсоксиметрии, изменялись достоверно.

При корреляционном анализе данных ФВД и показателей липидного, углеводного обменов, артериального давления, признаков ожирения была выявлена следующая зависимость: ФЖЁЛ находился в обратной зависимости от количества триглицеридов ($r = -0,29$; $p < 0,05$); ОФВ1 прямо коррелировал с полом ($r = 0,21$; $p < 0,05$) и обратно с триглицеридами ($r = -0,26$; $p < 0,05$) и индексом массы тела – ИМТ ($r = -0,27$; $p < 0,05$); также обратная взаимосвязь наблюдалась между ИМТ и МОС 50 ($r = -0,27$; $p < 0,05$), МОС 75 ($r = -0,21$; $p < 0,05$); МВЛ и триглицеридами ($r = -0,22$; $p < 0,05$). Показатель оксигенации находился в прямой зависимости от ХС ЛПНП ($r = 0,23$; $p < 0,05$), ЖЁЛ ($r = 0,35$; $p < 0,05$), ОФВ1 ($r = 0,26$; $p < 0,05$) и в обратной от ИМТ ($r = -0,21$; $p < 0,05$). Все показатели ФВД достоверно коррелировали между собой.

Показатели ФВД у лиц опытной группы анализировали в зависимости от степени ожирения у этих лиц (табл. 1).

ной группы, у лиц с ожирением I ст. на 20,5 %, с ожирением II ст. на 23 %, а с ожирением III ст. на 26,5 %. МОС 25 у лиц с избыточным весом отличался от такового у лиц контрольной группы на 8,6 %, с ожирением I ст. на 9,6 %, с ожирением II ст. на 13,7 %, с ожирением III ст. на 9,6 %, а МОС 50 на 17, 18, 24 и 28 % соответственно. МВЛ у лиц с избыточной массой тела был на 13,6 % меньше, чем у лиц контрольной группы, у больных с ожирением I ст. на 16,7 %, с ожирением II ст. на 13,8 %, с ожирением III на 22,3 %.

Критерии ФВД рассматривали в зависимости от наличия у обследуемых разного количества признаков МС (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика средних значений показателей спирометрии у лиц с разным количеством признаков метаболического синдрома ($M \pm t$)

Показатель	Контрольная группа	3 признака (1-я подгруппа)	4 признака (2-я подгруппа)	5 признаков (3-я подгруппа)
Количество лиц	15	44	35	11
ЖЁЛ	104,00±2,57	85,560±1,874	84,26±1,90	84,46±4,54
ФЖЁЛ	99,60±3,07	85,77±1,95*	80,26±1,88*	77,55±5,09
ПОС	94,33±3,58	84,25±2,01	86,66±1,83	89,90±3,48
ОФВ1	106,20±2,14	88,84±1,48 [#]	88,31±1,92 [^]	79,90±3,95 ^{#^}
ОФВ1/ЖЁЛ	105,33±3,24	106,98±2,40	105,60±2,89	97,00±4,93
МОС 25	94,27±3,40	83,95±1,89	85,94±1,98	88,82±2,19
МОС 50	103,93±2,72	85,41±1,90	86,08±2,12	88,72±3,82
МОС 75	105,33±2,72	84,65±1,75	87,91±1,46	91,73±3,45
МВЛ	83,80±1,70	74,41±2,37	67,91±2,82	77,81±5,31
Пульсоксиметрия	97,46±0,27	96,32±0,28	96,22±0,26	95,90±0,69

Примечание. $p < 0,05$; * достоверность различий между подгруппами с 3 и 4 признаками, [#] между подгруппами с 3 и 5 признаками, [^] между подгруппами с 4 и 5 признаками

С увеличением числа критериев МС наблюдалось выраженное снижение показателей ФВД. Так, ЖЁЛ в группе с тремя признаками была ниже, чем в контрольной группе, на 21,6 %, в группе с четырьмя признаками – на 23,4 %, с пятью – на 23,1 %. ФЖЁЛ уменьшалась в 1-й группе на 16,1 %, во 2-й – на 24,1 %, в 3-й – на 28,4 %. Показатель ОФВ1 снижался на 20,1, 20,3 и 32,9 % соответственно. ОФВ1/ЖЁЛ максимально падал у больных с сочетанием пяти критериев на 8,6 %. Максимальная вентиляция лёгких была во всех группах ниже нормы и меньше, чем в группе сравнения, на 12,6 % у лиц с тремя признаками МС, на 23,4 % у лиц с четырьмя признаками и на 7,8 % у лиц с пятью признаками.

Показатель пульсоксиметрии также имел тенденцию к снижению как при повышении избыточной массы тела, так и при увеличении количества признаков МС.

Выводы

1. У 54,4 % лиц с метаболическим синдромом были выявлены нарушения функции внешнего дыхания: у 45,5 % лиц – умеренные, у 6,7 % лиц – значительные, у 2,2 % – выраженные.

2. При общем, индивидуальном анализе и анализе по группам обнаружены более выраженные изменения жизненной ёмкости лёгких и форсированной жизненной ёмкости лёгких по сравнению с объёмом форсированного выдоха за первую секунду, на осно-

вании чего можно говорить о рестриктивных нарушениях у лиц с метаболическим синдромом, которые были обнаружены у 35,6 % обследуемых.

3. При корреляционном анализе обнаружена связь показателей ФВД и пульсоксиметрии с данными липидного спектра (триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности), с избыточной массой тела, полом, возрастом и объёмом талии.

4. Достоверное снижение показателей ФВД у обследованных лиц наблюдается с повышением избыточной массы тела и увеличением количества признаков метаболического синдрома.

Список литературы

1. *Reaven G.* Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease / G. Reaven // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 286–288.
2. Метаболический синдром: время критической оценки / R. Kahn, J. Buse, Ferrannini, M. Stern // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 99–116
3. *Albert K. G.* The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Albert, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
4. *Boulogne A.* Epidemiological data and screening criteria of the metabolic syndrome / A. Boulogne, M. C. Vantuyghem // *Presse Med.* – 2004. – Vol. 33 (10). – P. 662–681.
5. *Deedwania P. C.* Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? / P. C. Deedwania // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2–4.
6. Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 683–689.
7. *Magliano D. J.* How to best define the metabolic syndrome / D. J. Magliano, J. E. Shaw, P. Z. Zimmet // *Ann. Med.* – 2006. – Vol. 38. – P. 34–41.
8. Ковалева О. Н. Метаболический синдром как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова // *Практ. ангіологія*. – 2008. – № 3 (14). – С. 28–30.
9. *Friyschi C.* The metabolic syndrome – early action to decrease risks for cardiovascular disease / C. Friyschi, D. Richlin // *AAOHN J.* – 2004. – Vol. 52 (8). – P. 320–322
10. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome / S. Coughlin, L. Mawdsley, J. A. Mugarza [et al.] // *Eur Heart J.* 2004. – Vol. 25. – P. 735–741.

О.М. Біловол, Ю.Г. Савченко

РЕСПИРАТОРНІ ЗМІНИ ЗА ДАНИМИ СПІРОМЕТРІЇ І ПУЛЬСОКСИМЕТРІЇ В ОСІБ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Обстежено 90 чоловік організованої популяції віком 40–55 років. У 54,4 % осіб з метаболічним синдромом виявлено порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД), з них у 45,5 % помірно, у 35,6 % за рестриктивним типом. У 16,6 % обстежуваних спостерігалось зниження показника оксигенації. Встановлено, що порушення ФЗД залежать від кількості критеріїв метаболічного синдрому і ступеня ожиріння обстежених осіб.

Ключові слова: метаболічний синдром, спірометрія, пульсоксиметрія, функція зовнішнього дихання.

A.N. Bilovol, Yu.G. Savchenko

RESPIRATORY CHANGES AT PATIENTS WITH A METABOLIC SYNDROME BY DATA SPIROMETRY AND PULSE OXIMETRY

90 persons 40–55 years of the organized population were examined. It was found that 54.4 % of persons with a metabolic syndrome have respiratory disorders, moderated 45.5 %, on restriction type 35.6 %. At 16.6 % of persons was observed decline of oxygenation index. Disturbances of pulmonary ventilator parameters and oxygenation index depend from the quantity of metabolic syndrome criteria and degree of obesity of the examined persons.

Key words: metabolic syndrome, spirometry, pulse oximetry, function of extetnal respiration.

Поступила 21.01.11

УДК 616.24-007.272-036.1-085.31:547.495.9

О.В. Веремієнко, Є.В. Шилова

Харківський національний медичний університет

ТІВОРТІН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Обстежено 16 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Встановлено, що за умов сполучення базисної терапії ХОЗЛ з використанням препарату Тівортін досягається більш виражений лікувальний ефект, пов'язаний з його антигіпоксичною дією.

Ключові слова: тівортін, функція зовнішнього дихання, гіпоксія, змішаний ацидоз.

В структурі легеневих захворювань значне місце займають хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ). За даними статистики, поширеність ХОЗЛ серед дорослого населення складає близько 5–9 % [1]. Якщо у 1994 р. ХОЗЛ займало шосте місце серед причин смерті, то до 2020 р., за прогнозами, займатиме третє місце. У віковій групі осіб старше 45 років ХОЗЛ вже сьогодні займає четверте місце серед причин смерті. У зв'язку з цим своєчасна діагностика та ефективне лікування ХОЗЛ стає все більш актуальною проблемою сучасної пульмонології [2].

Одним із найважливіших медіаторів дихальної системи є оксид азоту [3–6]. Він активно вивчається в останні роки при захворюваннях легень [7, 8].

Оксид азоту синтезується з L-аргініну під впливом NO-синтази (NOS) за участю кальцію і кальмедуліну. Відомо три форми NOS: ендотеліальна, макрофагальна і нейронна, які ведуть до локального синтезу NO і визначають його вплив на респіраторну систему. NO, що виділяється ендотеліальними клітинами, має судинорозширювальну дію на рівні дрібних артерій і артеріол, регулюючи судинний опір. При цьому встановлено, що гіпоксія знижує синтез NO. NO інгібує адгезію, активацію та агрегацію тромбоцитів, перешкоджаючи внутрішньосудинному тромбоутворенню; має пряму бронходилатуючу дію; нейтралізує бронхоконстрикторний вплив ацетилхоліну [9, 10].

Важливим аспектом дії оксиду азоту є вплив його на стан хворих із гіпоксією і метаболічним ацидозом на тлі ХОЗЛ. Розвитку

метаболічного ацидозу перешкоджають легені та нирки, вони приймають участь у виведенні іонів водню і збереженні бікарбонатів. При цьому регуляція постійності рН здійснюється за участі екскреції водних іонів тубулярним апаратом нирок [7]. Обмін NO залежить від вмісту L-аргініну. L-аргінін – це амінокислота, яка відноситься до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Незамінним донатором оксиду азоту є препарат Тівортін. Тівортін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозбереження.

Метою дослідження було встановлення антигіпоксичного ефекту від застосування базисної терапії ХОЗЛ, поєднаної з використанням препарату Тівортін.

Матеріал і методи. В пульмонологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова обстежено 8 хворих на ХОЗЛ II ст., середній вік яких склав $(55,37 \pm 3,21)$ року – 1-ша група, та 8 хворих на ХОЗЛ III ст., середній вік яких склав $(60,54 \pm 2,04)$ року – 2-га група. Пацієнти отримували базисну терапію і препарат Тівортін.

Результати. Порівняльна характеристика скарг хворих на ХОЗЛ II та III ст. до та після лікування, яке включало базисну терапію та використання препарату Тівортін, наведена в табл. 1.

Проведені дослідження показали відсутність достовірної відмінності у розповсюд-

© О.В. Веремієнко, Є.В. Шилова, 2011

Таблиця 1. Порівняльна характеристика скарг у хворих на ХОЗЛ II та III ступеня до та після лікування, ($M \pm t$) % від загальної кількості обстежених

Скарги	ХОЗЛ II ст.			ХОЗЛ III ст.		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
Задишка	100,00±0,28	80,00±15,81	>0,05	100,00±3,01	87,00±10,13	>0,05
Кашель	100,00±0,28	15,00±12,62	<0,001	100,00±3,01	45,0±15,0	<0,001
Виділення мокротиння	54,50±15,02	15,00±12,62	<0,05	50,00±15,07	15,00±10,76	>0,05
Підвищення температури тіла	18,20±13,64	0	–	0	0	–
Приступи задухи	87,50±11,69	55,00±17,58	>0,05	100,00±3,01	95,00±6,57	>0,05

женні такої характерної скарги, як задишка, між групою хворих на ХОЗЛ II ст. та ХОЗЛ III ст. При цьому спостерігалось деяке зниження скарг на задишку після лікування як у 1-й, так і в 2-й групі, незважаючи на те, що ці відмінності не мали достовірного характеру ($p < 0,05$).

Типовою скаргою хворих обох груп був кашель, прояви якого достовірно знижувалися після лікування у хворих як 1-ї, так і 2-ї групи. Наступною скаргою було виділення мокротиння. У відношенні цього показника відмічається суттєва різниця між групами хворих, але ця різниця не має достовірного характеру ($p > 0,05$). Дана тенденція свідчить про більш ефективне лікування хворих на ХОЗЛ II ст. у порівнянні з хворими на ХОЗЛ III ст. Підвищена температура тіла була характерна лише для хворих з ХОЗЛ II ст. Приступи задухи були найбільш розповсюджені серед пацієнтів з ХОЗЛ III ст. Набагато менше на даний симптом скаржилися хворі на ХОЗЛ II ст. При цьому відмічалось зниження приступів задухи в обох досліджуваних групах ($p > 0,05$).

Порівняльна клінічна характеристика показників функції зовнішнього дихання (ФВД) у хворих на ХОЗЛ II та III ст. до та після лікування наведена в табл. 2. Загаль-

Це свідчить про певну ефективність запропонованих лікувальних заходів.

Усім хворим був визначений кислотно-лужний стан крові до та після лікування тівортіном. На момент госпіталізації у хворих $pH = 7,32 \pm 0,04$, $pO_2 = (24,39 \pm 0,72)$ мм рт. ст., $pCO_2 = (47,40 \pm 2,02)$ мм рт. ст., дефіцит буферних підстав $BE = (-8,4 \pm 1,52)$ мекв/л. Наведені дані є ознакою некомпенсованого змішаного ацидозу (метаболічного і респіраторного), який спостерігався в усіх досліджуваних хворих. Після лікування вказані показники мали тенденцію до покращення, складаючи: $pH = 7,33 \pm 0,07$, $pO_2 = (24,6 \pm 0,75)$ мм рт. ст., $pCO_2 = (49,52 \pm 2,09)$ мм рт. ст., $BE = (-5,67 \pm 0,59)$ мекв/л, що є ознакою поліпшення метаболічних процесів внаслідок зниження BE .

Аналіз кислотовидільної функції нирок свідчить про відсутність статистично значущих зрушень показників екскреції кислот, що титруються, до та після лікування при їх різноспрямованості: тенденції до підвищення екскреції кислот з $(21,00 \pm 1,45)$ до $(27,00 \pm 1,28)$ ммоль/л і зменшення екскреції амонію з $(38,9 \pm 3,16)$ до $(35,8 \pm 2,4)$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Висновки

Встановлено, що сполучення базисної терапії ХОЗЛ з використанням тівортіну дає

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників функції зовнішнього дихання (ФВД) у хворих на ХОЗЛ II та III ступеня до та після лікування ($M \pm t$)

Показник ФВД	ХОЗЛ II ст.		ХОЗЛ III ст.	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЖЄЛ	72,62±3,95	75,37±3,04	67,00±8,41	71,11±6,34
ОФВ1	60,88±6,31	65,75±1,74	57,80±9,37	62,33±7,94

Примітка. $p > 0,05$.

ною тенденцією, яка спостерігалась у хворих в процесі лікування, було зростання досліджуваних показників легеневої вентиляції, хоча ці показники були недостовірні.

значний лікувальний ефект, пов'язаний з антигіпоксичною дією препарату.

На початку дослідження у всіх хворих в обох групах спостерігався некомпенсований

змішаний ацидоз (метаболічний та респіраторний), а після проведеного лікування показники кислотно-лужного стану крові ма-

ли тенденцію до покращення, що є ознакою поліпшення метаболічних процесів внаслідок зниження дефіциту буферних підстав.

Список літератури

1. *Anngard E.* Nitric oxide: mediator, murderer, and medicime / E. Anngard // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 1199–1206.
2. *Lowenstein C. J.* Nitric oxide in physiologic messengers / C. J. Lowenstein, J. L. Dinerman, S. H. Snyder // *Ann. Int. Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 227–237.
3. Plasma growth hormone after arginine infusion / T. J. Merimee, D. Rabinowitz, L. Riggs [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1967. – Vol. 276. – P. 434–439.
4. *Vanhoutte P. M.* Endothelium and control of vascular function / P. M. Vanhoutte // *Hypertension*. – 1989. – Vol. 13. – P. 658–667.
5. *Ванин А. Ф.* Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // *Вестник РАМН*. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
6. *Майданник В. Г.* Фізіологічна роль оксиду азоту в дитячому організмі / В. Г. Майданник, А. В. Молоч // *Педіатр., акуш. і гінекол.* – 1998. – № 6. – С. 51–57.
7. *Kubes P.* Nitric oxide A modulator of cell interactions in the microcirculation / P. Kubes // *Molecul. Biol. Intelligence. Unit-University of Calgary*, 1996. – 173 p.
8. *Ремикова М. И.* Роль оксида азота в регуляции легочных функций // *Вестник службы крови России*. – 2000. – № 2. – С. 53–57.
9. Гипоксия и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. А. Монастырская, Б. В. Смирин, Е. Б. Манухина // *Вестник РАМН*. – 2000. – № 4. – С. 44–48.
10. *Lazarus S. C.* Just say NO: nitric oxide and its role in allergic disease / S. C. Lazarus // *Astma Immunol.*: 56th Ann. Meeting. – 2000. – № 1058.

О.В. Веремеенко, Е.В. Шилова

ТИВОРТИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ

Обследовано 16 больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОЗЛ). Установлено, что в условиях сочетания базисной терапии ХОЗЛ с препаратом Тивортин достигается более выраженный лечебный эффект, связанный с его антигипоксическим действием.

Ключевые слова: тивортин, функция внешнего дыхания, гипоксия, смешанный ацидоз.

O.V. Veremeenko, E.V. Shilova

TIVORTIN IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

16 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were examined. It is shown that under conditions of combination of basic therapy of COPD and Tivortin we can see more pronounced treatment effect associated with its antihypoxic action.

Key words: tivortin, function of external respiration, hypoxia, mixed acidosis.

Поступила 4.40.10

УДК 616.002.77-07-08

В.А. Капустник, Н.Д. Телегина, В.В. Брек
Харьковский национальный медицинский университет

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОДАГРЫ И ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА

Отмечается важность применения нестероидных противовоспалительных средств и колхицина как препаратов первой линии для купирования острого подагрического артрита, а также диетотерапии, назначения аллопуринола, урикозурических средств для длительного лечения подагры. При хронической гиперурикемии рекомендовано использование препаратов, которые ощелачивают мочу у больных нефролитиазом.

Ключевые слова: подагра, нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, урикозурические средства.

Подагра – системное тофусное заболевание, которое относится к группе микрокристаллических артритов и характеризуется отложением моноурата натрия в виде кристаллов в различных органах и тканях [1–4]. Наряду с этим, для подагры характерным считается развитие воспалительных процессов у лиц с гиперурикемией, которая обусловлена генетическими факторами и факторами внешней среды [2, 3, 5].

Подагра относится к хорошо изученным ревматическим заболеваниям, которые эффективно лечатся. Тем не менее до настоящего времени врачами допускаются ошибки при ведении больных с подагрой и подагрическим артритом [6, 7].

Согласно данным [5, 6], при назначении аллопуринола допускаются ошибки в 25–57 % случаев. Это в первую очередь касается таких параметров, как коррекция дозы препарата при почечной недостаточности, при комплексном лечении асимптоматической гиперурикемии.

Что касается клинических проявлений подагры, то первым её проявлением обычно бывает остро возникающий в ночное время приступ артрита, который характеризуется сильной болью, выраженной гиперемией кожи вокруг поражённого сустава, повышением температуры тела [8, 9]. В 90 % случаев поражается один сустав [10]. Длительность приступов подагрического артрита может быть от нескольких дней до двух недель. Затем наступает бессимптомный межприступный период. Продолжительность

межприступных периодов – от нескольких дней до нескольких лет [6]. Чаще всего в начале заболевания поражается первый плюснефаланговый сустав (75 % случаев), реже – другие суставы (коленный, голеностопный, плюсны). Могут развиваться бурситы, синовиты [4, 8, 9]. Приступы артрита провоцируются обильным потреблением мяса и жирной пищи, приёмом спиртных напитков, голоданием, переохлаждением, травмами, хирургическими вмешательствами, приёмом диуретиков, салицилатов (аспирина в низких дозах) [1, 7, 10]. По мере течения заболевания частота и длительность приступов подагры возрастает, особенно при отсутствии адекватного лечения, а количество бессимптомных межприступных периодов постепенно уменьшается [1, 11]. При этом может снижаться эффективность противовоспалительных препаратов, а в подагрический процесс вовлекаются новые суставы. Артрит становится хроническим, появляются тофусы (скопление кристаллов моноурата натрия). Тофусы при осмотре обнаруживаются в области поражённых суставов, ушных раковин, развивается почечно-каменная болезнь [3, 5].

Для лечения острого подагрического артрита в настоящее время рекомендуют использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин (экстракт луковичи лугового шафрана). НПВП – препараты первой линии для лечения острого подагрического артрита [1, 12]. Они рекомендованы для использования

© В.А. Капустник, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, 2011

експертами Європейської антиподагричної ліги по діагностиці і ліченню подагри [7, 11]. Необхідно учити вати противопоказання для їх призначення: обострення язвенної болєзни, виражена серцева ілі почечна недостаточність, лічення антикоагулянтами, індивідуальна непереносимість [7, 8]. Препарати значительно сокращают продолжительность острых приступов подагры, быстро купируют болевой синдром [5, 13, 14]. Согласно данным ряда авторов, наиболее эффективным препаратом является индометацин, который назначается в дозе 25–50 мг 2–3 раза в день [5, 8]. Возможно назначение других препаратов, таких как диклофенак натрия 150 мг/сут, мелоксикам (селективный ингибитор ЦОГ-2) 15 мг/сут [3, 15]. При наступлении клинического эффекта рекомендуется уменьшение дозы, но полностью препараты отменяют не ранее чем через 48 часов после исчезновения признаков острого подагрического артрита [1–3, 5]. При назначении препаратов этой группы лицам пожилого возраста при наличии у них язвенного анамнеза обязательно назначение гастроцитопротекторов, ингибиторов протонной помпы [12, 16]. Обычно препараты назначают в течение всего периода применения НПВП – мизопропростол в дозе по 200 мкг 4 раза в сутки (после еды и на ночь) или ингибитор протонной помпы эзомепразол 20–40 мг 1 раз в сутки [7, 10]. С целью профилактики повторных суставных атак возможно назначение НПВП при одновременной терапии аллопуринолом [1]. Вместо НПВП для лечения острых подагрических атак нередко назначают колхицин однократно в дозе 1 мг с последующим приёмом 0,5 мг каждые 1–3 часа (но не более 6 мг за 12 часов) до наступления лечебного эффекта. К сожалению, при назначении такой схемы лечения колхицин часто вызывает побочные эффекты: диарею, рвоту, тошноту, поражения печени. При поражениях почек, если скорость клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин, применение препарата противопоказано [10, 17].

Более современная схема предполагает назначение значительно меньших доз колхицина – по 0,5 мг 2–3 раза в день, тогда риск развития побочных эффектов существенно снижается. Применение колхицина для профилактики обострений подагрического артрита сопряжено с высоким риском развития нейромиопатии [17].

В случае неэффективности НПВП, колхицина или при их непереносимости на-

значают глюкокортикоиды: преднизолон по 30 мг/сут в течение 1–3 дней, затем доза постепенно снижается, и препарат отменяется через 2 недели. При вовлечении в процесс 1–2 суставов применяют внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Продолжительность приступов артрита при подагре уменьшается при локальном применении криотерапии [5, 7].

Для длительного лечения подагры важнейшее значение имеет стойкое снижение сывороточного уровня мочевой кислоты < 360 мкмоль/л, при котором риск развития атак подагры и образования тофусов значительно уменьшается [7]. Для этих целей используют низкопуриновую диету, при которой ограничивают употребление таких продуктов, как мясо, рыба, морепродукты [2, 8]. Не рекомендуется употребление спиртных напитков, бобовых, крепкого чая, кофе [2, 11]. Строгое соблюдение низкопуриновой диеты вызывает снижение сывороточного уровня мочевой кислоты на 60–120 мкмоль/л [2, 5, 10].

Среди препаратов для лечения гиперурикемии важнейшее значение имеет ингибитор ксантиоксидазы аллопуринол. Аллопуринол назначают однократно в дозе не более 50–100 мг/сут через 2–4 недели после купирования острого подагрического артрита. В последующем дозу аллопуринола постепенно увеличивают (каждые 3–4 недели) до 200–400 мг/сут до достижения целевого уровня мочевой кислоты в плазме крови [3, 18]. Дозировка аллопуринола уменьшается по мере снижения гиперурикемии. Это достигается спустя 4–6 месяцев после назначения препарата. В последующем переходят на поддерживающую дозу аллопуринола – 100 мг/сут.

У 10 % лиц, страдающих подагрой, возникает необходимость в назначении урикозурических средств [1, 11]. Обычно назначают пробенецид по 250 мг 2 раза в сутки или сульфинперазон по 50 мг 2 раза в сутки с постепенным увеличением дозы на 0,1 г каждую неделю (поддерживающая доза 0,3–0,4 г/сут) или бензобромарон по 0,08–0,10 г/сут однократно [3, 10]. При назначении урикозурических средств врач должен быть уверен, что функция почек не снижена.

Следует отметить наличие урикозурических эффектов у препаратов других групп. Так, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты на 20 % у больных сахарным диабетом, особенно при гипертриглицеридемии, которая не корректируется диетой [18].

Урикозурические эффекты лозартана используются при лечении больных артериальной гипертензией и сопутствующей подагрой [19].

При наличии хронической гиперурикемии у больных подагрой назначают препараты, которые ощелачивают мочу; они способствуют растворению и профилактике образования как мочекислых, так и смешанных камней, особенно у больных нефролитиазом [3, 10, 20].

Лечебные эффекты закрепляются санаторно-курортным лечением [3, 8].

Таким образом, рациональный подход к лечению больных подагрой предполагает проведение индивидуализированного лечения с учётом имеющейся сопутствующей соматической патологии. Правильное назначение современных противоподагрических препаратов улучшит как непосредственные, так и отдалённые результаты лечения больных.

Список литературы

1. Елисеев М. С. Современные методы лечения подагры / М. С. Елисеев // Доктор. Ру. – 2008. – № 3. – С. 64–67.
2. Насонова В. А. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных / В. А. Насонова, В. Г. Барскова // Научн.-практ. ревматология. – 2004. – № 1. – С. 5–7.
3. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / під ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. – К., 2004 – С. 124–128.
4. Pittman J. R. Diagnosis and management of gout / J. R. Pittman, M. H. Bross // Am. Physician. – 1999. – Vol. 59, № 7. – P. 1799–1806.
5. Emerson B. T. The management of gout / B. T. Emerson // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 445–451.
6. Mikuls T. R. Suboptimal physician adherence to quality indicators for the management of gout and asymptomatic hyperuricaemia: results from the UK General Practice Research Database (GPRD) / T. R. Mikuls, J. Farrar, W. Bilker // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Vol. 44. – P. 1038–1042.
7. Zhang W. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual-Jymmez // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 501.
8. Насонова В. А. Клиническая ревматология: Руководство для врачей / В. А. Насонова, Н. Г. Астапенко. – М.: Медицина, 1989. – 592 с.
9. Currey M. J. Clinical Rheumatology. Churghill Livingstone, 1990. – 448 p.
10. Sleziinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis / N. Sleziinger // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – P. 2399–2416.
11. Zhang W. Clinical studies including therapeutics (ESCISIT) EULAR St. Committee / W. Zhang, M. Doherty, T. Barding; P. II: Management. Report of the EULAR evidence based recommendations for gout // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 1312–1324.
12. Drug pocket plus Clinical Reference Juide. – Borm Publishing, 2008. – P. 145–158.
13. Алексеев В. В. Основные принципы лечения болевых синдромов / В. В. Алексеев // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 250–253.
14. Егоров И. В. Рациональные подходы к современной терапии острого и хронического болевых синдромов: роль и место нестероидных противовоспалительных средств / И. В. Егоров, В. В. Цурко // Фарматека. – 2008. – № 15. – С. 54–58
15. Насонова В. А. Мелоксикам – селективный ингибитор ЦОГ-2 в клинической практике / В. А. Насонова // Научн.-практ. ревматология. – 2001. – Т. 1. – С. 67–71.
16. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клини. медицина. – 2008. – № 2. – С. 8–14.
17. Morris I. Colchicine in acute gout / I. Morris, I. Varughese, P. Mattingly // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 1275–1276.
18. Feher D. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout / D. Feher, A. Hepburn // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 321–325.
19. Wuzzner J. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout / J. Wuzzner, I. C. Jerster, A. Chioloero // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 1855–1860.
20. Park C. Y. Successful treatment of hyperuricosuria calcil oxalate nephrolithiasis with potassium citrate / C. Y. Park, R. Peterson // Arch. Juteun. Med. – 1986. – Vol. 146. – P. 863–867.

V.A. Kapustnik, N.D. Telegina, V.V. Brek

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ І ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ

Відзначається важливість використання нестероїдних протизапальних препаратів, колхіцину для купірування гострого подагричного артриту, а також дієтотерапії, призначення алопуринолу, урикозуричних засобів для лікування подагри. При хронічній гіперурикемії необхідно використання препаратів, що підвищують розчинність сечової кислоти в сечі у хворих на нефролітіаз.

Ключові слова: подагра, нестероїдні протизапальні препарати, колхіцин, урикозуричні засоби.

V.A. Kapustnik, N.D. Telegina, V.V. Brek

THE MODERN TREATMENT OF GOUT AND ACUTE GOUT ATTACK

It is shown that nesteroidal antiinflammatory drugs and colchicines are necessary for the patient with acute gout attach. Allopurinol and uricosuric drugs, diet are recommended for chronic treatment of gout. The urine alholization drugs are necessary for the patients with gout and nephrolithiasis.

Key words: gout, nesteroidal antiinflammatory drugs, colchicin, uricosuric drugs.

Поступила 23.03.11

УДК 572.08:796.012.6

К.О. Крапівіна, О.В. Мусієнко*Львівський національний університет ім. Івана Франка**Львівська державна фінансова академія***ВПЛИВ ФІЗИЧНИХ ВПРАВ РІЗНОЇ СПРЯМОВАНОСТІ
НА ТІЛОБУДОВУ ЖІНОК МОЛОДОГО ВІКУ**

Досліджено зміни параметрів фізичного розвитку жінок 17–22 років протягом навчального року, які займалися за різними програмами фізичного виховання. Існуюча Державна програма фізичного виховання неефективна щодо фізичного виховання студентів. Використана нами система фізичних вправ, котра містила аеробіку, Хатха-Йогу, релаксацію та ін., позитивно впливає на масу тіла обстежених, збільшує м'язовий компонент маси тіла по відношенню до жирового, тобто покращує тілобудову.

Ключові слова: тілобудова, фізичні вправи, аеробіка, Хатха-Йога, релаксація.

З давніх часів людину хвилювали питання краси і гармонії людського тіла. Кожна епоха висувала свої канони в цьому аспекті. Це відображалось і в дослідженнях вчених, і в пропозиціях лікарів і дієтологів, і в творіннях митців. На сучасному етапі розвитку суспільства вважають, що зовнішні гармонічні форми тіла повинні поєднуватись із загальним станом здоров'я людини [1].

Головним засобом для розв'язання цієї проблеми є фізична культура, яка об'єднує поняття і пропорційного фізичного розвитку – основи краси і фізичної підготовки, яка визначає творче довголіття, і міцного здоров'я, яке, як відомо, є основою повноцінного життя. Фізична культура позитивно впливає на людей різного віку, тілобудови і стану здоров'я, але за умови індивідуального підбору засобів для досягнення бажаної мети [2–4].

Як виявили дослідження [5–8], головною мотивацією до занять фізичною культурою в молодому віці є поліпшення зовнішнього вигляду.

Метою наших досліджень було визначення найбільш ефективних засобів фізичної культури для досягнення пропорційної тілобудови у жінок 17–22 років.

У дослідженнях брали участь студентки ЛНУ ім. І. Франка, яких розподілили на дві групи. Протягом навчального року студентки 1-ї (контрольної) групи займалися фізичною культурою за Державною програмою для вищих навчальних закладів III, IV рівнів акредитації, а 2-ї (експериментальної) – за запропонованою нами програмою, до складу якої входили різноманітні фізичні вправи на всі м'язові групи в аеробному й

аеробно-анаеробному режимах, статичні вправи Хатха-Йоги та релаксація.

На думку багатьох авторів, головними показниками, на яких ґрунтується пропорційна тілобудова, є масоростові показники, обводні розміри та склад тіла [9–12].

Антропометричні вимірювання виконували за загальноприйнятою методикою [13] з використанням стандартного інструментарію: дерев'яного ростоміра, медичної ваги, каліпера, сантиметрової стрічки, ручного та станового динамометрів. Визначали ріст стоячи (довжину тіла), масу тіла, обводні розміри тіла (грудної клітки, талії, плеча, стегна, гомілки), товщину жирових складок, а також похідні показники:

масу тіла (I) за масоростовим індексом за модифікованою формулою Брока [13]

$$I = P - (L - 100);$$

оптимальну масу

$$A = 2/5(I - 52),$$

де P – маса тіла, кг;

L – довжина тіла, см;

I – маса тіла за формулою Брока;

густину тіла (d) за формулою Sloan and Weir [10]

$$d = 1,0764 - 0,00081 \cdot x_1 - 0,00088 \cdot x_2,$$

де d – густина тіла;

x_1 – жирова складка над клубовим гребенем, що вимірювалась латерально на рівні середньої лінії підпахвової западини, мм;

x_2 – вертикальна складка на середині задньої поверхні плеча між акроміальним і ліктьовим відростками;

жировий компонент маси тіла (FM) і безжировий компонент (LBM) за формулами [14]

© К.О. Крапівіна, О.В. Мусієнко, 2011

$$FM(\%) = (4,201 / \text{густина} - 3,813) \cdot 10;$$

$$LBM(\%) = 100\% - FM\%;$$

абсолютні значення FM і LBM обчислювали за формулами

$$FM(\text{кг}) = FM(\%) \cdot \text{маса тіла} / 10;$$

$$LBM(\text{кг}) = LBM(\%) \cdot \text{маса тіла} / 10.$$

На початку навчального року в кожній досліджуваній студентки визначали масу і довжину (ріст) тіла стоячи та за формулою Брока обчислювали оптимальну масу тіла відносно росту. Отримані дані дали змогу виявити, що 9 студенток з 1-ї групи та 10 – з 2-ї мають недостатню масу тіла, а 13 з 1-ї і 11 з 2-ї групи – зайву. Тому до початку занять всі обстежувані були розподілені на підгрупи залежно від їх маси тіла. В контрольній групі підгрупа А об'єднувала студенток з недостатньою масою, Б – з зайвою; в експериментальній В – з недостатньою, Г – із зайвою.

На початку навчального року масоростові показники, густина тіла та жировий і безжировий компоненти у студенток підгруп А і В та Б і Г майже не відрізнялися, розбіжності між ними не достовірні (табл. 1).

Після занять протягом навчального року на підставі виконаних досліджень виявили, що у студенток 1-ї групи хоч і відбулись, але досить незначні зміни всіх досліджуваних показників. Наприклад, у підгрупі А маса тіла зросла всього на 0,87 %, а в підгрупі Б – майже не змінилась. Причому динаміка таких показників, як густина тіла і безжировий компонент, мала тенденцію до зниження, а жирового компонента – до зростання, що свідчить про детренованість обстежуваних контрольної групи та недоліки програми, за якою вони займались.

В експериментальній групі відбулись значні зміни. У студенток підгрупи В маса тіла збільшилась на 3,5 %, і хоч її показники не досягли показників оптимальної маси тіла, густина тіла і відносний показник безжирового компонента зменшились ($p < 0,01$), а м'язовий компонент тіла достовірно ($p < 0,01$) збільшився.

У підгрупі Г за навчальний рік показники маси тіла теж не досягли оптимальних значень, хоч у середньому зменшились на

Таблиця 1. Динаміка показників маси та складу тіла на початку (чисельник) і наприкінці (знаменник) навчального року в студенток контрольної (1-ї) та експериментальної (2-ї) груп ($M \pm m$)

Показник	1-ша група		2-га група	
	А (n=9)	Б (n=13)	В (n=10)	Г (n=11)
Маса тіла, кг	$57,4 \pm 1,4$	$66,4 \pm 1,4$	$56,3 \pm 1,2$	$64,3 \pm 1,4$
	$57,9 \pm 1,9$	$66,5 \pm 1,7$	$58,3 \pm 1,0$	$61,4 \pm 1,0$
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Довжина тіла, см	$168,2 \pm 0,8$	$165,6 \pm 0,9$	$167,9 \pm 0,8$	$163,3 \pm 0,9$
Оптимальна маса тіла, кг	$61,6 \pm 1,0$	$60,1 \pm 0,8$	$61,5 \pm 0,8$	$58,8 \pm 0,9$
Густина тіла	$1,074 \pm 0,001$	$1,070 \pm 0,002$	$1,074 \pm 0,003$	$1,069 \pm 0,002$
	$1,073 \pm 0,001$	$1,069 \pm 0,002$	$1,076 \pm 0,002$	$1,074 \pm 0,003$
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
FM , %	$9,85 \pm 0,20$	$11,3 \pm 0,2$	$9,85 \pm 0,10$	$11,68 \pm 0,20$
	$10,22 \pm 0,10$	$11,68 \pm 0,10$	$9,13 \pm 0,10$	$9,85 \pm 0,10$
	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
FM , кг	$5,65 \pm 0,15$	$7,50 \pm 0,22$	$5,54 \pm 0,10$	$7,55 \pm 0,20$
	$5,92 \pm 0,12$	$7,76 \pm 0,25$	$5,32 \pm 0,10$	$6,05 \pm 0,10$
	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
LBM , %	$90,15 \pm 0,20$	$88,70 \pm 0,20$	$90,15 \pm 0,30$	$88,32 \pm 0,20$
	$89,78 \pm 0,01$	$88,32 \pm 0,20$	$90,87 \pm 0,20$	$90,15 \pm 0,10$
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
LBM , кг	$51,73 \pm 0,30$	$58,9 \pm 0,10$	$50,75 \pm 0,10$	$57,05 \pm 0,20$
	$51,98 \pm 0,10$	$58,7 \pm 0,10$	$52,95 \pm 0,10$	$55,39 \pm 0,10$
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітка. p – достовірність розбіжностей між показниками на початку і наприкінці навчального року. Тут і в табл. 2.

($2,9 \pm 0,3$) кг. Значно збільшились густина тіла (з $57,05 \pm 0,002$ до $1,074 \pm 0,003$) та безжировий компонент тіла – з ($57,05 \pm 0,2$) до ($55,39 \pm 0,1$) кг. Жировий компонент зменшився на 1,83 % і становив у середньому ($1,5 \pm 0,15$) кг.

Отже, результати, одержані в експериментальній групі, свідчать про те, що заняття з елементами аеробіки і Хатха-Йоги сприяють нормалізації маси тіла внаслідок позитивних змін у складі тіла.

Визначали обводні розміри тіла: обвід грудної клітки (ОГК) та її екскурсію, талії (ОТ), плеча (ОП, розслабленого та напруженого), стегна (ОС), гомілки (ОГ).

На початку навчального року між підгрупами А і В, а також Б і Г суттєвих статистичних розбіжностей за усіма обводними розмірами тіла не виявили. Наприкінці навчального року в контрольній групі в усіх обстежуваних зафіксована тенденція до збільшення всіх обводних розмірів (табл. 2),

Таблиця 2. Обводні розміри тіла на початку (чисельник) і в кінці (знаменник) навчального року в контрольній (А, Б) та експериментальній (В, Г) групах ($M \pm t$)

Показник	1-ша група		2-га група	
	А (n=9)	Б (n=13)	В (n=10)	Г (n=11)
ОГК у спокої, см	$\frac{84,90 \pm 1,93}{85,3 \pm 2,0}$	$\frac{91,90 \pm 1,19}{92,30 \pm 1,22}$	$\frac{84,80 \pm 0,85}{82,90 \pm 0,76}$	$\frac{92,20 \pm 0,86}{90,00 \pm 0,74}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,01
Екскурсія грудної клітки, см	$\frac{7,60 \pm 0,14}{8,00 \pm 0,16}$	$\frac{8,60 \pm 0,13}{8,90 \pm 0,09}$	$\frac{7,80 \pm 0,08}{10,00 \pm 0,07}$	$\frac{8,40 \pm 0,09}{11,20 \pm 0,12}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
ОТ, см	$\frac{63,80 \pm 1,63}{64,6 \pm 1,5}$	$\frac{73,10 \pm 1,02}{73,40 \pm 1,11}$	$\frac{64,00 \pm 0,47}{61,70 \pm 0,52}$	$\frac{73,50 \pm 0,79}{69,30 \pm 0,82}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
ОС _п , см	$\frac{52,9 \pm 1,0}{53,10 \pm 0,96}$	$\frac{59,80 \pm 0,66}{60,10 \pm 0,58}$	$\frac{53,30 \pm 0,81}{52,00 \pm 0,75}$	$\frac{60,0 \pm 0,6}{57,80 \pm 0,66}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
ОС _л , см	$\frac{53,00 \pm 0,96}{53,40 \pm 1,06}$	$\frac{59,60 \pm 0,77}{60,00 \pm 0,58}$	$\frac{53,30 \pm 0,68}{52,00 \pm 0,75}$	$\frac{59,30 \pm 0,79}{57,30 \pm 0,61}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,01
ОГ _п , см	$\frac{35,10 \pm 0,66}{35,4 \pm 0,7}$	$\frac{38,60 \pm 0,72}{38,80 \pm 0,66}$	$\frac{35,3 \pm 0,4}{34,60 \pm 0,43}$	$\frac{38,50 \pm 0,85}{36,20 \pm 0,54}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,001
О _л , см	$\frac{35,3 \pm 0,7}{35,4 \pm 0,7}$	$\frac{38,80 \pm 0,75}{38,90 \pm 0,72}$	$\frac{35,40 \pm 0,46}{34,7 \pm 0,4}$	$\frac{38,70 \pm 0,62}{36,40 \pm 0,55}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,001
ОП _п , см (розслабл.)	$\frac{25,90 \pm 0,63}{26,20 \pm 0,66}$	$\frac{27,80 \pm 0,44}{28,00 \pm 0,38}$	$\frac{26,20 \pm 0,43}{25,40 \pm 0,44}$	$\frac{28,00 \pm 0,39}{25,40 \pm 0,45}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,001
ОП _л , см (розслабл.)	$\frac{25,1 \pm 0,7}{25,80 \pm 0,63}$	$\frac{27,30 \pm 0,38}{27,60 \pm 0,33}$	$\frac{25,20 \pm 0,43}{24,6 \pm 0,4}$	$\frac{27,50 \pm 0,36}{25,00 \pm 0,39}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,001
ОП _п , см (напруж.)	$\frac{27,30 \pm 0,76}{27,2 \pm 0,6}$	$\frac{28,40 \pm 0,52}{28,50 \pm 0,42}$	$\frac{27,50 \pm 0,46}{28,1 \pm 0,4}$	$\frac{29,10 \pm 0,42}{28,60 \pm 0,48}$
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ОП _л , см (напруж.)	$\frac{26,30 \pm 0,63}{26,2 \pm 0,7}$	$\frac{28,00 \pm 0,44}{28,30 \pm 0,38}$	$\frac{26,8 \pm 0,4}{27,90 \pm 0,43}$	$\frac{28,60 \pm 0,39}{27,40 \pm 0,45}$
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

що можна пояснити загальним збільшенням маси, в основному завдяки жировому компоненту тіла. Яскравим прикладом цього можуть бути показники обводових розмірів плеча. Наприкінці навчального року у студенток як в підгрупі А, так і в підгрупі В ОП в розслабленому стані збільшився, а різниця між напруженим станом і розслабленим у більшості випадків, хоч і не достовірно, але зменшилась, що і підтверджує зменшення м'язового компонента тіла і збільшення жирового у студенток контрольної групи.

В експериментальній групі обводові розміри достовірно зменшились, за винятком ОП у напруженому стані. ОГК у студенток підгрупи В зменшився в середньому на $(1,9 \pm 0,6)$ см, підгрупи Г – на $(2,2 \pm 0,5)$ см, а екскурсія грудної клітки збільшилась відповідно на $(2,20 \pm 0,08)$ і $(3,80 \pm 0,08)$ см, що може характеризувати поліпшення фізичного розвитку. ОТ у студенток підгрупи В зменшився на $(2,3 \pm 0,4)$ см, підгрупи Г – на $(4,3 \pm 0,5)$ см, обвід стегон – відповідно на $(1,2 \pm 0,3)$ та $(2,1 \pm 0,5)$ см, гомілок – на $(0,7 \pm 0,2)$ та $(2,3 \pm 0,4)$ см.

ОП в розслабленому стані у студенток підгрупи В зменшився на $(0,8 \pm 0,02)$ см, а в напруженому – збільшився на $(0,6 - 1,1) \pm 0,03$ см. Різниця між напруженим і розслабленим станом наприкінці навчального року збільшилась на 1,2 – 1,9 см у порівнянні з вихідними даними. Аналогічні зміни у ди-

наміці обводових розмірів плеча відбулись і в підгрупі Г, що свідчить про значне збільшення м'язової маси тіла завдяки зниженню жирового компонента (табл. 2). Отже, аналіз обводових розмірів тіла теж підтверджує значне поліпшення протягом року фізичного розвитку студенток експериментальної групи порівняно з контрольною.

Слід зазначити, що фізичні вправи впливають на поліпшення фізичного розвитку жінок молодого віку, але залежно від методики їх проведення.

На жаль, запропонована Державна програма з фізичного виховання не дає бажаних результатів, тому визначення та наукове обґрунтування традиційних і нетрадиційних засобів фізичної культури конче необхідне для досягнення відповідного фізичного розвитку і загального стану здоров'я.

Висновки

Дослідження показало, що запропонована нами система оздоровчо-тренувальних занять, до якої належать аеробіка, Хатха-Йога, релаксація та ін., значно ефективніша, ніж загальноприйнята. У студенток, які займалися за цією системою, усі головні показники, що характеризують фізичний розвиток, значно поліпшились.

Симбіоз запропонованих засобів впливає на нормалізацію маси тіла, зміцнює м'язи, спалює жири, що поліпшує не тільки зовнішній вигляд людини, а й здоров'я, працездатність і надає їй впевненості у собі.

Список літератури

1. Lee K. Metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) phenotypes in Koreans: characteristics and health behaviors / K. Lee // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2009. – V. 18, № 2. – P. 280–284.
2. Franklin B.A. Cardiorespiratory fitness: an independent and additive marker of risk stratification and health outcomes / B. A. Franklin, P. A. McCullough // *Mayo Clin. Proc.* – 2009. – V. 84, № 9. – P. – 776–779.
3. Effect of habitual aerobic exercise on body weight and arterial function in overweight and obese men / A. Miyaki, S. Maeda, M. Yoshizawa [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – V. 104, № 6. – P. 823–828.
4. Turk M. W. Cardiac health: primary prevention of heart disease in women / M. W. Turk, P. K. Tuite, L. E. Burke // *Nurs. Clin. North Am.* – 2009. – V. 44, № 3. – P. 315–325.
5. Антонова Е. М. Факторы, влияющие на развитие массовой физической культуры в Белорусской ССР (по материалам социологических исследований) / Е. М. Антонова // *Вопросы теории и практики физической культуры и спорта.* – 1990. – Вып. 20. – С. 150–151.
6. Осінчук В. Г. Мотивація фізкультурно-спортивної діяльності залежно від статі, віку, освіти / В. Г. Осінчук // *Роль фізичної культури в здоровому способі життя : Тез. доп. Міжнар. конф.* – Львів, 20–22 жовтня 1991 р. – Львів, 1991. – С. 34–36.
7. Newstadt M. Exercise and weight control / M. Newstadt // *J. Ky. Med. Assoc.* – 2009. – V. 107, № 7. – P. 265–267.
8. Shil A. B. Functional outcomes of older overweight cancer survivors after diet and exercise / A. B. Shil, M. P. Strohm, C. Feifer // *JAMA.* – 2009. – V. 302, № 8. – P. 845–846.
9. Башкиров П. Н. Учение о физическом развитии человека / П. Н. Башкиров. – М. : Изд-во МГУ, 1962. – 322 с.

10. *Мартиросов Э. Г.* Методы исследований в спортивной антропологии / Э. Г. Мартиросов. – М. : Физкультура и спорт, 1982. – 250 с.
11. *Сальникова Г. И.* Физическое развитие школьников / Г. И. Сальникова. – М. : Просвещение, 1968. – 360 с.
12. *Туманян П. С.* Телосложение и спорт / П. С. Туманян, Э. Г. Мартиросов. – М. : Физкультура и спорт, 1976. – 420 с.
13. *Хрисанфова Е. Н.* Антропология / Е. Н. Хрисанфова, И. В. Перевозчиков. – М. : Изд-во МГУ, 1991. – С. 165–170.
14. Спортивная медицина / под ред. В. Л. Карпмана. – М. : Физкультура и спорт, 1987. – С. 41–60.

Е.А. Крапивина, Е.В. Мусиенко

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ НА ТЕЛОСЛОЖЕНИЕ ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Исследованы изменения параметров физического развития женщин 17–22 лет в течение учебного года, которые занимались по разным программам физического воспитания. Существующая Государственная программа физического воспитания неэффективна в отношении физического развития студентов. Используемая нами система физических упражнений, которая включала аэробику, Хатха-Йогу, релаксацию и др., положительно влияет на массу тела испытуемых, увеличивает мышечный компонент массы тела по отношению к жировому, то есть улучшает телосложение.

Ключевые слова: телосложение, физические упражнения, аэробика, Хатха-Йога, релаксация.

К.О. Krapivina, O.V. Musiyenko

INFLUENCE OF THE EXERCISES OF DIFFERENT SPECIFICITY ON BODY CONSTITUTION OF THE YOUNG WOMEN

The parameters of physical development of women of 17–22 years which have received different programs of physical education during academic year, were investigated. The data obtained show, that the existing State program on physical education for higher educational establishments is not effective in improving physical development of students. Application of untraditional means of training: an aerobics, Hatha-yoga, relaxation etc. results in normalization of weight, reduces fat/muscle ratio, strengthens muscles, i.e. promotes improving of a body constitution.

Key words: constitution, physical exercise, aerobics, Hatha-yoga, relaxation.

Поступила 21.01.11

УДК 616.72-002.77-073.7

*С.А. Триполка, С.В. Сеницын**Харьковская медицинская академия последипломного образования
КУОЗ «ОКБ ЦЭМП И МК»***РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУСТАВОВ
ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Освещены вопросы рентгенологической диагностики поражения суставов при ревматических заболеваниях. Проанализированы основные ошибки, встречаемые при проведении данного обследования. Рассмотрена важность рентгенологических изменений, происходящих в мелких суставах кистей и стоп. Показаны некоторые наиболее часто встречаемые рентгенологические признаки поражения суставов кистей и стоп. Показана важность правильной интерпретации этих изменений для определения нозологической формы артрита.

Ключевые слова: рентгенологическая диагностика, кисти, стопы.

В подавляющем большинстве случаев после анализа жалоб, анамнеза и данных физикального обследования больному устанавливаются тот или иной предварительный диагноз заболевания суставов и позвоночника, который в последующем нуждается в подтверждении с помощью дополнительных методов исследования: инструментальных, лабораторных, реже морфологических. Золотым стандартом диагностики суставной патологии остаётся рентгенологическое исследование [1]. Рентгенография – важный инструмент не только для диагностики артритов или артроза, но и для оценки прогрессирования заболевания и эффективности терапии. Уступая более новым методам исследования, таким как магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование суставов, в некоторой информативности, рентгенография, тем не менее, обладает такими существенными преимуществами, как доступность, относи-

тельная дешевизна, способность фиксировать эволюцию заболевания и сравнивать динамику изменений [2]. Наличие ряда испытанных временем методов формализованной количественной оценки деструктивного процесса при ревматоидном артрите делает рентгенографию незаменимой при анализе эффективности новых лекарственных средств, вошедших в нашу клиническую практику в последние десятилетия (лефлуномид, инфликсимаб и др.).

За 2010 г. на приём к врачу ревматологу областной консультативной поликлиники обратилось 5300 чел., из них 4000 составили больные с заболеваниями костно-мышечной системы. Данные о количестве проконсультированных больных и распределении их по нозологическим формам приведены в табл. 1.

Большой части из обратившихся больных рентгенографическое исследование уже было проведено в лечебных учреждениях районов области и требовало интерпре-

Таблица 1. Распределение больных по нозологическим формам

Нозологическая форма	Шифр по МКБ 10	Число проконсульт. больных
Полиостеоартроз	M15–M19	987
Ревматоидный артрит	M05–M06	891
Подагрический артрит	M10	447
Реактивный спондилоартрит	M02.8	709
Анкилозирующий спондилоартрит	M45	283
Псориатический артрит	M07	114

© С.А. Триполка, С.В. Сеницын, 2011

тации в условиях областной больницы. Необходимо отметить, что врачи терапевтической практики нередко руководствуются описательными составляющими рентгеновских снимков (протоколами), которые им предоставляют рентгенологи, и самостоятельно не оценивают те или иные изменения на рентгенограммах. И хорошо, если эти протоколы готовит рентгенолог, занимающийся вопросами артрологии и вертебрологии, но зачастую в описании рентгенограмм не детализируются те специфические изменения, которые позволяют ревматологу или терапевту провести дифференциальную диагностику изменений в суставах. В заключении рентгенолога достаточно частой является формулировка «признаки артроза-артрита», однако для каждого вида артрита, согласно данным [3, 4], можно выделить свои специфичные признаки, позволяющие определить его нозологическую принадлежность. Поэтому в данной работе мы остановились на наиболее часто встречающихся ошибках, совершаемых при проведении рентгеновского обследования при ревматических заболеваниях, и некоторых наиболее важных и часто встречающихся рентгенологических признаках поражения суставов и их интерпретации.

Анализ опыта работы на консультативном ревматологическом приёме в областной клинической больнице показал следующие наиболее часто встречающиеся ошибки при использовании рентгеновского метода диагностики: неправильно выбранный объём обследования; неправильная укладка пациента; неправильная трактовка полученных результатов.

Первым этапом рентгенологического обследования для врача общей практики должен быть правильный выбор области исследования, а именно такой, рентгенологические изменения в которой наиболее информативны для диагностики того или иного заболевания. К примеру, при повторных атаках подагрического артрита клиническая симптоматика в виде боли и отёчности может быть наиболее выражена в голеностопных суставах, а плюснефаланговые суставы могут оставаться интактными, и частой ошибкой является проведение больному рентгенографии голеностопных суставов, которая в данной ситуации малоинформативна. Аналогичная тактика и в ситуации с подозрением на реактивный спондилоартрит или периферическую форму анкилозирующего спондилоартрита с пораже-

нием голеностопных суставов. Патогномичные рентгенологические изменения необходимо выявлять в крестцово-подвздошных сочленениях и позвоночном столбе, а рентгенологических изменений в периферических суставах, особенно в начальной стадии болезни, может не быть. В целом рентгенографию голеностопных суставов из-за её крайне низкой информативности следует проводить редко и по строгим показаниям в случаях изолированного поражения одного голеностопного сустава и при подозрении на специфическую (туберкулёзную, гонококковую) природу артрита. Этот дефект влечёт за собой необоснованную лучевую нагрузку и дополнительные материальные затраты для больного при проведении повторных, необходимых для уточнения диагноза исследований.

Правильно определиться с выбором зоны исследования врачу-терапевту поможет табл. 2.

Следует обратить внимание на неправильно выбираемую зону обследования. Например, зачастую при наличии односторонних клинических изменений в одном пястно-фаланговом или плюснефаланговом суставе врачи ограничиваются рентгенографией исключительно этой области. Однако именно характер патологических изменений в обеих кистях, их локализация и распространённость, то, какие группы суставов изменяются в самом начале заболевания, должны обязательно учитываться при оценке рентгенограмм с тем, чтобы правильно интерпретировать полученные данные и провести дифференциальный диагноз между различными ревматическими заболеваниями. Поэтому в ревматологической практике для уточнения диагноза необходимо проводить по показаниям либо прямую сравнительную рентгенограмму кистей с захватом лучезапястных суставов, либо прямую сравнительную рентгенограмму стоп [3, 4].

Как показывает наш опыт, результаты рентгенографии нередко могут зависеть от техники и правильного позиционирования объекта съёмки. В настоящее время требованием всех протоколов исследований является соблюдение максимально унифицированных условий проведения рентгенограмм кистей и стоп. Так, для общей оценки поражения суставов необходимо снимать обе кисти или стопы на одной плёнке, обязательно захват лучезапястного сустава. Требования к расположению пациента при рентгенографии кистей и стоп изложены в соот-

Таблица 2. Необходимый минимум рентгенологических обследований при ревматических болезнях

Класс XIII	Заболевание	Области исследования костей и суставов	
		обязательные	необязательные (по показаниям)
M05	Ревматоидный артрит	Кисти, дистальные отделы стоп	Любые поражённые суставы по показаниям
M15	Остеоартроз	Кисти, коленные суставы в двух проекциях	Любые поражённые суставы
M45	Анкилозирующий спондилоартрит	Таз, поясничный отдел позвоночника + Th10–Th12 в двух проекциях	Любые поражённые суставы, шейный и грудной отделы позвоночника
M02.3	Болезнь Рейтера	Таз, дистальные отделы стоп, пяточные кости	Любые поражённые суставы и поясничный + Th10–Th12 отдел позвоночника в двух проекциях
M07	Псориатическая артропатия	Таз, кисти, дистальные отделы стоп	Любые поражённые суставы и поясничный + Th10–Th12 отдел позвоночника в двух проекциях
M10	Подагрический артрит	Кисти, дистальные отделы стоп	Любые поражённые суставы
M 32	Системная красная волчанка	Кисти, грудная клетка	Любые поражённые суставы и позвоночник
M 34	Системная склеродермия	Кисти, грудная клетка, пищевод	Любые поражённые суставы
M87	Асептические некрозы эпифизов костей	По клиническим показаниям: тазобедренные суставы, коленные суставы в двух проекциях, плечевые суставы, другие суставы	
M50, M51	Остеохондроз позвоночника	По клиническим показаниям: рентгенография шейного, грудного, поясничного и крестцового отделов позвоночника в двух проекциях	

ветствующих руководствах по рентгенологии [5, 6]. Врач общей практики при направлении к рентгенологу должен указывать, что больному следует выполнить сравнительную рентгенограмму кистей в прямой проекции с захватом лучезапястных суставов или прямую сравнительную рентгенограмму стоп.

Наконец, важным моментом является трактовка полученных результатов. Остановимся на наиболее часто встречающихся в практике терапевта суставных синдромах и наиболее характерных рентгенологических изменениях, присущих им.

Наиболее информативным и обязательным практически при всех проявлениях суставного синдрома (см. табл. 1) является рентгенологическое обследование мелких суставов кистей и стоп, в частности изучение патогномоничных изменений, характерных для того иного проявления артрита, происходящих именно в кистях или стопах.

Для подагрического артрита характерно преимущественное поражение дистальных отделов стоп с преобладанием изменений в области I плюсне-фаланговых сочленений, реже изменения выявляются в мелких сус-

тавах кистей. При остром подагрическом артрите рентгенологические изменения, как правило, отсутствуют. Поэтому хотелось бы остановиться на изменениях, характеризующих хроническую стадию болезни. При хроническом подагрическом артрите обнаруживаются узловые образования (тофусы) в костях в виде кистовидных просветлений и участков повышенной плотности мягких тканей в области фаланг пальцев кистей и стоп. Деструкция костной ткани в виде эрозий локализуется в основном на краях эпифизов костей и в дальнейшем распространяется на центральные отделы суставов. Эрозии при подагрическом артрите имеют округлую или овальную форму, часто со склеротическим ободком. Склеротический ободок вокруг внутрисуставного тофуса создаёт типичный для подагрического артрита симптом «пробойника» (рис. 1).

В отличие от ревматоидного артрита и полиостеоартроза ширина суставной щели при хроническом подагрическом артрите обычно сохраняется в норме даже на поздних стадиях заболевания. Также для хронической стадии подагрического артрита, в отличие от ревматоидного, не характерен



Рис. 1. Симптом «пробойника» в плюснефаланговом суставе I левой стопы у больного хроническим подагрическим артритом

остеопороз. Таким образом, плюснефаланговый сустав I – наиболее характерная локализация при подагрическом артрите. Эрозии часто обнаруживаются в верхней и медиальной части плюсневой головки и часто в сочетании с вальгусной девиацией суставов. Типичным является асимметричность изменений (рис. 2).



Рис. 2. Симптом «пробойника» в головках плюсневых костей обеих стоп в сочетании с вальгусной девиацией плюснефаланговых суставов I

Одним из главных отличительных признаков ревматоидного артрита от других заболеваний является симметричность изменений мелких суставных кистей и стоп, которые становятся суставами-«мишенями» в первую очередь, и поэтому именно эти области изучаются для определения стадии заболевания. Наиболее часто используемой в повседневной практике рентгенологической классификацией является деление ревматоидного артрита на стадии по O. Steinbrocker et al. [7] в различных модификациях.

Основные рентгенологические симптомы ревматоидного артрита – остеопороз, кистовидные просветления костной ткани (кисты), сужение суставной щели, эрозии

суставов, костные анкилозы, деформации костей, остеолиз, вывихи, подвывихи и сгибательные контрактуры суставов. Рентгенологическая диагностика развернутых стадий ревматоидного артрита, как правило, затруднений не вызывает. Большинство ошибок встречается на начальных стадиях заболевания, особенно в пожилом возрасте и при сочетании ревматоидного артрита с остеоартрозом (рис. 3). В этом случае для подтверждения диагноза и предупреждения случаев гипердиагностики следует выявлять симметричные эрозии в типичных для ревматоидного артрита суставах (запястья, плюснефаланговые, пястно-фаланговые).



Рис. 3. Ревматоидный артрит кистей в сочетании с остеоартрозом

Как правило, при ревматоидном артрите эрозии не предшествуют околоуставному остеопорозу, кистам и сужению суставных щелей. Имеет место последовательность развития стадий ревматоидного артрита в отличие от эрозивных артритов другого генеза (псориазического, серонегативного), рис. 4.



Рис. 4. Изменения кистей при ревматоидном артрите:

а – остеопороз; б – сужение суставных щелей; в – кистовидные просветления; г – костные эрозии; д – анкилозирование

Костные анкилозы выявляются только в суставах запястий и в запястно-пястном суставах II–V, редко в лучезапястных и суставах предплюсны. Никогда анкилозы не формируются в межфаланговых суставах кистей и стоп, в первых запястно-пястных и плюснефаланговых суставах. Анализ сроков появления основных рентгенологических изменений показал, что наиболее типичным, по нашим данным и данным авторов [8, 9], является появление первых симптомов ревматоидного артрита (околосуставного остеопороза и кистовидных просветлений) через несколько месяцев (до года) от начала заболевания, эрозии выявляют на 2-й – 3-й год от начала заболевания.

Выраженность деструкции в мелких суставах кистей и стоп является наиболее объективным маркером прогрессирования ревматоидного артрита и/или недостаточной эффективности терапии, а появление эрозий в мелких суставах конечностей в первый год заболевания является предиктором неблагоприятного варианта развития болезни [10, 11]. Связь между скоростью нарастания деструкции и выраженностью и стойкостью воспалительной активности ревматоидного артрита показана во многих исследованиях [10, 12]. Необходимо отметить, что у конкретного больного динамика рентгенологических изменений включает эпизоды замедления и ускорения, связанные в том числе и с активностью заболевания [13].

Для псориатического артрита, также поражающего мелкие суставы кистей, отличительным признаком является отсутствие стадийности, поражение суставов, как правило, несимметричное, частые проявления артрита без околосуставного остеопороза, являющегося патогномичным для ревматоидного артрита, изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей при отсутствии изменений в других мелких суставах кистей, осевое поражение трёх суставов одного пальца. При развёрнутой картине болезни появляются деструкция концевых фаланг (acroosteolysis) и чашеобразная деформация проксимальной части фаланг пальцев кистей вместе с концевым сужением дистальных эпифизов – симптом «карандаш в колпачке» (рис. 5), множественный остеолит и деструкции эпифизов костей с разнонаправленными деформациями суставов (мутилирующий артрит).

Часто при псориазе рентгенологические проявления в мелких суставах кистей и стоп

сочетаются с воспалительными изменениями крестцово-подвздошных сочленений – сакроилиитами, обычно двусторонними асимметричными или односторонними.



Рис. 5. Множественный остеолит и деструкции эпифизов костей кистей с разнонаправленными деформациями суставов при псориатическом артрит

Среди обязательных диагностических критериев для верификации остеоартроза необходимо выделить сужение суставной щели, наличие остеофитов и субхондрального остеосклероза, вспомогательными являются кистовидные просветления костной ткани, костные дефекты (псевдоэрозии), деформации эпифизов костей (рис. 6), подвывихи и вывихи суставов, синовиты и обызвествлённые хондромы [3].



Рис. 6. Сужение суставной щели, остеофиты и субхондральный остеосклероз, кистовидные просветления костной ткани кистей, костные дефекты (псевдоэрозии), деформации эпифизов костей при остеоартрозе

Оценка рентгенологических стадий остеоартроза проводится по критериям, предложенным J. Kellgren et J. Lawrence в 1957 г. [14].

Для серонегативных спондилоартритов более типичным является наличие эрозий суставных поверхностей в дистальных отделах стоп. Околосуставной остеопороз в от-

личие от ревматоидного артрита выявляется только в острую стадию артрита. Одна из основных локализаций, где развиваются костные пролиферации, – это краевые отделы крестца и подвздошных костей.

Наиболее частыми проявлениями болезни Рейтера являются асимметричные артриты проксимальных межфаланговых суставов кистей (чаще пальца I), плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, в отличие от псориатического артрита, поражающего дистальные межфаланговые суставы. Изолированные выраженные изменения в межфаланговом суставе пальца I стопы предполагают в первую очередь диагноз болезни Рейтера или псориатического артрита. Поражения пяточных кос-

тей обнаруживаются у 25–50 %. Ахиллобурсит с наличием жидкости в слизистой сумке проявляется на боковой рентгенограмме пяточной кости затемнением, расположенным между верхней частью пяточной кости и ахилловым сухожилием.

Таким образом, для диагностики и дифференциальной диагностики артритов принципиальное значение имеет раннее выявление патологических изменений в костях (кисты, эрозии). Выбор зоны для первичного обследования должен быть индивидуален, но рентгенография кистей или стоп является наиболее обоснованной, потому что позволяет наиболее рано и достоверно отличить изменения, характерные для того или иного заболевания суставов.

Список литературы

1. *Van der Heijde D.M.F.M.* Radiographic imagin – the «gold standard» for assessment of disease progression in RA / D.M.F.M. van der Heijde // *Rheumatology*. – 2000. – Vol. 39. – С. 9–16.
2. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его эволюцию / А. А. Крель, Е. В. Болотин, М. З. Каневская [и др.] // *Вопросы ревматизма*. – 1981. – № 3. – С. 11–15.
3. *Смирнов А. В.* Поражение суставов кисти. Дифференциальная рентгенологическая диагностика поражения суставов кисти при ревматических заболеваниях / А. В. Смирнов // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 76–83.
4. *Смирнов А. В.* Рентгенологическая диагностика изменений в костях и суставах стоп при ревматических заболеваниях / А. В. Смирнов // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 608–613.
5. Некоторые методы оценки прогрессирования рентгенологических проявлений ревматоидного артрита / О. А. Кричевская, Д. В. Горячев, А. В. Смирнов, Ш. Ф. Эрдес // *Науч.-практ. ревматология*. – 2007. – № 2. – С. 56–63.
6. *Меллер Т. Б.* Карманный атлас рентгенологической анатомии / Т. Б. Меллер, Э. Райф; пер. с англ. – М. : БИНОМ, 2006. – 383 с.
7. *Steinbrocker O.* Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis / O. Steinbrocker, C. H. Traeger, R. C. Batterman // *JAMA*. – 1949. – Vol. 140. – P. 659.
8. *Landewe R.* Radiographic progression in rheumatoid arthritis / R. Landewe, D. van der Heijde // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 23, Suppl. 39. – P. 63–68.
9. *Ory P. A.* Interpreting radiographic data in RA / P. A. Ory // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 597–604.
10. *Чичасова Н. В.* Ревматоидный артрит: клинико-лабораторные и клинико-морфологические сопоставления, прогноз : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Н. В. Чичасова. – М., 2004. – 47 с.
11. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis / P. M. Welsing, R. B. Landeve, P. L. van Riel [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2004. – № 50. – P. 2082–2093.
12. *Welsing P. M.* The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis / P. M. Welsing, R. B. Landeve, P. L. van Riel [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 2082–2093.
13. Влияние активности болезни и терапии на скорость эрозирования суставов при ревматоидном артрите / Д. В. Горячев, О. А. Кричевская, А. П. Жорняк [и др.] // *Науч.-практ. ревматология*. – 2008. – № 5. – С. 10–16.
14. *Kellgren J. H.* Radiographic assessment of osteoarthritis / J. H. Kellgren, J. S. Lawrence // *Ann. Rheum. Dis.* – 1957. – Vol. 16. – P. 494–501.

С.А. Трипілка, С.В. Сініцин

РЕНТГЕНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СУГЛОБІВ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Висвітлені питання рентгенологічної діагностики поразки суглобів при ревматичних захворюваннях. Проаналізовані основні помилки, що зустрічаються при проведенні даного обстеження. Розглянута важливість рентгенологічних змін, що відбуваються в дрібних суглобах кистей і стоп. Показані деякі найбільш рентгенологічні ознаки поразки суглобів кистей і стоп, що часто

зустрічаються. Показана важливість правильної інтерпретації цих змін для визначення нозологічної форми артриту.

Ключові слова: рентгенологічна діагностика, кисті, стопи.

S.A. Tripolka, S.V. Sinicin

RADIOGRAPHIC RESEARCH OF JOINTS AT THE RHEUMATIC DISEASES

In the article the questions of radiographic diagnostics of defeat of joints are lighted up at rheumatic diseases. Basic errors, met during the leadthrough of this inspection, are analysed. Importance of radiographic changes, what be going on the shallow joints of hands and feet is considered. Some are rotined most the often met radiographic signs of defeat of joints of hands and feet. Authors are rotin importance of correct interpretation of these changes for determination of nosology form of arthritis.

Key words: radiologic diagnostics, hands, feet.

Поступила 3.03.11

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.61-036.12-053.2:616.127-073.97

*Н.І. Макєєва, Т.Б. Іщенко**Харківський національний медичний університет***ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК**

Проаналізовані результати ЕКГ 152 дітей віком від 7 до 17 років з хронічним захворюванням нирок (ХЗН) I–V стадій недіабетичного походження. ЕКГ-симптомами формування кардіоваскулярних ускладнень у дітей з ХЗН визнано скорочення інтервалу PQ, подовження інтервалів QRS і QT, ознаки порушення процесів реполяризації, синдром ранньої реполяризації, синусова тахікардія.

Ключові слова: ЕКГ-симптоми, хронічне захворювання нирок, кардіоваскулярні ускладнення.

За результатами численних досліджень, основними причинами смерті хворих, що страждають на хронічне захворювання нирок (ХЗН), є серцево-судинні ускладнення [1, 2]. Серцево-судинні захворювання при хронічній нирковій недостатності (ХНН) виникають в 20–35 разів частіше, ніж взагалі в популяції. У хворих на ХЗН ризик передчасної смерті від серцево-судинних ускладнень у середньому в 100 разів вищий, ніж ризик розвитку термінальної стадії ХНН [3].

Нефрологами і кардіологами постійно здійснюється пошук досконалих схем діагностики початкових проявів серцево-судинних ускладнень при ХЗН, які ведуть до інвалідизації і смертності вже в молодому віці. Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури свідчить, що проблема діагностики кардіоваскулярних ускладнень досить не вирішена з огляду на те, що початкові стадії ХЗН супроводжуються мінімальними морфологічними, метаболічними та функціональними змінами серцево-судинної системи [3, 4].

Традиційним, широко вживаним, технічно доступним та досить інформативним методом обстеження, який все ще залишається актуальним, є електрокардіографія (ЕКГ). Проте результати проведених дослід-

жень з аналізом ЕКГ-даних досить суперечливі і навіть взаємно заперечливі, що, вочевидь, зумовлено різними цілями, підходами до їх вирішення та підбору хворих [5–8]. Слід зазначити, що, попри активне обговорення ідентифікації ЕКГ-змін у хворих на ХНН, робіт, що висвітлюють це питання щодо дітей з початковими стадіями ХЗН, недостатньо.

Метою роботи було визначення клінічної значущості оцінки біоелектричної активності міокарда у дітей, хворих на ХЗН I–V стадій.

Об'єкт і методи. Було обстежено 152 дитини віком від 7 до 17 років з ХЗН I–V стадій: 73 пацієнти з ХЗН I стадії (1-ша група); 56 – з ХЗН II стадії (2-га група); 12 – з ХЗН III стадії (3-тя група) та 11 дітей з ХЗН IV–V стадії (4-та група).

Оцінка стану пацієнта передбачала повне фізикальне обстеження і лабораторно-інструментальне дослідження для верифікації діагнозу. Комплекс додаткових параклінічних методів обстеження складено за наказами МОЗ України № 365 від 20.07.2005, № 436 від 31.08.2004, № 627 від 03.11.2008 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія». ХЗН діагностували, спираючись на критерії, що рекомендовані

NKF – K/DOQI (2002) [9], R.J. Hogg et al. [10] у відповідності до класифікації хвороб нирок у дітей, що прийнята на II з'їзді нефрологів України (Харків, 2005) [11]. Для оцінки біоелектричної активності серця проводили запис ЕКГ в 12 відведеннях (стандартні, посилені відведення від кінцівок, грудні) на електрокардіографі Bioset 6000 (Німеччина). За нормативні ЕКГ-показники приймали дані М.К. Осколкової і О.О. Купріянової [12].

Статистичний аналіз даних проводили з використанням критеріїв Шапіро–Вілка або χ^2 Пірсона, t-критерію Стьюдента, критерію Фішера. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. При розподілі хворих на ХЗН за нозологічною структурою найбільшу питому вагу склали хворі з природженими аномаліями органів

сечовивідних шляхів (66,4 %), на фоні яких розвинувся вторинний обструктивний хронічний пієлонефрит (61,2 %). Наступними йдуть гломерулярні хвороби: хронічний гломерулонофрит – 20,4 %, спадковий нефрит – 7,2 %, швидкопрогресуючий нефрит – 2,6 %. У незначній кількості хворих були діагностовані стан після перенесеного гемолітико-уремічного синдрому (1,3 %) і сечокам'яна хвороба (0,7 %).

Результати статистичного аналізу ЕКГ-характеристик наведені в таблиці.

Тривалість інтервалу PQ у дітей з ХЗН I стадії статистично значуще не відрізнялася від нормативних показників, хоча мала тенденцію до зниження. Зазначена тенденція спостерігалася також у дітей з ХЗН II–V стадій. Відомо, що у здорових дітей достатньо часто зустрічається скорочення інтервалу PQ. Вочевидь, це зумовлено тим,

Статистичні характеристики ЕКГ-симптомів у дітей з ХЗН недиабетичного походження

Показник	Стат. характеристики	Діти з ХЗН стадій			
		I (n=73)	II (n=56)	III (n=12)	IV–V (n=11)
Тривалість PQ, мс	\bar{x}	118,6	117,0*	114,1*	112,3*
	ДІ	113,7–128,5	110,0–123,9	107,1–121,1	105,5–119,1
Тривалість QRS, мс	\bar{x}	87,1	86,8	88,8*	94,4*
	ДІ	84,9–89,2	84,2–89,4	84,1–93,5	88,6–100,3
PQ < 120 мс	n	26	32	7	8
	(p±s _p)%	35,6±5,6	57,1±6,7	58,3±14,9	72,7±14,1
QRS > 85 мс	n	27	30	8	9
	(p±s _p)%	36,9±5,7	53,6±6,7	66,7±14,2	81,8±12,2
Подовження QT	n	16	20	6	7
	(p±s _p)%	21,9±4,8	35,7±6,5	50,0±15,1	63,6±15,2
Порушення процесів реполяризації	n	25	19	9	10
	(p±s _p)%	34,2±5,6	33,9±6,4	75,0±13,1	90,9±9,1
Синдром ранньої реполяризації	n	4	2	4	4
	(p±s _p)%	5,5±2,7	3,6±2,5	33,3±14,2	35,4±15,2
Синусова тахікардія	n	14	17	6	6
	(p±s _p)%	19,2±4,6	30,4±6,2	50,0±15,1	54,5±15,7
Синусова брадикардія	n	18	17	0	0
	(p±s _p)%	24,7±5,1	21,9±4,8	0,0±0,08	0,0±0,08
Міграція водія ритму	n	2	1	1	2
	(p±s _p)%	2,7±1,9	1,8±1,8	8,3±8,3	18,2±12,2
Верхньопередсердний ритм	n	7	3	3	3
	(p±s _p)%	9,6±3,5	5,4±3,0	25,0±13,1	27,3±14,1

Примітка. \bar{x} – середньоарифметичне значення; ДІ – довірчий інтервал; n – кількість спостережень; * $p < 0,05$, статистично значуща відмінність від нормативних показників.

що в дитячому віці прискорюється проведення збудження по атріовентрикулярному з'єднанню. Причиною цього вважається посилення адренергічних впливів на серце. Тому цей феномен в більшості випадків може розглядатися як варіант норми, а не ознакою наявності додаткових шляхів для проведення імпульсу [12]. Однак, якщо взяти до уваги поступове зростання питомої ваги дітей, що мають скорочення $PQ < 120$ мс зі зростанням стадії ХЗН від $(35,6 \pm 5,6)$ % при ХЗН I стадії до $(72,7 \pm 14,1)$ % при ХЗН IV–V стадій (таблиця), можна зробити припущення, що в даному випадку цей симптом є віддзеркаленням тривалої стійкої активації симпатичної нервової системи в умовах прогресуючого патологічного процесу в нирках.

При аналізі тривалості зубця QRS зафіксовано статистично значуще його подовження у дітей з ХЗН III–V стадій. Збільшення тривалості інтервалу $QRS > 85$ мс у дітей шкільного віку треба розглядати як уповільнення внутрішньощлуночкової провідності. В нашому дослідженні питома вага пацієнтів з подовженням $QRS > 85$ мс поступово зростає від групи до групи, так що у дітей зі зниженням швидкості клубочкового фільтра (ШКФ) < 60 мл/хв ця ознака зустрічається вірогідно частіше, ніж в обстежуваних з ШКФ > 90 мл/хв. Цей симптом можна розглядати як маркер формування кардіоваскулярної патології у хворих на ХЗН незалежно від того, чи зафіксовані на цей момент ознаки ішемії міокарда або його гіпертрофія, чи ні.

Враховуючи, що в основі діагностики змін інтервалу QT лежить його адекватна індивідуальна оцінка, за нормативний показник для кожної дитини обиралася тривалість електричної систоли в залежності від ЧСС. При порівнянні інтервалів QT обстежуваних дітей з їх нормативними величинами було визначено зростання питомої ваги хворих з подовженням цього інтервалу паралельно з прогресуванням ХЗН з $(21,9 \pm 4,8)$ % при ХЗН I стадії до $(63,6 \pm 15,2)$ % при ХЗН IV–V стадій.

Отримані дані співпадають з результатами досліджень, автори яких визнають найбільшу діагностичну цінність за ЕКГ-ознаками у вигляді подовження інтервалів QRS і QT. Наявність саме останніх ознак пропонується використовувати як діагностичний маркер майбутніх віддалених кардіоваскулярних подій [5, 6, 8].

Порушення процесів реполяризації досить часто зустрічалось у обстежених дітей.

Так, у пацієнтів з початковими стадіями ХЗН цей симптом зустрічався приблизно у третини хворих, а у пацієнтів з ШКФ < 60 мл/хв – у переважної більшості. За даними літератури, даний ЕКГ-симптом у дітей з захворюваннями нирок може віддзеркалювати обмінно-дистрофічні й електролітні порушення в міокарді, виникати на фоні підвищеної чутливості до симпатичних впливів вегетативної нервової системи. Екстраполюючи зазначене на об'єкт нашого дослідження, можна заключити, що зареєстроване порушення процесів реполяризації у дитини з ХЗН, навіть якщо в неї немає інших ознак ураження міокарда, свідчить про необхідність поглибленого клінічного й інструментального обстежень для з'ясування функціонального стану серцево-судинної системи. При початкових стадіях ХЗН це доцільно робити при фізичному навантаженні.

Синдром ранньої реполяризації міокарда шлуночків вірогідно частіше спостерігалася у дітей, хворих на ХЗН III–V стадій. Вважають, що цей ЕКГ-феномен у будь-якій комбінації його складових ознак є маркером атерогенних змін ліпідного спектра [13]. Враховуючи, що дисліпідемія входить як до «традиційних», так і до «нетрадиційних» (пов'язаних з хронічним захворюванням нирок) факторів ризику формування серцево-судинних захворювань, стає зрозумілою діагностична значущість наявності цього симптому в дітей з ХЗН та ще, здебільшого, при відсутності скарг і фізикальних змін серцево-судинної системи.

Серед номотопних порушень ритму найчастіше серед обстежуваних спостерігалася синусова тахікардія, причому слід зазначити підвищення питомої ваги хворих з наявністю цього показника при зростанні стадії ХЗН. Така тенденція є віддзеркаленням зростаючого патологічного впливу симпатичної нервової системи на серцево-судинну систему хворих. Значно рідше порівняно з ознаками патології метаболізму, номотопними порушеннями ритму спостерігалися гетеротопні порушення ритму (в $15,1$ % дітей). Ці порушення, вочевидь, були наслідками вегетативного дисбалансу, тому що в ортостазі синусовий ритм відновлювався.

Висновки

1. При проведенні стандартної ЕКГ у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок I–V стадій ЕКГ-симптомами формування кардіоваскулярних ускладнень були визначені скорочення інтервалу PQ, подовження

інтервалів QRS і QT, ознаки порушення процесів реполяризації, синдром ранньої реполяризації, синусова тахікардія.

2. У 84,9 % дітей з ХЗН І стадії спостерігаються ЕКГ-симптоми кардіоваскулярних порушень, що викликає необхідність поглибленого кардіологічного обстеження з метою ідентифікації до клінічних ознак формування майбутніх кардіоваскулярних подій.

Список літератури

1. Факторы риска и патогенетические механизмы гипертрофии левого желудочка при прогрессирующей хронической болезни почек и после трансплантации почки / И. А. Томилина, Г. Л. Сторожахов, Г. Е. Гендлин [и др.] // *Терап. архив.* – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 34–40.
2. *Anavekar N. S.* Cardiovascular risk in chronic kidney disease / N. S. Anavekar, M. A. Pfeffer // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 92. – P. 11–15.
3. *Schiffrin E. L.* Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system / E. L. Schiffrin, M. L. Lipman, J. F. Mann // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116 (1). – P. 85–97.
4. *Levin A.* Cardiovascular disease and the kidney. Tracking a killer in chronic kidney disease / A. Levin, L. Stevens, P. A. McCullough // *Postgrad. Med.* – 2002. – Vol. 111 (4). – P. 53–60.
5. *Kestenbaum B.* Kidney function, electrocardiographic findings, and cardiovascular events among older adults / B. Kestenbaum, K. D. Rudser, M. G. Shlipak // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 501–508.
6. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middleaged men and women: The ARIC study / J. M. Dekker, R. S. Crow, P. J. Hannan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 565–571.
7. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy / G. A. Stewart, R. T. Gansevoort, P. B. Mark [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 217–226.
8. *Voiculescu M.* Frequency and prognostic significance of QT prolongation in chronic renal failure patients / M. Voiculescu, C. Ionescu, G. Ismail // *Rom. J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 44 (4). – P. 407–417.
9. National Kidney Foundation. K/DOQ1 clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39 (1). – P. 17–31.
10. *Hogg R. J.* Chronic kidney disease / R. J. Hogg, S. Furth, K. V. Lemeley // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111 (6). – P. 1416–1421.
11. Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України, м. Харків, 24 вересня 2005 р. // *Укр. журн. нефрології і діалізу.* – 2005. – № 4 (7). – С. 2–6.
12. *Осколкова М. К.* Электрокардиография у детей / М. К. Осколкова, О. О. Куприянова – М. : МЕД-пресс, 2001. – 352 с.
13. *Мурашко Е. В.* Синдром ранней реполяризации у детей / Е. В. Мурашко // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии.* – 2005. – № 3. – С. 16–19.

Н.И. Макеева, Т.Б. Ищенко

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПОЧЕК

Проанализированы результаты ЭКГ 152 детей от 7 до 17 лет с хроническим заболеванием почек (ХЗП) I–V стадий недиабетического происхождения. ЭКГ-симптомами формирования кардиоваскулярных осложнений у детей с ХЗП признаны укорочение интервала PQ, удлинение интервалов QRS и QT, признаки нарушения процессов реполяризации, синдром ранней реполяризации, синусовая тахикардия.

Ключевые слова: ЭКГ-симптомы, хроническое заболевание почек, кардиоваскулярные осложнения.

N.I. Makieieva, T.B. Ischenko

FEATURES OF ELECTRICAL ACTIVITY OF MYOCARDIUM IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

There were the analysed EKG-results of 152 children aged 7–17 years old with nondiabetic chronic kidney disease (CKD) I–V stages. It was established reductions of PQ interval, lengthening of QRS and QT intervals, repolarization abnormalities, early repolarization syndrome, sinus tachycardia are ECG-symptoms of cardiovascular complications formation in children with CKD.

Key words: ECG-symptoms, chronic kidney disease, cardiovascular complication.

Поступила 20.12.10

УДК 616.831.4-008.6:616.839 [-053.6]

Н.В. Коновалова, М.А. Гончарь

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

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Исследовано состояние вегетативной нервной системы и вегетативного обеспечения у 88 подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода. Дисбаланс вегетативной нервной системы установлен у 77,3 % подростков, изменение вегетативного обеспечения – у 87,5 % детей. С увеличением индекса массы тела у подростков происходят изменения исходного вегетативного тонуса с преобладанием симпатикотонии; отмечаются варианты вегетативного обеспечения, характеризующиеся нарушением суточного индекса артериального давления в виде ночного повышения систолического и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: вегетативное обеспечение, подростки, гипоталамический синдром пубертатного периода, артериальное давление.

На современном этапе гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) рассматривается как возможный предиктор метаболического X-синдрома у взрослых [1–7]. Частота ГСПП составляет 3–4 % всей эндокринологической патологии в пубертатном периоде. Возникновение ГСПП сопряжено с возрастной нейроэндокринной перестройкой организма; в его основе лежит дисфункция гипоталамуса, гипофиза и других эндокринных желез [3, 4, 6]. При ГСПП в процесс могут вовлекаться различные органы и системы, в том числе и сердечно-сосудистая система, но частота этого вовлечения до конца не установлена.

В большинстве случаев ГСПП является прогностически благоприятным заболеванием. Однако при отсутствии должных профилактических и лечебных мероприятий возможны неблагоприятные исходы данного синдрома: прогрессирование гипоталамического ожирения, нарушения углеводного и липидного обменов, развитие стойкой артериальной гипертензии (АГ), которая является вторым по частоте симптомом ГСПП после ожирения и встречается у 60–70 % подростков с данным синдромом [4, 6]. Известно, что у больных с ГСПП на возникновение АГ влияют дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС), которая встречается у 30 % детей пубертатного периода [2, 8].

Наиболее неблагоприятными в отношении развития АГ считаются такие варианты вегетативного обеспечения, как гиперваготония с гиперсимпатикотонической реактивностью, а также исходная гиперсимпатикотония [2, 8]. Поэтому именно у подростков важно выделять лиц с исходной гиперсимпатикотонией или с гиперваготонией и гиперсимпатикотонической реактивностью с целью выявления повышенного риска развития АГ.

На показатели артериального давления (АД) также оказывают влияние пол, рост, вес ребенка [1, 2, 8–11] и индекс массы тела (ИМТ). В литературе есть данные о том, что у детей с избыточной массой тела показатели АД выше, чем у детей того же возраста, но имеющих нормальные показатели ИМТ [2, 3, 8–10, 12]. В ряде работ есть данные о том, что у лиц с повышенным ИМТ усиливается роль симпатической составляющей ВНС [1, 2, 8, 12].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния ВНС и вегетативного обеспечения подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода в зависимости от показателей ИМТ для совершенствования методов профилактики возникновения АГ.

Объект и методы. В условиях областного детского кардиологического центра г. Харь-

© Н.В. Коновалова, М.А. Гончарь, 2011

кова обследовано 88 подростков с ГСПП (мальчиков – 69 (78,4 %), девочек – 19 (21,6 %) в возрасте от 14 до 17 лет, средний возраст – (15,6±0,85) лет. Диагноз ГСПП установлен в соответствии с МКБ 10.

Исследование включало клиничко-анамнестический метод, определение объёма талии (ОТ), объёма бёдер (ОБ), абдоминального ожирения (соотношение ОТ/ОБ), ИМТ (индекса Кетле). Исходный вегетативный тонус определяли с помощью таблиц А.М. Вейна. С целью верификации изменений со стороны АД было проведено суточное мониторирование АД с помощью аппарата MDplus. При проведении суточного мониторирования оценивали следующие показатели: среднее систолическое АД (САД_{ср}), среднее диастолическое АД (ДАД_{ср}), индекс времени САД и ДАД, вариабельность АД в дневные и ночные часы. Также оценивали суточный ритм АД по показателям суточного индекса САД и ДАД. Динамика утреннего АД характеризовалась величиной и скоростью утреннего подъёма САД и ДАД. Анализ вариантов вегетативного обеспечения подростков проводили на основании оценки циркадности ритма АД и показателей утренней динамики АД по данным суточного мониторирования.

Результаты и их обсуждение. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от ИМТ в соответствии с рекомендациями [11]. Первая группа включала 12 подростков с ГСПП и ИМТ, находящихся в пределах 17,2<ИМТ<23,4 (группа контроля). Во 2-ю группу вошли 22 подростка с 23,5<ИМТ<26,0, в 3-ю – 35 с ожирением I степени (26,1<ИМТ<30,0), в 4-ю группу – 19 подростков с ожирением II степени (30,1<ИМТ<35,0).

Антропометрические данные подростков с ГСПП представлены в табл. 1.

Анализ приведенных данных показал, что достоверных различий в росте среди подростков не выявлено. Выявлены достоверные различия по ИМТ ($p<0,01$), объёму талии и бёдер ($p<0,05$; $p<0,01$) между подростками с избыточной массой тела и ожирением различной степени и подростками с нормальной массой тела. Абдоминальное ожирение (характеризующееся соотношением ОТ/ОБ>0,9 для юношей и >0,88 для девушек) выявлено в группах с ожирением I и II степени. Этот факт заслуживает внимания, так как сочетание абдоминального ожирения с АГ, как известно, увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и яв-

ляется крайне неблагоприятным в прогностическом плане [3, 12].

При анализе исходного вегетативного тонуса амфотония отмечалась только среди юношей – у 22,7 % от общего количества обследованных подростков, симпатикотония – у 59,1 %, ваготония – у 18,2 %. Таким образом, дисбаланс ВНС с преобладанием симпатикотонии отмечается у 77,3 % подростков. Результаты оценки исходного вегетативного тонуса при распределении по группам представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, с увеличением массы тела происходит уменьшение процента подростков с амфотонией и превалирования симпатикотонии среди юношей. Отмечены достоверные различия ($p<0,05$) среди юношей с нормальной и избыточной массой тела по сравнению с юношами, имеющими I степень ожирения. Анализ данных вегетативного обеспечения показал, что нормальная циркадность ритма АД, характеризующаяся суточным индексом (СИ, *dippers*) и не повышенными показателями утренней динамики АД, наблюдалась у 12,5 % всех обследованных подростков. Симпатикотония, характеризующаяся СИ (*non-dippers*) и увеличенными показателями утренней динамики АД, наблюдалась у 35,2 % подростков. Гиперсимпатикотония, характеризующаяся СИ (*night peakers*) с нормальной или увеличенной утренней динамикой АД и представляющая наиболее неблагоприятное нарушение ритма АД, выявлена только у юношей 3-й группы и составила 2,3 % от общего количества подростков. Ваготония с гиперсимпатикотонической реактивностью, характеризующаяся СИ (*hyper-dippers*) и увеличенными показателями утренней динамики АД, наблюдалась у 21,6 % подростков. Гиперсимпатикотоническая реактивность, выражающаяся СИ (*dippers*) и увеличением утренней динамики АД, отмечена у 28,4 % подростков. Поскольку нормальная циркадность ритма АД зависит от состояния вегетативной иннервации и активности симпатoadренальной системы, то, вероятно, при дисфункции ВНС с увеличением активности последней происходят названные нарушения нормального ритма АД. С увеличением ИМТ у подростков происходят изменения не только исходного вегетативного тонуса, но и вегетативного реагирования. Отмечено достоверное уменьшение нормальной циркадности ритма АД ($p<0,05$) для юношей с избыточной массой тела и юношей, имею-

Таблиця 1. Показатели антропометрического обследования детей пубертатного периода при распределении на группы в зависимости от ИМТ ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	мальчики (7)	девочки (5)	мальчики (17)	девочки (5)
Рост, см	179,4±6,9	163,3±5,4	177,6±6,0	168,8±5,1
Масса, кг	73,5±5,7	59,0±4,0	80,2±5,1	72,0±2,7 [^]
ИМТ, кг/м ²	22,80±0,54	21,50±0,61	25,1±0,6*	25,3±0,62 [@]
ОТ, см	83,2±2,5	78,5±4,8	90,1±3,0	87,0±2,3
ОБ, см	99,4±1,8	93,8±1,3	101,0±2,0	101,2±1,2
ОТ/ОБ, Ед	0,82±0,02	0,84±0,04	0,89±0,03	0,85±0,02

Продолжение табл. 1

Показатель	3-я группа		4-я группа	
	мальчики (28)	девочки (7)	мальчики (17)	девочки (2)
Рост, см	179,7±5,0	167,1±2,6	177,6±5,3	168,5±1,0
Масса, кг	89,9±5,5*	75,1±3,4 [^]	103,1±8,2*	93,0±5,0 [@]
ИМТ, кг/м ²	27,8±0,9 [#]	27,5±0,4 [@]	32,7±1,4 [#]	32,7±1,2 [@]
ОТ, см	98,0±4,5*	87,8±5,5	108,9±4,3 [#]	103,0±3,3 [@]
ОБ, см	107,1±3,9	107,6±3,0	114,1±4,8*	116,5±1,0 [@]
ОТ/ОБ, Ед	0,92±0,03	0,81±0,03	0,95±0,04	0,88±0,02

Примечание. * $p < 0,05$; # $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой для мальчиков; [^] [@] – то же самое для девочек.

Таблиця 2. Оценка исходного вегетативного тонуса подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода при распределении на группы в зависимости от ИМТ, ($M \pm m$) %

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	мальчики (7)	девочки (5)	мальчики (17)	девочки (5)	мальчики (7)	девочки (5)	мальчики (17)	девочки (5)
Симпатикотония	28,6±18,4	80±20	35,3±11,9	80±20	67,9±9* [#]	71,4±18,4	64,7±11,9	50±50
Ваготония	14,3±14,3	20±20	11,8±8,1	20±20	25±8,3	28,6±18,4	5,9±5,9	50±50
Амфотония	57,1±20,2	0	52,9±12,5	0	7,1±4,9* [#]	0	29,4±11,4	0

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой мальчиков; # по сравнению со 2-й группой.

щих I степень ожирения. Среди юношей в 4-й группе отмечена относительная стабилизация ритма АД, которая может быть объяснима в соответствии с теорией рецепторного взаимодействия, согласно которой при избыточной активности симпатoadrenalовой системы для предотвращения повреждающего воздействия нейромедиаторов на организм связь с клеточными рецепторами может пойти по одному из направлений: либо путём блокирования рецептора (десенситизация), либо путём ухода рецептора вглубь клетки (секретация) [6]. Возможно, у подростков данной группы блокирование

активности симпатoadrenalовой системы происходит одним из названных путей, и организм таким образом пытается компенсировать физиологическую потребность в нормальной циркадности ритма АД.

Принимая во внимание выраженный дисбаланс ВНС и изменения вегетативного реагирования, провели оценку сопутствующей патологии у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода. Распределение сопутствующей патологии по нозологическим формам проводилось в соответствии с классификацией вегетативной дисфункции, предложенной В.Г. Май-

данником с соавт. (1999), классификацией вторичных кардиомиопатий С. Остропольца и Л. Золотой (1986). АГ диагностировалась в соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2009) и классификацией, предложенной International Pediatrics Hypertension Association (2006).

АГ в структуре ГСПП выявлена у 50 % обследованных больных. Стабильная форма АГ диагностирована у 21 подростка (23,8 %), в том числе у 19 (21,6 %) юношей и двух (2,3 %) девушек; лабильная форма АГ выявлена у 23 (26,1 %) человек: у 21 (23,9 %) юноши и у двух (2,3 %) девушек, то есть к АГ были более предрасположены юноши. Выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) при диагностике АГ в структуре ГСПП у юношей 3-й и 4-й групп по сравнению с юношами 1-й и 2-й групп.

Вегетативная сосудистая дисфункция с АГ диагностирована у 11,4 % обследованных подростков, с артериальной гипотензией – у 8 %; вторичная кардиомиопатия на фоне ГСПП, характеризующаяся изменениями на ЭКГ в виде нарушений процессов реполяризации, отмечена у 30,7 % подростков.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности активного выявления подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода, у которых сочетаются абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия, а также с выраженной вегетативной дисфункцией и нарушенной вегетативной реактивностью с целью своевременного лечения и предотвращения прогрессирования метаболических и кардиоваскулярных нарушений.

Выводы

1. У 77,3 % подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода выявлен дисбаланс вегетативной нервной сис-

темы; симпатикотония наблюдалась у 59,1 % обследованных, ваготония – у 18,2 %.

2. Нарушение нормальной циркадности ритма артериального давления отмечено у 87,5 % подростков: симпатикотония с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью – у 35,2 %, гиперсимпатикотония – у 2,3 %, ваготония с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью – у 21,6 %, гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность регистрировалась у 28,4 % обследованных подростков.

3. Артериальная гипертензия в структуре гипоталамического синдрома пубертатного периода диагностирована у 50 % обследованных детей; вегетативная сосудистая дисфункция с артериальной гипертензией – у 11,4 %; вегетативная сосудистая дисфункция с артериальной гипотензией – у 8 %.

4. С увеличением индекса массы тела у подростков происходят изменения исходного вегетативного тонуса с преобладанием симпатикотонии, отмечаются варианты вегетативного обеспечения, наиболее неблагоприятные в прогностическом плане и характеризующиеся нарушением суточного индекса в виде ночного повышения систолического и диастолического артериального давления по данным суточного мониторирования. Наиболее выраженные изменения вегетативного ответа отмечены в группе подростков с ожирением I степени.

5. Сочетание абдоминального ожирения и артериальной гипертензии с увеличенными показателями утренней динамики артериального давления (величина и скорость утреннего подъема артериального давления), выявляемые у подростков с ожирением I и II степени, в прогностическом плане целесообразно относить к неблагоприятным факторам возникновения сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Реабілітація дітей і підлітків із первинною артеріальною гіпертензією : методичні рекомендації / М. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, І. Д. Савво [та ін.]. – Харків, 2003. – 27 с.
2. Леонтьева И. В. Лекции по кардиологии детского возраста / И. В. Леонтьева. – М. : Медпрактика-М, 2005. – С. 399–460.
3. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг // М. : МЕД-пресс-информ, 2007. – 224 с.
4. Строев Ю. И. Эндокринология подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов; под ред. А. Ш. Зайчика // СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2004. – С. 79–86.
5. Сиренко Ю. Н. Артериальные гипертензии при эндокринных заболеваниях. 2-е изд., перераб. и доп. / Ю. Н. Сиренко, Б. Н. Маньковский. – К. : Медкнига, 2007. – 138 с.
6. Хижняк О. О. Актуальні проблеми ендокринології / О. О. Хижняк. – Харків, 2002. – С. 75–76.

7. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2003. – Vol. 157. – P. 1–827.
8. Поширеність артеріальної гіпер- та гіпотензії серед школярів / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Е. С. Суходульська [та ін.] // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 90.
9. Пшеницин А. И. Суточное мониторирование артериального давления / А. И. Пшеницин, Н. А. Мазур. – М. : Медпрактика – М, 2007. – С. 100–162.
10. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид., випр. і доп. // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 1.
11. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T. J. Cole, M. C. Bellizzi, K. M. Flegal, W. H. Dietz / BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 1–6.
12. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity / P. Palatini, D. Longo, V. Zaetta [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 1375–1381.

Н.В. Коновалова, М.А. Гончарь

СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ПІДЛІТКІВ З ГІПОТАЛАМІЧНИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ

Досліджено стан вегетативної нервової системи та вегетативного забезпечення 88 підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду. Дисбаланс вегетативної нервової системи встановлено у 77,3 % підлітків, зміни вегетативного забезпечення – у 87,5 % дітей. Зі збільшенням індексу маси тіла у підлітків відбуваються зміни вихідного вегетативного тону з переважанням симпатикотонії; відзначаються варіанти вегетативного забезпечення, які характеризуються порушенням добового індексу артеріального тиску у вигляді нічного підвищення систолічного і діастолічного артеріального тиску.

Ключові слова: вегетативне забезпечення, підлітки, гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, артеріальний тиск.

N.V. Konovalova, M.A. Gonchar

STATE OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN ADOLESCENTS WITH HYPOTHALAMIC SYNDROME OF PUBERTY

The article presents results of the autonomic nervous system and vegetative support state in 88 adolescents with hypothalamic syndrome of puberty. Imbalance of the autonomic nervous system was found in 77.3 % of adolescents, changes in vegetative support were noted in 87.5 % of children. With the increase in body mass index, the changes of initial autonomic tone with a predominance of sympathicotonia occur in adolescents. Variations of vegetative support were recorded, characterized by a violation of circadian blood pressure index as a night increase in systolic and diastolic blood pressure.

Key words: autonomic supply, adolescents, hypothalamic syndrome of puberty, blood pressure.

Поступила 2.02.11

УДК 616-007.17-018.2-055.1:616.692

Т.В. Фролова, О.В. Охалкіна, О.В. Кононенко, Л.Я. Барська

Харківський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ ХЛОПЧИКІВ З СИНДРОМОМ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Для визначення особливостей статевого дозрівання хлопчиків з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) обстежено 562 хлопчики 8–17 років, із них 157 із синдромом НДСТ. У хлопчиків без ознак НДСТ перші ознаки статевого розвитку, що відповідають II стадії за шкалою Таннера, виявляються у 10-річному віці, тоді як у хлопчиків з синдромом НДСТ – лише у 12-річному. Початок статевого дозрівання у хлопчиків з синдромом НДСТ залежить від ступеня виразності синдрому НДСТ й обумовлений дисбалансом чоловічих і жіночих гормонів репродукції. Відстрочення статевого дозрівання у хлопчиків з НДСТ є своєрідною пристосувальною реакцією дитячого організму до особливостей процесу кісткового моделювання для забезпечення адекватного процесу формування піку кісткової маси.

Ключові слова: хлопчики, статеве дозрівання, недиференційована дисплазія сполучної тканини

За даними ВООЗ, 10 % чоловіків мають різноманітні порушення функції репродуктивної системи [1], які, безумовно, залежать від соматичного статусу, темпів зросту, психоемоційного стану, впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища та патологічних станів, зокрема синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [2, 3]. Підвищення уваги науковців до дітей з НДСТ пояснюється тим, що формування людини починається з дитячого віку. Одним з інтегральних показників біологічного розвитку дитини, що свідчить про певну зрілість гіпоталамо-гіпофізарної системи, є статеве дозрівання, яке має прямий зв'язок із ступенем диференціювання інших органів і систем.

Мета дослідження полягала у встановленні особливостей статевого дозрівання хлопчиків з синдромом НДСТ.

Матеріал і методи. Обстежено 562 хлопчики віком 8–17 років, з них 157 з наявністю синдрому НДСТ, які постійно мешкають у Харківському регіоні. Програмою обстеження було передбачено визначення рівня статевого розвитку за шкалою Таннера, гормонів репродукції (естрадіол, тестостерон, кортизол) та гормонів щитовидної залози. У всіх випадках I стадія за Таннером вважа-

лася препубертатною [4]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ в якості ініціації статевого дозрівання використовували II стадію розвитку геніталій у хлопчиків (G_2). Враховуючи, що стадія розвитку геніталій чітко корелює із формуванням лобкового оволосіння, визначення ступеня останнього також використовували в якості критерію статевого дозрівання хлопчиків. Маркером адекватного статевого розвитку було взято критерій, який відповідає III стадії статевого розвитку за шкалою Таннера [5]. У разі відхилення темпів статевого дозрівання більш ніж на дві стандартні девіації від середньої величини додатково до об'єктивного обстеження включали визначення кісткового віку, швидкість і тип лінійного зросту дитини та консультацію ендокринолога.

З метою визначення гормонального забезпечення процесів статевого дозрівання вивчали у сироватці крові рівні тестостерону, естрадіолу та кортизолу як маркера гормонорегулюючої дії гіпофізу [6]. Вибір гормонів базувався, по-перше, на їх провідній ролі у діагностиці порушень процесів статевого дозрівання, зокрема при відсутності ознак статевого розвитку у хлопчиків. По-друге, враховували, що естрадіол синтезується з андрогенів шляхом їх аромати-

© Т.В. Фролова, О.В. Охалкіна, О.В. Кононенко, Л.Я. Барська, 2011

зації в чоловічому організмі [7]. Це дозволило визначити співвідношення жіночих і чоловічих гормонів у підлітків, що має більш суттєве значення відносно порушення статевого дозрівання, ніж їх абсолютні значення.

Статистичний аналіз проведено на підставі параметричних і непараметричних критеріїв (Стьюдента–Фішера, Ван-дер-Вардена та ін.), імовірнісного розподілу ознак і кореляційного аналізу.

Дослідження виконано з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо погодження батьків на участь дитини в обстеженні.

Результати та їх обговорення. У хлопчиків 8–9 років незалежно від наявності / відсутності дисплазії ознаки статевого розвитку були відсутні. Перші ознаки статевого розвитку, які відповідають II стадії за шкалою Таннера, було встановлено у (4,3±0,6)% хлопчиків без ознак НДСТ у 10-річному віці, максимальний відсоток стадії Pb_{II} відмічений серед 13-річних хлопчиків – 57,95±1,8. Починаючи з 14 років всі хлопчики без ознак НДСТ мають ті чи інші прояви статевого

дозрівання, і вже у 17 років хлопчики цієї групи мають статевий розвиток не менш Pb_{III}. Слід зазначити, що вже з 14 років у (1,2±0,2)% хлопчиків без ознак НДСТ стадія статевого дозрівання відповідає дорослому чоловіку (Pb_V), а у 17-річних підлітків становить (27,2±1,0)% (p<0,05), табл. 1.

На відміну від хлопчиків популяції, у хлопчиків з синдромом НДСТ перші ознаки статевого дозрівання з'являються в середньому в 12-річному віці лише у (4,9±0,5)%, максимальний відсоток хлопчиків у Pb_{II} стадії [(71,1±1,7)%] відмічений у віці 15 років (p<0,05). Суттєвим є той факт, що у віці 14 років (34,6±1,5)% хлопчиків з синдромом НДСТ мають I (препубертатну) стадію статевого розвитку. Тільки починаючи з 16-річного віку серед хлопчиків з синдромом НДСТ випадки Pb_I були відсутні. В 17 років серед хлопчиків з синдромом НДСТ завершальної стадії статевого розвитку (Pb_V) встановлено не було.

Отже, процес статевого дозрівання у хлопчиків з синдромом НДСТ відстрочений в середньому на два роки на відміну від хлопчиків без наявності диспластичних

Таблиця 1. Регіональні особливості статевого дозрівання за шкалою Таннера у хлопчиків в залежності від віку і наявності синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Вік хлопчиків, років		Стадія статевого розвитку за шкалою Таннера, %				
		Pb _I	Pb _{II}	Pb _{III}	Pb _{IV}	Pb _V
8–9	без НДСТ	100	–	–	–	–
	з НДСТ	100	–	–	–	–
10	без НДСТ	95,7	4,3	–	–	–
	з НДСТ	100	–	–	–	–
11	без НДСТ	78,5	19,7	1,8	–	–
	з НДСТ	100	–	–	–	–
12	без НДСТ	50,6	43,3	4,9	1,2	–
	з НДСТ	95,1	4,9	–	–	–
13	без НДСТ	15,2	57,95	15,65	11,2	–
	з НДСТ	56,6	43,3	–	–	–
14	без НДСТ	–	46,7	35,4	16,7	1,2
	з НДСТ	34,6	64,3	1,1	–	–
15	без НДСТ	–	31,8	47,2	19,8	6,7
	з НДСТ	10,2	71,1	18,7	–	–
16	без НДСТ	–	6,1	24,35	50,65	18,9
	з НДСТ	–	34,75	52,95	12,3	–
17	без НДСТ	–	–	17,6	81,2	27,2
	з НДСТ	–	12,5	56,8	30,7	–

порушень ($p < 0,005$). Проте саме затримка статевого розвитку у хлопчиків з синдромом НДСТ впливає на їхнє психологічне здоров'я. У 70 % хлопчиків із значною затримкою статевого розвитку (за даними, які надані батьками) відбувається формування комплексу неповноцінності.

На підставі кореляційного аналізу встановлена пряма сильна залежність ступеня затримки початку статевого дозрівання від ступеня виразності синдрому НДСТ ($r_s = 0,71$; $p < 0,0001$), що дозволяє розглядати порушення статевого дозрівання хлопчиків у якості диспластикозалежного процесу, а термін відстрочення початку пубертату у них доцільно використовувати в якості критерію важкості синдрому НДСТ.

Однією з особливостей перебігу статевого дозрівання у хлопчиків з НДСТ є часті випадки транзиторної гінекомастії, яка була зафіксована у (41,2±1,6)% дітей цієї групи, що значно вище, ніж серед підлітків без ознак НДСТ, у яких даний стан зафіксований у (12,4±0,8)% випадках ($p < 0,005$). Крім того, (81,1±2,1)% випадків гінекомастії у хлопчиків з синдромом НДСТ виявляється у I та (18,9±1,0)% у II стадії статевого розвитку за шкалою Таннера, тоді як у хлопчиків без ознак НДСТ даний стан встановлено у II та III стадіях: (64,5±1,8) і (35,5±1,3)% відповідно ($p < 0,005$). Оскільки транзиторна гінекомастія є типовим проявом для II і III стадії статевого дозрівання [7], поява цієї ознаки у хлопчиків з синдромом НДСТ у препубертатній стадії відображає гормональні зсуви, які відбуваються в організмі дітей чоловічої статі з НДСТ перед початком статевого розвитку.

При аналізі результатів дослідження гормонів репродукції встановлено, що у віці 12–14 років у хлопчиків з НДСТ має місце зниження активності статевих гормонів, як тестостерону – на рівні (16,8±0,6) нмоль/л проти (8,9±0,6) нмоль/л контрольної групи ($p < 0,005$), так і естрадіолу – (6,25±0,4) пкг/мл проти (18,7±1,5) пкг/мл контрольної групи ($p < 0,05$), на тлі збільшення рівня кортизолу

до (677,2±14,8) нмоль/л проти (340,2±21,2) нмоль/л контрольної групи ($p < 0,001$), табл. 2.

У віці 15–17 років серед хлопчиків з синдромом НДСТ рівні кортизолу і тестостерону відповідають середньонормативним значенням і не відрізняються від показників контрольної групи. І якщо співвідношення тестостерону і естрадіолу у хлопчиків препубертатного віку не мають достовірних відмінностей (0,47±0,5 і 0,52±0,6 відповідно ($p = 0,88$), то в пубертатному періоді дане співвідношення у хлопчиків з НДСТ достовірно менше, ніж у хлопчиків без ознак дисплазії, що вказує на недостатню активність тестостерону в організмі дітей з НДСТ (1,51±0,07 і 2,69±0,06 відповідно, $p < 0,05$). Таким чином, у даному віковому періоді порушення темпів статевого дозрівання у хлопчиків з синдромом НДСТ обумовлено дисбалансом чоловічих і жіночих гормонів.

Відомо, що пубертатний спурт у хлопчиків відбувається у пізньому пубертатному періоді, починаючи з Pb_{III} і досягаючи піку у фінальній стадії зростання статевих органів. На підставі результатів наших попередніх досліджень [8] з'ясовано, що у хлопчиків з НДСТ приріст онтогенетично обумовленого показника трабекулярної компоненти, який визначає рівень кісткової маси, починається у віці 15 років, а динаміка збільшення соматометричного градієнта кісткової тканини до 17-річного віку має платоподібний вигляд. Саме відстрочення статевого дозрівання у хлопчиків з НДСТ є своєрідною пристосувальною реакцією дитячого організму, який розвивається в умовах порушення процесу колагенування, до особливостей процесу кісткового моделювання з метою забезпечення адекватного процесу формування піку кісткової маси.

Висновки

1. У хлопчиків з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини перші ознаки статевого дозрівання, що відповідають II стадії за шкалою Таннера, з'являються в середньому у 12 років на відміну від

Таблиця 2. Регіональні особливості рівня статевих гормонів у хлопчиків з порушеннями темпів статевого дозрівання при синдромі недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Показник	Контрольна група		Хлопчики з НДСТ	
	12–14 років	15–17 років	12–14 років	15–17 років
Естрадіол, пкг/мл	18,7±1,5	6,25±0,4	22,4±1,6	7,1±0,5
Тестостерон, нмоль/л	8,9±0,6	16,8±0,6	11,2±0,9	10,75±0,8
Кортизол, нмоль/л	677,2±14,8	340,2±21,2	460,6±22,3	449,5±30,5

дітей без ознак дисплазії, у яких ці ознаки з'являються на два роки раніше, тобто у 10-річному віці.

2. У хлопчиків з ознаками дисплазії Рb_{II} стадія статевого розвитку максимально спостерігається у 15 років, тоді як у дітей без ознак дисплазії – у 13 років.

3. Ступінь затримки початку статевого дозрівання у хлопчиків з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) залежить від ступеня виразності синдрому НДСТ ($r_s=0,71$; $p<0,0001$), що дозволяє розглядати порушення статевого дозрівання хлопчиків у якості диспластико-залежного процесу, а термін відстрочення початку пубертату у них доцільно використовувати в якості критерія важкості синдрому НДСТ.

4. Особливістю перебігу статевого дозрівання у хлопчиків з НДСТ є наявність транзиторної гінекомастії у I та II стадіях за

шкалою Таннера, що відображає гормональні зсуви, які відбуваються в організмі дітей чоловічої статі з НДСТ перед початком статевого розвитку.

5. Гормональний дисбаланс у хлопчиків з НДСТ препубертатного віку характеризується зниженням активності статевих гормонів як тестостерону, так і естрадіолу на тлі збільшення рівня кортизолу; у пубертатному періоді відмічається дисбаланс чоловічих і жіночих гормонів, що і обумовлює порушення темпів статевого дозрівання у хлопчиків з синдромом НДСТ.

6. Відстрочення статевого дозрівання у хлопчиків з НДСТ є своєрідною пристосувальною реакцією дитячого організму, який розвивається в умовах порушення процесу колагеноутворення, до особливостей процесу кісткового моделювання з метою забезпечення адекватного процесу формування піку кісткової маси.

Список літератури

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2005 г. – Действия улучшения здоровья детей и всего населения. – Женева, ВОЗ, 2005. – 153 с.
2. Клеменов А. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / А. В. Клеменов. – М. : Информтех, 2006. – 120 с.
3. Нечаева Г. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г. Нечаева, И. Викторова, И. Друк // Врач. – 2006. – № 1. – С. 19-23.
4. Tanner J. M. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children / J. M. Tanner, P. S. Davies // J. Pediatrics. – 1985. – № 107. – P. 317-329.
5. World Health Organization Expert Committee. Physical Status, the Use and Interpretation of Anthropometry. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995. – P. 263-311.
6. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care / K. Wehkalampi, E. Widen, T. Laine [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93 (3). – P. 723-728.
7. Veldhuis J. D. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty endocrine / J. D. Veldhuis, J. N. Roemmich, E. J. Richmond // Endocrine Reviews. – 2006. – Vol. 26 (1). – P. 114-146.
8. Фролова Т. В. Особенности накопичення піку кісткової маси у дітей і підлітків з різними формами соматотипу / Т. В. Фролова, О. В. Охупкіна, І. Р. Синяєва // Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології – 2008. – № 2. – С. 22-25.

Т.В. Фролова, О.В. Охупкіна, Е.В. Кононенко, Л.Я. Барская

ОСОБЕННОСТИ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ МАЛЬЧИКОВ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

С целью определения особенностей полового созревания мальчиков с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) обследовано 562 ребенка в возрасте 8–17 лет, из них 157 с синдромом НДСТ. У мальчиков без НДСТ первые признаки полового развития, соответствующие II стадии по шкале Таннера, определяются в 10-летнем возрасте, тогда как у мальчиков с синдромом НДСТ – только в 12 лет. Начало полового развития у мальчиков с синдромом НДСТ зависит от степени выраженности синдрома НДСТ и обусловлено дисбалансом мужских и женских гормонов репродукции. Задержку полового развития у мальчиков с НДСТ можно считать своеобразной приспособительной реакцией детского организма к особенностям процесса костного моделирования для обеспечения адекватного процесса формирования пика костной массы.

Ключевые слова: мальчики, половое созревание, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

T.V. Frolova, O.V. Ohapkina, E.V. Kononenko, L.Ya. Barska

PECULIARITIES OF SEXUAL DEVELOPMENT IN BOYS WITH NOT DIFFERENTIATED DISPLASY OF CONNECTIVE TISSUE

In order to determine peculiarities of sexual development in boys with not differentiated displasy of connective tissue 562 boys aged 8–17 years were investigated, 157 had signs of not differentiated displasy of connective tissue. Those boys who did not have not differentiated displasy of connective tissue, showed first signs of sexual development, that matched to 2nd stage of Tanner's score (aged 10 years). Whereas, boys with not differentiated displasy showed first signs of sexual development only at the age of 12 years. Sexual development in boys with not differentiated displasy of connective tissue depends on degree of not differentiated displasy of connective tissue and is determined by misbalance of male and female hormones. That is why sexual development delay in boys with not differentiated displasy of connective tissue is a compensatory reaction of a children body in order to achieve the pick bone mass adequate.

Key words: *boys, sexual development, not differentiated displasy of connective tissue.*

Поступила 10.12.10

УДК 616-053.6-056.52-071.3

Т.В. Чайченко

Харьковский национальный медицинский университет

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ СООТНОШЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Обследовано 155 подростков в возрасте от 10 до 18 лет с избыточной массой тела и ожирением. Установлено, что нарастание массы тела у них происходит за счёт мышечного и жирового компонентов на первом этапе, а затем носит преимущественно жировой характер. Тип жирораспределения у подростков с избыточной массой тела и простым ожирением носит абдоминальный характер, степень которого нарастает пропорционально увеличению массы тела. У подростков, индекс массы тела которых превышает три стандартных отклонения, достоверно снижен объём мускулатуры конечностей. Сделан вывод, что прогрессирование абдоминального ожирения в сочетании со снижением объёма мышечной массы может являться предиктором кардиоваскулярного риска в детском возрасте.

Ключевые слова: *ожирение, особенности антропометрических соотношений, дети.*

Распространение ожирения на Земле принимает эпидемический характер как среди взрослых, так и среди детей. Так, по данным ВОЗ, на конец 2010 г. ожирение наблюдалось практически у 30 % детского населения с незначительными колебаниями в зависимости от региона проживания: порядка 40 % в Северной Америке и Средиземноморье, 38 % в Европе, 27 % в странах Тихоокеанского бассейна, 22 % – в Юго-Восточной Азии [1].

Ожирение – патологическое состояние с избыточным накоплением жировой ткани в результате дисбаланса между энергопотреблением и энерготратами у людей с наследственной предрасположенностью или без неё. Для определения избыточности массы тела в 1981 г. J. Garrow предложил формулу расчёта индекса массы тела (ИМТ), являющуюся до настоящего времени основным критерием диагностики ожирения как у детей, так и у взрослых [2]. Ожирение диагностируют при ИМТ > 97 перцентилей относительно данного пола и возраста. Стандартными рекомендациями не предусмотрено выделение степеней ожирения у детей. Также отсутствуют стандарты относительно антропометрических соотношений.

Как известно, ожирение является неотъемлемым компонентом и независимым предиктором формирования метаболического синдрома у взрослых. Причём именно аб-

доминальное ожирение ассоциируется с формированием инсулинорезистентности и высоким кардиоваскулярным риском в связи со способностью адипоцитов передней брюшной стенки вырабатывать специфические адипоцитокнины [3].

Цель данного исследования – повышение качества выявления прогностически значимых антропометрических особенностей у подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Объект и методы. Под нашим наблюдением находилось 155 подростков в возрасте от 10 до 18 лет с избыточной массой тела и ожирением. Диагноз устанавливали согласно международным рекомендациям, Украинскому протоколу диагностики и лечения эндокринных заболеваний у детей.

Измеряли рост, массу тела, окружности груди (ОГр), талии (ОТ), бедёр (ОБ), плеча в средней трети (ОП), бедра в средней трети (ОБед), голени (ОГол) в средней трети. Дополнительно измеряли кожную складку (КС) калипером в стандартных позициях: под лопаткой (КСЛ), над бицепсом (КСБ), над трицепсом (КСТ), в илеакальной области (КСИ) с последующим расчётом величины суммарной кожной складки (СКС) путём нахождения алгебраической суммы.

Характер структуры тела определяли методом Durnin and Womersley [4] с использованием нормативов для подростков [5], в

© Т.В. Чайченко, 2011

ходе которого оценивали плотность тканей (D), процент содержания жира в организме, тощую массу тела (ТМТ), жировую массу тела (ЖМТ). При характеристике мышечного компонента рассчитывали окружность мышц плеча (ОМП) по формуле В.М. Луфта [6].

С целью выявления особенностей антропометрических соотношений в зависимости от степени избыточности массы тела обследованные разделены на группы относительно перцентильного значения ИМТ с учётом стандартных отклонений (СО) его от нормальных значений для данного пола и возраста согласно рекомендациям ВОЗ. 1-я группа – ИМТ = 85–97 перцентилей ($\pm 1-2$ СО); 2-я группа – ИМТ > 97 перцентилей (+ 2–3 СО); 3-я группа – ИМТ > 97 перцентилей (+ >3 СО).

Приведенный тип распределения на группы позволяет нивелировать возможное воздействие гендерного и возрастного факторов, поскольку критерии распределения приведены в относительных величинах – перцентилях и стандартных отклонениях. Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. При сравнении антропометрических показателей в группах прежде всего обращает на себя внимание нарастание массы тела от группы к группе как в виде абсолютного показателя

массы тела, так и в виде относительного – её отношения к росту, что и послужило критерием разделения обследованных на группы, независимые от возраста и пола. При этом показатели роста достоверно не отличаются друг от друга (табл. 1).

Окружности груди, талии и бёдер достоверно больше у подростков с ожирением, нежели у подростков с избыточной массой тела. Обращает на себя внимание, что окружности голени и бёдер возрастают по сравнению с таковыми при избыточной массе тела при отсутствии достоверной разницы внутри группы с ожирением.

В связи со значимостью связи абдоминального жиротложения с сердечно-сосудистыми заболеваниями особое внимание было уделено выявлению степени «абдоминальности» жиротложения. Так, установлена достоверная прогрессивно увеличивающаяся разница абсолютного значения окружности талии от группы к группе ($p_{1и2} < 0,001$; $p_{2и3} < 0,01$; $p_{1и3} < 0,0001$). К сожалению, нормативные значения окружностей талии для славянских подростков отсутствуют, однако имеются нормативы для белого детского населения Северной Америки [7]. Согласно этим нормативам, у обследованных нами подростков, имеющих избыточную массу тела, окружность талии составляла 80–95 перцентилей для данного пола и возрас-

Таблица 1. Результаты базовых антропометрических исследований у подростков с избыточной массой тела и ожирением ($M \pm m$)

Параметр		ИМТ в диапазоне, перцентилей		
		85–97	> 97	
		1-я группа (n=41) $\pm 1-2$ СО	2-я группа (n=74) + 2–3 СО	3-я группа (n=40) + > 3 СО
Возраст, лет		13,72 \pm 0,62	14,07 \pm 0,25	14,85 \pm 0,46
Масса, кг	***##^	70,19 \pm 4,87	90,37 \pm 2,41	105,90 \pm 3,86
Рост, м		1,640 \pm 0,038	1,70 \pm 0,02	1,650 \pm 0,026
ИМТ	***##^	25,32 \pm 0,85	30,67 \pm 0,39	38,520 \pm 0,096
ОГр, см	***#^	91,07 \pm 2,59	102,89 \pm 1,47	105,10 \pm 1,93
ОТ, см	***#^	87,73 \pm 2,72	102,48 \pm 1,57	111,20 \pm 2,81
ОБ, см	***^^	95,73 \pm 2,62	106,49 \pm 1,35	112,10 \pm 3,47
ОТ/ОБ	*^	0,91 \pm 0,02	0,970 \pm 0,014	1,010 \pm 0,029
ОБед, см	***#^	51,50 \pm 2,15	60,21 \pm 0,86	64,14 \pm 1,49
ОГол, см	*#^	38,50 \pm 1,94	43,19 \pm 0,78	48,07 \pm 1,38
ОП, см	*^^	29,54 \pm 1,25	33,88 \pm 0,83	36,14 \pm 0,93

Примечание. $p < 0,05$; разница достоверна между группами: *1-й и 2-й, #2-й и 3-й, ^1-й и 3-й; $p < 0,01$; **, ## ^ и $p < 0,01$ ***, ###, ^^ – соответственно между теми же группами.

Здесь и в табл. 2.

та, а у подростков 2-й и 3-й групп, страдающих собственно ожирением, существенно превышала 95 перцентилей. Следует отметить, что для уточнения степени абдоминального жировотложения перцентильные значения не представляются идеальными, поскольку отсутствует возможность числовой характеристики степени выраженности показателя в случае превышения верхнего порогового перцентиля. В терапевтической практике довольно успешным является анализ соотношения окружности талии и окружности бёдер. Согласно этому критерию ожирение является абдоминальным при превышении этим показателем значения 0,8 для женщин и 0,95 для мужчин [2]. Многие исследователи используют в педиатрической практике те же значения, однако данные нормативы не регламентированы для детей в связи с тем, что пропорции тела с течением возраста существенно изменяются. Несмотря на изложенное, мы проанализировали показатель ОТ/ОБ, как более достоверный, нежели такой показатель, как абсолютный объём талии, вследствие своей относительности, и сравнили результаты в группах, выявившие $p_{1и2} < 0,05$; $p_{2и3} > 0,05$; $p_{1и3} < 0,001$.

В 2008 г. опубликованы результаты когортного исследования, включающего 11 тыс. североамериканских детей [8], а в 2010 г. – исследования, в которое вошли 3,5 тыс. европейских подростков [9]. Согласно этим данным, наиболее чувствительным параметром является соотношение окружности талии к росту. В случае превышения значения 0,5 диагностируется абдоминальный характер жирораспределения. Проанализировав этот параметр у обследованных, мы также пришли к выводу о достоверном прогрессивном увеличении показателя в зависимости от ИМТ, то есть от 1-й к 3-й группе ($p_{1и2} < 0,05$; $p_{2и3} < 0,001$; $p_{1и3} < 0,0001$), который, как видим, является даже более чувствительным в сравнении с соотношением ОТ/ОБ. По нашему мнению, это связано с одновременным жировотложением в области талии и бёдер и, соответственно, нивелированием степени истинной «абдоминальности», которая может быть выявлена лишь в сравнении со стабильным параметром, каким является рост.

Анализ объёмов конечностей показал, что их окружности прогрессивно увеличиваются: ОБед ($p_{1и2} < 0,001$; $p_{2и3} < 0,05$; $p_{1и3} < 0,0001$), ОГол ($p_{1и2} < 0,05$; $p_{2и3} < 0,01$; $p_{1и3} < 0,0001$), ОП ($p_{1и2} < 0,01$; $p_{2и3} > 0,05$; $p_{1и3} < 0,0001$). До-

полнительно для оценки объёмов конечностей рассмотрели отношение каждой из окружностей к росту (по аналогии с ОТ/рост), что подтверждает предыдущий вывод. Данный факт представляется значимым в дифференциально-диагностическом отношении, поскольку исключает некоторые из вариантов патологического (синдромального) жировотложения.

Таким образом, у подростков с избыточной массой тела и ожирением имеет место увеличение объёмов тела как за счёт туловища, так и конечностей. Однако у всех обследованных отмечается абдоминальный характер жирораспределения, независимо от степени избытка массы. Причём можно говорить о том, что степень «абдоминальности» нарастает постепенно и, в конечном итоге, достигает максимума в группе с ИМТ $> 3CO$.

После констатации факта увеличения объёмов тела и определения характера жировотложения возникает закономерный вопрос, за счёт какого типа тканей оно происходит. Для ответа мы провели измерение кожных складок в четырёх стандартных позициях, расчёт суммарной кожной складки, оценили плотность тканей, процент содержания жира в организме, жировую массу тела, тощую массу тела, а также ввели некоторые дополнительные параметры: индекс жировой массы тела (иЖМТ), индекс тощаковой массы тела (иТМТ), рассчитывавшиеся по аналогии с ИМТ, а также отношение ОМП к перечисленным индексам массы (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, прогрессивно увеличивается толщина каждой кожной складки. Однако, несмотря на очевидную разницу в телосложении обследованных, достоверного утолщения суммарной кожной складки выявить не удалось. При этом расчёт процентного содержания жира в организме и жировой массы тела оказался более продуктивным – установлено прямое прогрессивное увеличение показателя в зависимости от степени увеличения массы тела. Для сравнения был произведён расчёт тощей массы тела, выявивший также нарастание безжирового компонента ($p_{1и2} < 0,05$; $p_{1и3} < 0,05$). С целью унифицирования данных был произведён расчёт индекса тощаковой массы тела и жировой массы тела поверхности аналогично стандартному расчёту ИМТ. Оба показателя выявили прогрессивное увеличение значения от группы к группе ($p_{1и2} < 0,001$; $p_{2и3} < 0,001$; $p_{1и3} < 0,0001$).

Таблица 2. Структура тела у подростков с избыточной массой тела и ожирением ($M \pm m$)

Параметр		ИМТ в диапазоне, перцентилей		
		85-97	> 97	
		1-я группа (n=41) ± 1-2 СО	2-я группа (n=74) + 2-3 СО	3-я группа (n=40) + > 3 СО
КСБ	***,###,^^^	2,58±0,09	3,08±0,11	3,380±0,099
КСТ	##,^^	2,72±0,14	2,97±0,09	3,60±0,24
КСЛ		3,7±0,2	4,21±0,11	5,17±0,23
КСИ	***,###,^^^	4,69±0,29	5,72±0,17	6,45±0,22
СКС		7,34±1,66	10,22±1,04	9,29±1,91
D	###,^^^	1,070±0,002	1,0700±0,0009	1,060±0,001
% жира	*,###,^^^	9,58±0,72	10,91±0,39	14,55±0,79
ЖМТ	*,###,^^^	6,69±0,76	9,62±0,47	14,48±1,36
ТМТ	*^	63,10±5,15	78,73±2,98	80,01±5,83
иЖМТ	***,###,^^^	2,29±0,29	3,280±0,157	5,900±0,399
иТМТ	***,###,^^^	23,55±0,89	27,470±0,357	32,430±0,695
ОМП	***,###,^^^	27,946±1,080	33,055±0,817	35,656±0,747
ОМП/ИМТ	###,^^^	1,076±0,028	1,071±0,022	0,912±0,017
ОМП/ТМТ	^^	0,469±0,021	0,423±0,011	0,405±0,010
ОМП/иТМТ	###,^^^	1,190±0,026	1,204±0,025	1,082±0,02

Для анализа мышечного компонента также выполнили расчёт окружности мышц плеча, выявивший увеличение показателя.

Основываясь на фактах увеличения тощей массы тела и окружности мышц плеча, можно было бы сделать вывод о параллельном нарастании тощакового и жирового компонентов массы тела. Однако, рассчитав отношение окружности мышц плеча к индексу массы тела и индексу тощаковой массы тела, выявили неожиданную закономерность – достоверное уменьшение показателя в зависимости от степени ожирения, что позволяет сделать вывод об относительном истощении мышечного компонента при нарастании массы тела.

Выводы

1. Нарастание массы тела у подростков приводит к закономерным антропометрическим последствиям, а именно нарастанию

Список литературы

1. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / ed. by Francesco Branka, Haik Nikogosian, Tim Lobstein. – WHO Library Catalogue in Publication Data. – Copenhagen, Denmark, 2009.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic, World Health Organization Technical Report. Series No. 894. – World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2000.
3. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue / Do-Eun Lee, Sulvia Kehlenbrink, Hanna Lee [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 296. – P. E1210–E1229.

4. Durnin V. G. A. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years / V. G. A. Durnin, J. Womersley // *Br. J. Nutrition*. – 1974. – Vol. 32. – P. 77–97.
5. Reilly J. J. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study / J. J. Reilly, J. Wilson, V. G. A. Durnin // *Archives Disease Childhood*. – 1995. – Vol. 73. – P. 305–310.
6. Луфт В. М. Трофологический статус: критерии оценки и диагностики нарушений питания / В. М. Луфт, А. В. Луфт. – СПб., 2010. – 74 с.
7. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents / J. R. Fernandez, D. T. Redden, A. Pietrobelli, D. B. Allison // *J. Pediatr*. – 2004. – Vol. 145(4). – P. 439–444.
8. Waist-to-height ratio is correlated with height in US children and adolescents aged 2–18 years / D. J. Tybor, A. H. Lichtenstein, G. E. Dallal, Aviva Must // *Int. J. Pediatr. Obes*. – 2008. – Vol. 3 (3). – P. 148–151.
9. Barclay L. Waist-to-height ratio may predict cardiometabolic risk in normal-weight children CME / Laurie Barclay, Desiree Lie // *BMC Pediatr*. – 2010. – Vol. 10. – P. 73.

Т.В. Чайченко

АНТРОПОМЕТРИЧНІ СПІВВІДНОШЕННЯ У ПІДЛІТКІВ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Обстежено 155 підлітків у віці від 10 до 18 років з надмірною масою тіла та ожирінням. Установлено, що збільшення маси у них відбувається за рахунок м'язового та жирового компонентів на першому етапі, а потім носить переважно жировий характер. Тип жиророзподілу у підлітків з надлишковою масою тіла та ожирінням має переважно абдомінальний характер, ступінь якого зростає пропорційно збільшенню маси тіла. У підлітків, індекс маси тіла яких перевищує три стандартних відхилення, вірогідно знижений обсяг м'язів кінцівок. Зроблено висновок, що прогресування абдомінального ожиріння в поєднанні зі зменшенням м'язової маси може бути предиктором кардіоваскулярного ризику в дитячому віці.

Ключові слова: ожиріння, особливості антропометричних співвідношень, діти.

T.V. Chaichenko

ANTHROPOMETRIC INTERRELATIONS IN OVERWEIGHT AND OBESE ADOLESCENTS

155 overweight and obese adolescents were examined to identify prognostically significant anthropometric characteristics. It was established increasing both fat and muscles' components of the body mass at the first level and the only fat mass then. Fat distribution in obese adolescents mainly abdominal and it increases proportionally with the increasing total body mass. The volume of extremities muscles is increasing when BMI more than + 3SD. There abdominal obesity increasing with the muscles' mass decreasing are possible predictors of cardiovascular risk in adolescents.

Key words: obesity, peculiarities of anthropometric interrelations, adolescents.

Поступила 21.01.11

УДК 616.248-085.37-053.2

В.Г. Чернуский, Н.Н. Попов, А.Д. Морозова, О.Л. Говаленкова*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**Харьковский национальный медицинский университет*

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Изучен иммунокорригирующий эффект индуктора интерферона – циклоферона на активность фагоцитов, продукцию ими ИФН- α и ИФН- γ , гуморальные и клеточные звенья иммунитета, изменение маркёров ранней и поздней фазы апоптоза эффекторных клеток у детей, больных бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, индукторы интерферона, цитокины, вторичное иммунодефицитное состояние, апоптоз эффекторных клеток.

Достигнутый прогресс в изучении механизмов развития бронхиальной астмы (БА) у детей способствовал разработке новой концепции её патогенеза, согласно которой основу заболевания составляет хроническое аллергическое воспаление, являющееся следствием вторичного иммунодефицитного состояния по неспецифическому и специфическому звеньям иммунитета в бронхолегочной системе [1, 2]. Эта концепция предопределила новую стратегию в подходах к терапии БА у детей, основанную на проведении иммуномодулирующей терапии [3–5].

Вторичный дефицит по неспецифическим факторам прежде всего проявляется несостоятельностью альвеолярных макрофагов в отношении индуцирующего антигена, что определяет показатель завершённости и незавершённости фагоцитоза. Эффект завершённого фагоцитоза сопровождается инактивацией и элиминацией патогена, то есть инфекционный или атопический процесс заканчивается на индуктивной стадии в результате активации лизосомальных ферментов макрофагов. В случае незавершённого фагоцитоза в инактивацию патогена включается кооперация компетентных клеток, которая компенсирует снижение фагоцитарной функции макрофагов. При этом сенсibilизированные, или «иммунные», макрофаги вырабатывают эффекторные молекулы неферментативной природы (флогогены), под действием которых метаболизм арахидоновой кислоты альвеолярных макрофагов переключается

на метаболиты LTC₄, LTD₄, LTE₄ при одновременном снижении синтеза интерферонов α и γ [3, 6, 7].

При развитии вторичного иммунодефицита по специфическому звену Т-лимфоцитов нарастает дисбаланс в регуляции Th₁/Th₂ с гиперпродукцией последних. Активация Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа (Th₂) ведёт к активации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, обладающих бронхоконстрикторной активностью, и продукции плазматическими клетками антител класса IgE, что определяет тяжесть течения БА.

Известно, что для любого воспалительного процесса характерно повреждение тканей, гибель клеток при этом происходит преимущественно по механизму некроза и апоптоза. Однако на завершающих этапах воспаления апоптозу принадлежит особая важная роль, поскольку в этот период происходит устранение активированных клеток иммунной системы. То же относится к аллергическому воспалению, при котором элиминация эффекторных клеток затруднена в связи с их способностью к самоподдерживанию благодаря выработке аутокринных цитокинов. Среди маркёров апоптоза наиболее изученным является клеточный рецептор CD95 (FAS), по которому судят об активации иммунных клеток и их готовности к FAS-индуцированному апоптозу, в том числе при аллергической патологии [6, 8–10]. Однако в процессе индуцированного апоптоза решающая роль принад-

© В.Г. Чернуский, Н.Н. Попов, А.Д. Морозова, О.Л. Говаленкова, 2011

лежит также системе каспаз, отвечающих за эффекторное звено апоптоза при аллергических заболеваниях, в том числе и при БА [1, 7, 9].

Комбинация различных иммунологических нарушений приводит к прогрессированию хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе при БА у детей, что сопровождается нарастанием тяжести течения заболевания.

Ступенчатая терапия БА не приводит к полному восстановлению изменённого иммунологического гомеостаза, а при средне-тяжёлом и тяжёлом течении БА усугубляет иммунологическую поломку, усиливая процесс индуцированного апоптоза не только клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы, но и эффекторных клеток иммунной системы. Поэтому рационально включать иммуномодулирующие препараты в комплексную схему терапии [5, 7–9].

Целью исследования была оценка иммуномодулирующих эффектов циклоферона в комплексной терапии БА у детей.

Материал и методы. В исследование включены 120 детей, больных БА в периоде ремиссии, в возрасте от 5 до 14 лет, средний возраст – (11,6±1,5) лет.

Больные дети составили две группы, по 60 в каждой: основная, дети которой на фоне базисной терапии, предложенной GINA (2006), получали дополнительно циклоферон по 150 мг на 1, 2, 4, 6 и 8-й день терапии (№ 5) и далее по 150 мг через 72 часа (№ 5) (всего 1500 мг); сравнения, детям которой назначали препараты базисной терапии в зависимости от степени тяжести заболевания. Группы детей были рандомизированы по возрасту, полу, клиническим особенностям заболевания, сопутствующей патологии, исходным показателям иммунного и цитокинного статуса.

Верификация диагноза проводилась на основании данных анамнеза (тяжесть симптомов, ограничение активности, нарушение сна, частоты и продолжительности симптомов заболевания, предыдущие обращения за экстренной медицинской помощью), клинических (перкуссия и аускультация лёгких, выявление участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры), лабораторных данных и результатов специальных иммунологических исследований.

Контрольную группу составили 25 здоровых детей.

Состояние гуморального звена иммунитета по определению классов иммуноглобу-

линов А, М, G в сыворотке крови здоровых и больных БА детей проводили методом реакции иммунодиффузии по Манчини с соавт. [11].

Иммунологическое исследование клеточного звена иммунитета включало определение абсолютного и относительного количества субпопуляций лимфоцитов, несущих на своей поверхности следующие рецепторы: CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₉, а также вычисление индекса иммунорегуляции (CD₄/CD₈). CD-маркеры: CD₃⁺ (зрелые Т-клетки), CD₄⁺ (Т-клетки, выполняющие хелперно-индуктивные функции), CD₈⁺ (Т-клетки, обладающие супрессорной и цитотоксической функцией), CD₉₅ (моноклеары, несущие на своей поверхности один из маркеров апоптоза – FAS/APO-1 рецептор), определяли путём постановки непрямой реакции поверхностной иммуофлюоресценции с моноклональными антителами [11].

Уровень сывороточного интерферона, вирус-индуцированную продукцию α-интерферона, митоген-стимулированную продукцию γ-интерферона определяли методом иммуоферментного анализа (ИФА) [12]. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по их способности поглощать инактивированные клетки односуточной культуры стафилококков [11]. Спонтанную и индуцированную зимозаном активность нейтрофилов определяли в реакции хемилюминесценции с помощью хемилюминометра Bio-Orbit (Pribiri-Oy) [11].

Циркулирующие иммунные комплексы определяли по методу V. Haskova et al. [13]. Содержание общего сывороточного IgE определяли методом ИФА с использованием тест-системы фирмы «Labodia» (Швейцария) [12].

Содержание в сыворотке крови у детей, больных БА, растворимого мембранного маркера апоптоза FAS лиганда sFASL (CD₁₇₈), провоцирующего клетки, несущие на своей поверхности FAS-рецепторы к апоптозу, фермента, характеризующего ранние стадии эффекторного апоптоза, преобразующего ИЛ-1β, Caspase-1 ICE (ICE-ИЛ-1β Converting Enzyme), и последующей его стадии – белка Annexin V (Vα), определяли с помощью энзимосвязанного ИФА (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) с использованием коммерческих наборов Human sFAS Ligand ELISA, Human Caspase – 1/ICE ELISA, Human Annexin V ELISA на автоматическом анализаторе Coda (Bio-Rad Laboratories USA).

Количественный уровень цитокинов – ФНО- α , интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в крови детей, больных БА, определяли методом ИФА с помощью стандартных иммуноферментных тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) [12].

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В развитии БА у детей ведущая роль принадлежит иммунным нарушениям. Известно, что тяжесть течения и частота развития обострений БА у детей зависят от фазности, динамичности и степени выраженности ряда специфических и неспецифических системных и местных механизмов защиты. Одним из важнейших факторов защиты респираторного тракта от инфекционных агентов является система интерферона. Снижение продукции α -интерферона протекает на фоне депрессии фагоцитарного звена неспецифической защиты – снижения показателей фагоцитарной, спонтанной и индуцированной активности нейтрофилов, повышения ЦИК, что указывает на длительную персистенцию вирусно-бактериальных агентов в бронхолегочной системе (таблица).

Снижение продукции γ -интерферона фагоцитами приводит к повышенной продукции β -лимфоцитами IgE, особенно при среднетяжёлом и тяжёлом течении БА на фоне снижения в сыворотке крови больных БА детей IgM, IgG и незначительно IgA. Последнее свидетельствует о том, что патогенез БА у детей усугубляется нарушением функции гуморального иммунитета под знаком аллергической перестройки организма, на что указывает снижение маркёров CD₁₉ β -лимфоцитов. Развивается вторичное иммунодефицитное состояние по неспецифическому звену иммунитета и специфическому: гуморальному и клеточному – снижение маркёров CD₄ Т-хелперов, CD₃ Т-общих лимфоцитов и CD8 Т-супрессоров от лёгкого к тяжёлому течению заболевания, что приводит к прогрессированию хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе. На этом фоне повышается продукция мононуклеаров – CD₉₅, несущих на своей поверхности FAS-рецептор – маркёр апоптоза, и нарастает продукция цитокинов ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β от лёгкого к тяжёлому течению БА, обладающих бронхоконстрикторными свойствами (таблица).

Анализируя влияние проведённой терапии в группе сравнения детей, больных БА, на иммунологические показатели, следует отметить, что предлагаемая терапия способствовала повышению фракции IgA, но не оказывала какого-либо влияния на исходное процентное содержание IgM, IgG, и IgE, а также не способствовала восстановлению до нормальных значений маркёров CD₁₉ β -лимфоцитов и CD₈ Т-супрессоров, а при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания они имели тенденцию к ещё большему снижению по сравнению с таковыми показателями до проведения указанной терапии (таблица). Снижение CD₈ Т-супрессоров прямо зависело от дозы и длительности применяемой ингаляционной и пероральной глюкокортикоидной терапии, так как её основное действие направлено на подавление синтеза ДНК клеток иммунной системы, тогда как активация CD₈ Т-супрессоров является ДНК-зависимым процессом. На фоне снижения CD₈ Т-супрессоров сохраняется повышенная продукция плазматическими клетками IgE и резкое повышение CD₉₅, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α , что отчётливо прослеживается при среднетяжёлом и тяжёлом течении БА у детей. Сохранение высоких значений ЦИК, IgE, CD95, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α , а также сохранение депрессии фагоцитарного звена иммунитета и дефицита CD8 Т-супрессоров не приводило к развитию стойкой клинико-лабораторной ремиссии и предопределяло повторные рецидивы заболевания.

В иммунограммах детей, больных БА, основной группы после проведения сочетанной терапии (базисная терапия + циклоферон) имело место восстановление продукции фагоцитами сывороточного α - и β -интерферона, спонтанной и индуцированной фагоцитарной активности нейтрофилов, ЦИК при лёгкой и средней степени тяжести течения заболевания, их существенное снижение при тяжёлом течении (таблица). Одновременно отмечается положительная тенденция к нормализации количественного содержания всех фракций иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG и IgE) и клеточной кооперации CD₈ Т-супрессоров. Отмечается нормализация CD₉₅ при лёгком течении и тенденция к нормализации при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания. Наряду со снижением процесса апоптоза, снижается до нормальных значений продукция провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β при лёгком и значи-

Данные иммунограммы у детей, больных БА, в периоде ремиссии

Показатель	До или после проведения терапии	Здоровые дети, n=25	Дети группы
			II (лёгкая), n=20
Уровень сывороточного интерферона, МЕ/мл	До	8,2±3,3	7,1±2,2 E _x =0,26
	После		7,6±2,4 E _x =0,35
Вирусиндуцированная продукция α-интерферона, МЕ/мл	До	32,0±7,8	18,9±6,2* E _x =0,54
	После		22,3±4,8* E _x =0,34
Митоген-стимулированная продукция γ-интерферона, МЕ/мл	До	38,0±9,6	19,6±3,2* E _x =0,29
	После		24,8±5,8* E _x =0,33
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	До	58,0±6,8	52,3±5,4 E _x =0,36
	После		54,8±6,1 E _x =0,62
Показатель спонтанной активности нейтрофилов, усл. ед.	До	2,61±0,80	2,14±0,60 E _x =0,22
	После		2,49±0,40 E _x =0,37
Показатель индуцированной активности нейтрофилов, усл. ед.	До	29,76±8,20	26,7±6,5 E _x =0,23
	После		28,3±7,1 E _x =0,48
ЦИК, ед. опт. плотн.	До	30,3±2,4	148,90±7,26* E _x =0,46
	После		111,70±6,85* E _x =0,37
IgM, г/л	До	1,53±0,03	1,37±0,32 E _x =0,27
	После		1,31±0,23 E _x =0,38
IgA, г/л	До	1,24±0,05	1,15±0,29 E _x =0,42
	После		1,25±0,09 E _x =0,53
IgG, г/л	До	13,20±0,39	11,20±1,28 E _x =0,51
	После		11,90±1,18 E _x =0,62
IgE, КЕ/л	До	53,36±3,21	91,1±2,16* E _x =0,45
	После		80,4±6,88* E _x =0,37

до и после проведения терапии ($M \pm t$)

сравнения со степенью тяжести		Дети основной группы со степенью тяжести		
III (средняя), n=20	IV (тяжёлая), n=20	II (лёгкая), n=20	III (средняя), n=20	IV (тяжёлая), n=20
5,2±1,3*	4,3±1,7*#	7,1±2,2	5,2±1,3	4,3±1,7*#
$E_x=0,34$	$E_x=0,41$	$E_x=0,26$	$E_x=0,34$	$E_x=0,41$
6,1±2,2	4,4±1,2*#	8,0±3,1	7,3±1,5	6,4±1,7*
$E_x=0,28$	$E_x=0,32$	$E_x=0,39$	$E_x=0,41$	$E_x=0,28$
13,2±2,9*	8,2±1,3*#	18,9±6,2*	13,2±2,9*	8,2±1,3*#
$E_x=0,44$	$E_x=0,23$	$E_x=0,54$	$E_x=0,44$	$E_x=0,23$
16,4±3,5*	9,1±1,6*#	31,6±6,5	28,1±4,8	17,6±3,5*#
$E_x=0,42$	$E_x=0,31$	$E_x=0,32$	$E_x=0,42$	$E_x=0,51$
12,1±2,8*	5,2±1,3*#	19,6±3,2*	12,1±2,8*	5,2±1,3*#
$E_x=0,42$	$E_x=0,26$	$E_x=0,29$	$E_x=0,42$	$E_x=0,26$
16,7±6,2*	6,5±1,8*#	36,7±6,4	25,6±4,7*	19,7±3,5*#
$E_x=0,54$	$E_x=0,37$	$E_x=0,56$	$E_x=0,46$	$E_x=0,53$
34,4±4,8*	15,2±3,6*#	52,3±5,4	34,4±4,8*#	15,2±3,6*#
$E_x=0,43$	$E_x=0,27$	$E_x=0,62$	$E_x=0,58$	$E_x=0,38$
32,5±4,4*	10,3±2,9*#	57,6±5,7	49,5±6,3	25,7±5,3*#
$E_x=0,41$	$E_x=0,33$	$E_x=0,45$	$E_x=0,56$	$E_x=0,64$
1,69±0,40*	1,2±0,3*#	2,14±0,60	1,69±0,40*	1,2±0,3*#
$E_x=0,34$	$E_x=0,42$	$E_x=0,44$	$E_x=0,29$	$E_x=0,52$
1,86±0,30	1,4±0,4*#	2,48±0,40	1,98±0,50	1,61±0,20*#
$E_x=0,26$	$E_x=0,29$	$E_x=0,27$	$E_x=0,24$	$E_x=0,31$
18,9±5,2*	10,2±3,2*#	26,7±6,5	18,9±5,2	10,2±3,2*#
$E_x=0,34$	$E_x=0,38$	$E_x=0,33$	$E_x=0,41$	$E_x=0,38$
19,6±4,8*	11,3±2,8*#	28,8±6,1	24,3±4,8	16,5±4,2*#
$E_x=0,52$	$E_x=0,44$	$E_x=0,42$	$E_x=0,52$	$E_x=0,46$
181,20±11,31*	227,60±18,97*#	148,90±7,26*	181,20±11,31*	227,60±18,97*#
$E_x=0,32$	$E_x=0,41$	$E_x=0,46$	$E_x=0,32$	$E_x=0,41$
128,40±7,58*	159,20±9,82*	41,3±3,1	63,4±4,7*	71,3±5,4*
$E_x=0,29$	$E_x=0,43$	$E_x=0,37$	$E_x=0,46$	$E_x=0,39$
1,25±0,24	1,16±0,19	1,37±0,32	1,25±0,24	1,16±0,19*
$E_x=0,27$	$E_x=0,41$	$E_x=0,27$	$E_x=0,27$	$E_x=0,41$
1,21±0,14	1,11±0,16*	1,52±0,03	1,43±0,08	1,35±0,06*
$E_x=0,43$	$E_x=0,53$	$E_x=0,48$	$E_x=0,51$	$E_x=0,37$
1,78±0,36	2,23±0,14*	1,15±0,29	1,78±0,36	2,23±0,14*
$E_x=0,56$	$E_x=0,52$	$E_x=0,42$	$E_x=0,56$	$E_x=0,52$
1,34±0,16	1,20±0,11	1,18±0,06	1,32±0,08	1,67±0,11*
$E_x=0,62$	$E_x=0,62$	$E_x=0,49$	$E_x=0,56$	$E_x=0,35$
9,50±1,48*	6,7±1,1*#	11,20±1,28	9,50±1,48*	6,7±1,1*#
$E_x=0,48$	$E_x=0,44$	$E_x=0,51$	$E_x=0,48$	$E_x=0,44$
8,00±1,12*	7,80±1,21*	12,70±1,43	12,30±1,64	11,20±1,49*
$E_x=0,51$	$E_x=0,61$	$E_x=0,26$	$E_x=0,32$	$E_x=0,52$
218,9±15,4*#	247,10±13,87*#	91,10±2,16*	218,9±15,4*#	247,10±13,87*#
$E_x=0,52$	$E_x=0,48$	$E_x=0,45$	$E_x=0,52$	$E_x=0,48$
151,1±11,6*#	171,30±10,16*#	64,20±4,23	79,60±6,13*	134,8±11,5*#
$E_x=0,48$	$E_x=0,61$	$E_x=0,53$	$E_x=0,47$	$E_x=0,64$

Показатель	До или после проведения терапии	Здоровые дети, n=25	Дети группы
			II (лёгкая), n=20
CD ₁₉ , %	До	18,18±1,30	17,9±1,1 E _x =0,41
	После		18,20±1,14 E _x =0,56
CD ₃ , %	До	61,48±1,70	58,40±3,67 E _x =0,29
	После		60,50±4,21 E _x =0,32
CD ₄ , %	До	30,17±1,80	31,80±2,64 E _x =0,43
	После		30,30±1,92 E _x =0,48
CD ₈ , %	До	26,19±1,40	24,1±2,2 E _x =0,33
	После		22,10±1,82 E _x =0,63
CD ₄ /CD ₈ , усл. ед.	До	1,16±0,10	1,30±0,21 E _x =0,46
	После		1,40±0,18 E _x =0,63
CD ₉₅ , %	До	5,90±0,75	16,53±1,73 E _x =0,48
	После		19,72±1,58 E _x =0,54
ФНО-α, пг/мл	До	42,2±6,4	86,82±7,30 E _x =0,35
	После		69,76±5,80 E _x =0,62
ИЛ-4, пг/мл	До	54,5±15,4	79,5±16,3* E _x =0,29
	После		60,2±7,6 E _x =0,38
ИЛ-1β, пг/мл	До	42,3±8,7	72,4±6,7* E _x =0,52
	После		47,2±6,3 E _x =0,46
sFASL (sCD ₁₇₈), пг/мл	До	4,60±0,32	6,3±2,4 E _x =0,28
	После		4,90±0,34 E _x =0,42
Caspase-1/ICE, пг/мл	До	9,80±0,87	12,7±3,5 E _x =0,37
	После		10,2±2,6 E _x =0,47

Продолжение таблицы

сравнения со ступенью тяжести		Дети основной группы со ступенью тяжести		
III (средняя), n=20	IV (тяжёлая), n=20	II (лёгкая), n=20	III (средняя), n=20	IV (тяжёлая), n=20
16,70±1,18 E _x =0,29	15,60±1,12 E _x =0,54	17,9±1,1 E _x =0,41	16,70±1,18 E _x =0,29	15,50±1,12* E _x =0,54
17,90±1,12 E _x =0,61	16,60±1,18 E _x =0,52	20,60±1,12 E _x =0,43	18,60±2,13 E _x =0,44	17,90±2,14 E _x =0,42
55,90±3,12* E _x =0,18	53,20±2,67* E _x =0,22	58,40±3,67 E _x =0,29	55,90±3,12* E _x =0,18	53,20±2,67* E _x =0,22
57,90±3,73 E _x =0,29	55,90±2,64* E _x =0,38	61,80±4,21 E _x =0,53	60,20±3,85 E _x =0,46	59,90±4,26 E _x =0,62
33,80±3,31 E _x =0,38	35,60±3,16 E _x =0,40	31,80±2,64 E _x =0,43	33,80±3,31 E _x =0,38	35,60±3,16* E _x =0,40
32,70±2,61 E _x =0,42	31,90±2,43 E _x =0,56	31,20±2,84 E _x =0,61	32,40±3,25 E _x =0,56	33,60±2,89 E _x =0,63
21,6±2,1 E _x =0,44	18,90±1,11 E _x =0,53	24,1±2,2 E _x =0,33	21,6±2,1 E _x =0,44	18,90±1,11* E _x =0,53
18,90±1,18 E _x =0,49	15,10±1,16* E _x =0,37	26,2±2,1 E _x =0,54	25,20±1,18 E _x =0,46	23,80±1,36* E _x =0,52
1,60±0,24 E _x =0,48	1,90±0,26 E _x =0,32	1,30±0,21 E _x =0,46	1,60±0,24 E _x =0,48	1,90±0,26 E _x =0,32
1,7±0,21 E _x =0,55	2,00±0,28* E _x =0,58	1,20±0,19 E _x =0,37	1,30±0,14 E _x =0,42	1,40±0,16 E _x =0,53
27,41±2,26* [#] E _x =0,51	36,56±3,28* [#] E _x =0,64	16,53±1,73* E _x =0,48	27,41±2,26* E _x =0,51	36,56±3,28* [#] E _x =0,64
34,67±3,26* [#] E _x =0,62	53,17±3,13* [#] E _x =0,59	6,36±1,19 E _x =0,44	10,18±2,96* E _x =0,63	14,23±4,37* [#] E _x =0,55
182,7±8,6* [#] E _x =0,48	199,8±9,5* [#] E _x =0,54	86,82±7,30* E _x =0,35	182,7±8,6* [#] E _x =0,48	199,8±9,5* [#] E _x =0,54
159,5±7,5* [#] E _x =0,59	185,7±8,4* [#] E _x =0,64	42,65±3,81 E _x =0,22	84,37±4,22* E _x =0,35	102,64±8,84* [#] E _x =0,43
177,5±18,5* [#] E _x =0,37	188,5±24,3* [#] E _x =0,45	79,5±16,3* E _x =0,29	177,5±18,5* [#] E _x =0,37	188,5±24,3* [#] E _x =0,45
101,7±11,4* [#] E _x =0,42	162,4±13,5* [#] E _x =0,36	55,2±3,7 E _x =0,42	72,4±4,8* E _x =0,45	101,3±6,9* [#] E _x =0,32E
189,6±16,7* [#] E _x =0,48	201,3±19,5* [#] E _x =0,56	72,4±6,7* E _x =0,52	189,6±16,7* [#] E _x =0,48	201,3±19,5* [#] E _x =0,56
159,4±10,3* [#] E _x =0,54	168,2±14,7* [#] E _x =0,34	43,1±2,5 E _x =0,53	74,2±3,7* [#] E _x =0,56	96,7±5,3* [#] E _x =0,49
10,4±2,6* [#] E _x =0,37	19,8±3,5* [#] E _x =0,29	6,3±2,4 E _x =0,28	10,4±2,6* [#] E _x =0,37	19,8±3,5* [#] E _x =0,29
13,6±3,3* [#] E _x =0,45	24,7±4,3* [#] E _x =0,51	4,80±0,29 E _x =0,34	6,30±0,46 E _x =0,32	11,4±2,7* [#] E _x =0,45
18,2±4,2* [#] E _x =0,45	29,6±5,6* [#] E _x =0,49	12,7±3,5 E _x =0,37	18,2±4,2* [#] E _x =0,45	29,6±5,6* [#] E _x =0,49
19,3±3,7* [#] E _x =0,56	32,3±4,4* [#] E _x =0,62	10,10±0,69 E _x =0,48	11,80±0,74 E _x =0,52	14,6±2,6* E _x =0,59

Показатель	До или после проведения терапии	Здоровые дети, n=25	Дети группы
			II (лёгкая), n=20
Annexin V, нг/мл	До	6,50±0,46	8,4±2,3 E _x =0,39
	После		7,2±1,6 E _x =0,48

Примечания: 1. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x=0).

2. p<0,05; * достоверно по сравнению со здоровыми детьми; # достоверно по сравнению с лёгким течением БА.

тельно при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания.

Из этого можно заключить, что разработанная нами сочетанная схема терапии детей основной группы, больных БА, имеет по результатам иммунологических показателей существенные преимущества перед протоколом терапии, рекомендованным GINA. Следует отметить, что практическое применение индукторов интерферона как в монотерапии, так и в сочетанной терапии БА у детей имеет преимущества перед использованием препаратов интерферона. Синтез интерферонов при введении индукторов интерфероногенеза регулируется самим организмом, что предотвращает возможные при этом побочные реакции.

Таким образом, применение индуктора интерферона – циклоферона в сочетании с препаратами базисной терапии приводит к иммунокорректирующему действию на фагоциты: восстановлению синтеза ИФН-α и ИФН-γ; по гуморальному иммунитету: к повышению уровня IgA и тенденции к нормализации уровня IgM, IgG; по клеточному иммунитету: к нормализации показателей маркёров CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺ при лёгком и тенденции к нормализации показателей маркёров при среднетяжёлом и тяжёлом течении БА. Сочетанное применение циклоферона с препаратами базисной терапии показало также его ингибирующее влияние на про-

цесс апоптоза, как на маркёры его ранней стадии – sFASL (sCD178) и фермента эффекторного этапа апоптоза Caspase-1, так и поздних стадий – CD₉₅ и белка Annexin V, обеспечивая развитие длительной клинико-лабораторной ремиссии у данного контингента детей.

Выводы

1. Циклоферон оказывает выраженный модулирующий эффект на способность фагоцитами синтезировать ИФН-α и ИФН-γ с исходно низкой продукцией, отмечаемой у детей, больных БА.

2. Высокий уровень IgE – важного маркёра степени аллергической реактивности, объясняется изменениями способности фагоцитами синтезировать ИФН-γ, который является одним из мощных факторов, подавляющих продукцию IgE.

3. Оценка уровня сывороточных маркёров активности апоптоза может быть использована в качестве дополнительного диагностического и прогностического критерия тяжести течения БА у детей.

4. Применение в комплексной схеме терапии БА у детей индуктора интерферона – циклоферона способствует нормализации продукции ИФН-α и ИФН-γ, показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета и ингибированию процесса апоптоза у данного контингента детей.

Список литературы

1. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2003. – 325 с.
2. Зайцева О. В. Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей / О. В. Зайцева, А. В. Лаврентьев, Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2001. – № 1. – С. 13–19.
3. Балаболкин И. И. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин, И. Е. Смирнов, В. А. Булгакова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 1. – С. 26–35.
4. Намазова Л. С. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей / Л. С. Намазова, В. А. Ревякина, И. И. Балаболкин // Педиатрия. – 2000. – № 1. – С. 56–67.
5. Нестерова И. В. Иммуотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине / И. В. Нестерова, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2000. – № 3. – С. 18–28.

Окончание таблицы

сравнения со степенью тяжести		Дети основной группы со степенью тяжести		
III (средняя), n=20	IV (тяжёлая), n=20	II (лёгкая), n=20	III (средняя), n=20	IV (тяжёлая), n=20
17,3±3,2* [#]	22,8±3,6* [#]	8,4±2,3	17,3±3,2* [#]	22,8±3,6* [#]
E _x =0,44	E _x =0,47	E _x =0,39	E _x =0,44	E _x =0,47
24,5±3,8* [#]	31,3±4,2* [#]	6,90±0,48	12,7±2,4* [#]	15,2±3,5* [#]
E _x =0,56	E _x =0,52	E _x =0,33	E _x =0,37	E _x =0,43

6. *Бойчук С. В.* Механизмы апоптоза лимфоцитов периферической крови больных атопической бронхиальной астмой / С. В. Бойчук, И. Г. Мустафин, Р. С. Фассахов // Аллергология. – 2001. – № 1. – С. 3–9.

7. *Grayson Mitchell H.* New concept in the pathogenesis and treatment of allergic asthma / H. Grayson Mitchell, S. Vochner Bruce // Mount Sinai J. Med. – 1998. – Vol. 65. № 4. – P. 246–256.

8. *Блохин Д. Ю.* Программированная гибель клеток: путь от индукции до исполнения. Патогенез / Д. Ю. Блохин, С. В. Бойчук, И. Г. Мустафин // Аллергология. – 2003. – № 2. С. 25–33.

9. *Ярилин А. А.* Апоптоз, роль в патологии, значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / А. А. Ярилин, М. Ф. Никонова, А. А. Ярилина // Мед. иммунология. – 2000. – № 2. – С. 7–16.

10. *Кирдей Е. Г.* Вторичные или приобретенные иммунодефицитные состояния организма / Е. Г. Кирдей // Журн. инфекц. патол. – 1999. – № 1. – С. 3–8.

11. *Назаренко Г. И.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун // М.: Медицина, 2000. – 544 с.

12. *Кишкун А. А.* Иммунологические и серологические исследования в клинической практике: руководство / А. А. Кишкун. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 530 с.

13. *Haskova V.* Navy lpusut stanoveni eirkulujuseh serech / V. Haskova, J. Leslik, J. Metl // Cas. Lek. – 1977. – Vol. 116, № 14. – P. 436–437.

В.Г. Чернуский, М.М. Попов, Г.Д. Морозова, О.Л. Говаленкова

ІМУНОКОРИГУЮЧИЙ ЕФЕКТ ЦИКЛОФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Вивчений імунокоригуючий ефект індуктора інтерферону – циклоферону на активність фагоцитів, продукцію ними ІФН-α і ІФН-γ, гуморальну і клітинну ланки імунітету та на зміни маркерів ранньої та пізньої фази апоптозу ефektorних клітин у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Ключові слова: бронхіальна астма, індуктори інтерферону, цитокіни, вторинний імунодефіцитний стан, апоптоз ефektorних клітин.

V.G. Chernuskiy, N.N. Popov, A.D. Morozova, O.L. Govalenkova

IMMUNOCORRECTIVE EFFECT OF CYCLOFERON IN TREATMENT OF THE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

On a reliable factual material there has been studied the immunocorrective effect of interferon inducer (cycloferon) on the activity of phagocytes, the production of IFN-α and IFN-γ, humoral and cellular immunity, to changes of the markers of early and late phases of effector cells apoptosis in children with asthma.

Key words: bronchial asthma, interferon inducers, cytokines, secondary immunodeficiency, apoptosis effector cells.

Поступила 11.02.11

УДК 616.366/367-036.12-02:616.36-002.1-0.226-053.2

З.В. Єлоєва

Харківська медична академія післядипломної освіти

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЖОВЧІ ПРИ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ А У ДІТЕЙ

Проведено фізико-хімічне вивчення жовчі у дітей з циклічним і ациклічним варіантами вірусного гепатиту А з метою розробки діагностичних критеріїв біліарних порушень у наслідках захворювання. У 105 із 150 обстежених дітей вірусний гепатит А перебігав циклічно, у 45 – ациклічно, з переважанням холестазу. Показана патогенетична роль холестазу у формуванні холецистохолангітів і холелітіазу в наслідках вірусного гепатиту А у дітей. Виявлення в жовчі факторів холестазу, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, протизапальної та літолітичної терапії.

Ключові слова: наслідки вірусного гепатиту А, холестаз, літогенез.

Біліарна патологія у 60–70 % випадків бере початок у дитячому віці [1–3]. У той самий час у всьому світі відзначається висока захворюваність вірусним гепатитом А (ВГА), у наслідках якого у 20 % дітей мають місце різні порушення жовчоутворення і жовчовиділення.

Найбільш вірогідним способом виявлення групи ризику щодо розвитку постхолестатичних порушень біліарної системи серед хворих на ВГА є аналіз перебігу захворювання: при гострому, циклічному перебігу спостерігається одужання без ускладнень, при затяжному або ациклічному – розвиток або поглиблення біліарних порушень [4, 5].

Зростання частоти запальних і літогенних змін біліарної зони, особливо при ВГА у дітей, свідчить про те, що питання етіології, патогенезу та ранньої діагностики, принципи терапії і профілактика цих станів потребують більш глибокого вивчення.

Метою даної роботи була розробка діагностичних критеріїв біліарних порушень при ВГА у дітей.

Матеріал і методи. Фізико-хімічне дослідження жовчі проводилось у 150 дітей 5–14 років з різними варіантами перебігу ВГА: 105 – з циклічним і 45 – з ациклічним перебігом. Контрольну групу склали 17 здорових дітей.

Для дослідження біофізичних властивостей жовчі використано мікроскопію в поляризованому світлі з метою визначення фа-

зового складу жовчі і механізму кристалізації ліпідів за методом Кононенка-Запецького (1986) та коагуляційну пробу за методом Маки et Suzuki в модифікації Мансурової та Шоджонова (1990) як текст на літогенність. При біохімічному дослідженні жовчі визначали такі компоненти: загальний холестерин (за Енгельгардтом-Смирною), сумарні жовчні кислоти (за Рейнхольдом-Вільсоном), фосфоліпіди (за Фіске-Субароу) та загальний білірубін (за Йендрашеком-Грофом). У роботі використано ряд літогенних індексів (Метцгера, Томаса-Хофмана-Мансурова, Кері, Рубенса, Ісаксона), індекс насичення холестерином Свелла, холатохолестериновий коефіцієнт Ендрюса та показник фазового складу жовчі.

Статистичну обробку даних проведено з використанням (методів Фішера-Стьюдента, Вілкоксона-Манна-Уїтні, критеріїв інверсії і Уайта).

Результати та їх обговорення. Кількісні показники жовчі наведено в табл. 1. Із табл. 1 видно, що загальний холестерин (зХС) у дітей з ациклічним перебігом ВГА вище, ніж у дітей контрольної групи, а у дітей з циклічним перебігом хвороби практично не відрізняється від норми ($p > 0,05$). Це пояснюється тим, що нерозчинний у воді зХС кумулюється в жовчних протоках як при циклічному перебігу захворювання, коли холестаз є одним із синдромів ураження печінки, так і більшою мірою при ациклічному перебігу, коли холестаз є провід-

© З.В. Єлоєва, 2011

Таблиця 1. Кількісні показники жовчі у дітей з різними варіантами перебігу вірусного гепатиту А ($M \pm t$)

Показник	Групи дітей			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	контроль (n=17)	ВГА, ациклічний перебіг (n=45)	ВГА, циклічний перебіг (n=105)			
зХС	0,62±0,04	3,31±0,26	1,06±0,07	<0,001	>0,05	<0,001
сЖК	6,36±0,25	10,49±1,30	6,94±0,54	<0,001	>0,05	<0,01
ФЛ	2,65±0,24	1,99±0,63	2,45±0,36	<0,05	>0,05	<0,05
ЗБ	330,1±5,9	277,8±28,3	248,8±9,7	<0,01	<0,01	<0,05
ЗМК	10,00±0,49	21,78±1,76	11,40±0,85	<0,001	>0,05	<0,001

ним синдромом. Жовч «зберігає» достатню кількість холестерину, тоді як концентрація інших компонентів жовчної міцели зменшується [6, 7]. Зниження рівня сумарної жовчної кислоти (сЖК) при ациклічному перебігу можна пояснити збільшенням резорбції стінкою жовчного міхура у відношенні розчинних у воді компонентів жовчі при холестази у сполученні зі зниженням синтезу жовчних кислот у гепатоцитах; при циклічному перебігу на перший план виходить порушення синтетичної функції печінки. Рівень фосфоліпідів (ФЛ_{в,с}) при циклічному перебігу хвороби нижче від контрольних значень, що є відображенням порушення синтетичної функції; при ациклічному перебігу ця тенденція зберігається, але абсолютні значення ФЛ_{в,с} ще нижчі, що пояснюється наявністю незначної резорбції ФЛ запаленою стінкою жовчних протоків, тому що ФЛ є частково розчинним у воді сполученням. Щодо загального білірубіну (ЗБ), то його величина вірогідно менша за контрольні значення при обох варіантах перебігу. Значення загальної малярної концентрації (ЗМК) вище від контрольних тіль-

ки при ациклічному, зі значним холестазом, перебігу ВГА, коли має місце збільшення концентрації біохімічних компонентів жовчі.

Обчислені літогенні індекси жовчі наведені в табл. 2. Як бачимо, при ациклічному перебігу захворювання усі показники, крім індексу насичення холестирином (ІНХ), підвищені, з високим ступенем вірогідності, що свідчить про відсутність колоїдної стабільності і значне підвищення літогенних властивостей жовчі. Останнє поглиблюється порушенням здатності гепатоцитів до формування макромолекулярного комплексу – жовчної міцели, що має місце при дифузних захворюваннях печінки взагалі та ВГА зокрема. Відсутність міцелярної стабільності у свою чергу призводить до випадання нерозчинного у воді холестерину і його кристалізації з наступним літогенезом у жовчних протоках. При циклічному перебігу літогенні індекси свідчать про незначне зниження колоїдної стабільності і помірне збільшення міцел.

Якісні показники жовчі наведені в табл. 3.

Таблиця 2. Літогенні індекси жовчі у дітей з різними варіантами перебігу вірусного гепатиту А ($M \pm t$)

Показник	Групи дітей			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	контроль (n=17)	ВГА, ациклічний перебіг (n=45)	ВГА, циклічний перебіг (n=105)			
ХХК	10,56±0,65	3,89±0,49	9,72±0,48	<0,001	>0,05	<0,001
ІНХ	2,62±0,19	4,10±0,30	2,57±0,10	<0,05	>0,05	<0,001
ЛІ ^М	0,71±0,07	1,60±0,10	0,76±0,03	<0,001	>0,05	<0,001
ЛІ ^{Т-Х-М}	0,84±0,05	2,04±0,45	0,82±0,04	<0,05	>0,1	<0,01
ЛІ ^І	0,07±0,01	0,24±0,03	0,08±0,00	<0,001	>0,1	<0,001
ЛІ ^Р	0,26±0,02	0,64±0,11	0,22±0,01	<0,001	>0,05	<0,001
ЛІ ^К	2,26±0,26	2,07±0,16	0,93±0,04	<0,001	<0,05	<0,001

Примітка. ХХК – холатохолестериновий коефіцієнт, ЛІ^М – літогенний індекс за Метцгером, ЛІ^{Т-Х-М} – за Томасом–Хофманом–Мансуровим, ЛІ^І – за Ісаксоном, ЛІ^Р – за Рубенсом, ЛІ^К – за Кері.

Таблиця 3. Якісні показники жовчі у дітей з різними варіантами перебігу вірусного гепатиту А ($M \pm m$)

Показник	Групи дітей			P_{1-3}
	контроль (n=17)	ВГА, ациклічний перебіг (n=45)	ВГА, циклічний перебіг (n=105)	
ФСЖ	0,24±0,11	1,95±0,13	0,31±0,07	>0,05
МКЛ	0,59±0,12	3,66±0,23	0,35±0,07	>0,05
РК	0	2,55±0,10	0,35±0,07	<0,001

Примітка. p_{1-2} і $p_{2-3} < 0,001$.

Фазовий склад жовчі (ФСЖ) при зтяжному перебігу ВГА свідчить про неповну гетерогенність з переважанням кристалічних форм. Механізм кристалізації ліпідів (МКЛ) – аномальний, переважно дисклінаційний, з позитивним феноменом Шатохіна–Шаболіна, фібрилярними кристалами ефірів холестерину (показник запального процесу) та твердими кристалами моногідрату холестерину.

Що стосується реакції коагуляції (РК), то при ациклічному перебігу ВГА відзначалась позитивна проба – рясний щільний осад жовто-зеленого кольору, стійкий (так званий «холестериновий опад»). Коричневий «білірубіновий» опад не зустрічався, що узгоджувалося з біохімічними показниками, зокрема зі зниженням рівня загального білірубину. При циклічному перебігу хвороби фазовий склад жовчі відрізнявся повною гетерогенністю з великою кількістю рідкокристалічних форм. Механізм кристалізації ліпідів переважно дендритний, близький до нормального, з рідкими кристалами у всіх полях зору й поодинокими на препарат ромбовидними кристалами моногідрату холестерину.

Реакція коагуляції мала сумнівні результати: при струшуванні жовч лише втрачала прозорість.

Список літератури

1. Гунякова В. К. Вирусный гепатит у детей: клинико-эпидемиологические и социальные аспекты / В. К. Гунякова // Рос. педиатр. журн. – 2005. – № 3. – С. 21–25.
2. Сучасний стан проблеми вірусних гепатитів в Україні / А. Л. Гураль, В. Р. Шагінян, Т. А. Сергеева [та ін.] // Сімейна медицина. – 2006. – № 1. – С. 14–16.
3. Майер К. Л. Гепатит и последствия гепатита. – М. : Гэотар-Медицина, 2004. – 720 с.
4. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем. – 2-е изд. : пер. с нем. – М. : Мир, 2004. – 469 с.
5. Крамарев С. О. Вирусные гепатиты у детей // Клін. імунол., алергол, інфектол. – 2005. – № 1. – С. 17–20.
6. Учайкин В. Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, Т. В. Чередищенко. – М. : Новая Волна, 2003. – 432 с.
7. Мансурова Ф. Х. Опыт дифференциальной диагностики холестатических поражений печени / Ф. Х. Мансурова, С. О. Олимова, Н. С. Тухтаева // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 10, № 5. – С. 83.

Таким чином, ациклічні варіанти перебігу вірусного гепатиту А у дітей прогностично небезпечні для розвитку в їх наслідках холецистохолангітів і холелітазу. Виявлення в жовчі факторів холестазу, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, протизапальної та літолітичної терапії.

Висновки

Фізико-хімічне дослідження жовчі дозволяє діагностувати біліарні порушення при вірусному гепатиті А у дітей в залежності від характеру перебігу гострої фази захворювання.

Холестаз може бути тригерним агентом холестеринного літогенезу; фактори ініціації пігментного літогенезу при вірусному гепатиті А у дітей відсутні.

Застій жовчі є ініціюючим агентом запалення жовчних шляхів.

Ациклічні варіанти перебігу вірусного гепатиту А у дітей прогностично небезпечні для розвитку в їх наслідках холецистохолангітів і холелітазу.

Виявлення в жовчі факторів холестазу, запалення та літогенезу є показанням для проведення антихолестатичної, проти-запальної та літолітичної терапії.

З. В. Елоева

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖЁЛЧИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ А У ДЕТЕЙ

Проведено физико-химическое изучение жёлчи у детей с циклическими и ациклическими вариантами вирусного гепатита А с целью разработки диагностических критериев билиарных нарушений в исходе заболевания. У 105 из 150 обследованных детей вирусный гепатит А протекал циклично, у 45 – ациклично, с превалированием холестаза. Показана патогенетическая роль холестаза в формировании холецистохолангитов и холелитиаза в исходе вирусного гепатита А у детей. Обнаружение в жёлчи факторов холестаза, воспаления и литогенеза является показанием для проведения антихолестатической, противовоспалительной и литолитической терапии.

Ключевые слова: исходы вирусного гепатита А, холестаз, литогенез.

Z.V. Yeloyeva

PROGNOSTIC ROLE OF BILE REOLOGICAL PROPERTIES IN CHILDREN WHO SUFFER FROM VIRAL HEPATITE A

Phisico-chemical bile study of children who suffer from viral hepate A with cyclic and acyclic course have been carried out as well as the diagnostic criteria of biliary disorders in the termination of disease has been worked out. The results of investigation carried out the pathogenetic role of cholestasis in the formation of cholecystocholangitis and cholelithiasis in the termination of viral hepate A in children. The cholestasis, lithogenesis and inflammation factors, revealed in bile, based the necessity of prescription of anticholestatic, contrinflammatory and litholytic therapy.

Key words: viral hepate A outcomes, cholestasis, lithogenesis.

Поступила 18.11.10

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:578.828.6

**А.В. Бондаренко, С.І. Похил*, О.В. Бондаренко*,
В.М. Козько, Д.В. Кацапов**

Харківський національний медичний університет

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

ДОСЛІДЖЕННЯ КУЛЬТУРАЛЬНИХ І АНТАГОНІСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ *BARTONELLA SPP.*

Наведено результати власних досліджень культуральних і антагоністичних властивостей *Bartonella spp.* Встановлено їх високу вибагливість до поживних середовищ і умов культивування. Ефективними для виділення і вирощування штамів *Bartonella spp.* є різні варіанти оптимізованого шоколадного агару, які виготовляли на основі середовищ LBA, EA, ВНІА та дефібринованої крові кролика або барана. У тестах відстроченого антагонізму не було виявлено жодного випадку антагоністичної взаємодії *Bartonella spp.* з іншими видами бактерій.

Ключові слова: *Bartonella*, культуральні властивості, антагоністичні властивості.

Незважаючи на те, що клініка типової форми хвороби від котячої подряпини вперше була описана у 1931 р., збудник був ідентифікований у 1990 р. і лише у 1993 р. після вивчення будови рибосомальної РНК отримав назву *Bartonella henselae*. Дотепер бартонели вважаються маловивченою групою мікроорганізмів. Сьогодні ці бактерії об'єднані в родину *Bartonellaceae*, яка містить один рід *Bartonella* та 24 види й підвиди. Кількість видів бартонел і в подальшому буде швидко зростати, бо існує велика кількість різновидів тварин, птахів, земноводних та інших істот, які можуть бути господарями для паразитуючих бартонел [1–3]. Тому є очевидною актуальність вивчення культуральних властивостей *Bartonella spp.* для бактеріологічної діагностики бартонельозів.

Антагоністична активність бактерій в асоціаціях є однією із форм боротьби за існування – результат взаємодій між мікроорганізмами, що визначає їх виживання. Активний штам виконує роль продуцента антимікробних речовин, а асоціативні бактерії визначають можливість і силу прояву антагонізму [4]. Виявлення антагоністич-

них властивостей *Bartonella spp.* може стати важливим ідентифікаційним критерієм.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були дев'ять штамів бактерій роду *Bartonella*. В якості типового використовували штам *Bartonella henselae* CCUG 30454BT, отриманий із Culture Collection, University of Goeteborg, Department of Clinical Bacteriology. Вісім інших референтних штамів *Bartonella spp.* (ЛНМІЗ 06U051, 06U052, 06U053, 06U054, 06U055, 06U056, 06U061, 06U062) були виділені в 2005–2006 рр. в лабораторії нових і маловивчених інфекційних захворювань ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» від хворих на бартонельозну інфекцію, які проходили лікування в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова.

Тестовані такі поживні середовища: 2% -вий м'ясопептонні агар і бульйон, середовище для визначення антибіотикочутливості, 2% -вий агар із мозково-серцевим екстрактом, Лурія-Бертані агар і бульйон, буферний вугільно-дріжджовий агар, середовище для виділення і культивування бруцел – еритрит-агар, бордетел-козеїно-вугільний агар, стафілококів – молочно-жовт-

© А.В. Бондаренко, С.І. Похил, О.В. Бондаренко та ін., 2011

ково-сольовий агар, гемокультур і стрептококів, мікроорганізмів роду *Candida* – агар Сабуро, ентеробактерій – агар Ендо, сальмонел – вісмут-сульфіт-агар, шигел – агар Плоскірева, нейсерій та корінебактерій – сироватковий агар, культивування молочнокислих бактерій – молочно-рослинне середовище – 4,5% -вий кров'яний агар, шоколадний агар, виготовлений за традиційною рецептурою, та оптимізовані варіанти шоколадного агару, які виготовляли на основі середовищ Лурія-Бертані агар і бульйон, еритрит-агар, 2% -вий агар із мозково-серцевим екстрактом та дефібрированої крові кролика або барана [5].

Усі поживні середовища виготовляли за загальноприйнятими рецептурами, як викладено в інструкціях підприємств-виробників середовищ і нормативно-методичних документах. Якість поживних середовищ оцінювали у відповідності із загальними бактеріологічними вимогами [6–8]. Окрім оптимальних показників рН, Eh, ізотонічності, вологості, достатньої буферності та стерильності, які забезпечувалися чітким дотриманням визначеної технології приготування, поживні середовища тестували на ростові якості: наявність і кількість колонієутворюючих одиниць (КУО); швидкість росту бартонел – час культивування, необхідний для формування макроколоній, видимих неозброєним оком; характеристику фенотипів макроколоній бартонел; збереження типових мікробіологічних властивостей у штамів бартонел, вирощених на поживних середовищах: морфологічних, тинкторіальних, біохімічних, серотипічних. Стандартизовані у стерильному 0,15 М фосфатно-сольовому буфері (рН=7,0) до 0,023 за показником одиниць оптичної щільності при $\lambda=590$ нм суспензії штамів бартонел дозовано (по 10^{-1} – 10^{-4} мл) висівали на поверхню поживних середовищ. Культивування посівів бартонел здійснювали при температурі $(35,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ в атмосфері з 5% -вим CO_2 впродовж 10–40 діб із щодобовим переглядом зон росту мікроорганізмів (для створення необхідних умов використовували ексикатор) [9, 10].

Антагоністичні властивості штамів *Bartonella spp.* по відношенню до культур інших видів бактерій, які найчастіше спричиняють гнійно-запальні ускладнення ран (у тому числі після укусів, подряпин шкіри, нанесених тваринами), – *Staphylococcus aureus subsp. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneu-*

moniae subsp. pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, *Actinomyces israelii*, *Pasteurella multocida* (штами отримано із музею живих культур ІМІ ім. І.І. Мечникова) вивчали за допомогою методу відстроченого антагонізму [11], а також прискореним тестом з нанесенням поверхневого шару агару, інкульованого індикаторною культурою. Прискорений тест з нанесенням поверхневого шару агару передбачає попереднє вирощування на поживному середовищі в чашках Петрі макроколоній мікроорганізмів, які тестуються для виявлення їх здатності конкурентно пригнічувати ріст інших видів бактерій. В подальшому готується другий верхній шар напівтвердого поживного середовища (містить 0,7% -вий (вага/об'єм) поживний агар) з індикаторним штамом, за характеристиками росту якого виявляли ознаки антагоністичного пригнічення. Для цього в розплавлене і охолоджене до 46 – 48°C напівтверде поживне середовище (розлите в стерильні пробірки по 3–4 мл) вносили 0,1 мл однодобової бульйонної культури або корпускулярної суспензії в стерильній дистильованій воді індикаторного штаму в концентрації 0,045–0,050 од. опт. щільн. при $\lambda=590$ нм, що складало приблизно 10^8 – 10^9 КУО/мл та 0,01 % (вага/об'єм) окисновідновного (RH_2) індикатора, 2,3,5-трифенілтетразолію хлористого ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}$) – ТТХ. Чашки із нанесеною індикаторною культурою інкубували при $(35,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ (в атмосфері з 5% -вим CO_2 , коли індикаторними штамми були *Bartonella-like* мікроорганізми) від 5 до 72 год для формування чітких ознак їх пригнічення або активного росту. За цих умов зони поживного середовища із наявністю бактеріального росту набувають яскраво-червоного забарвлення, а зони пригнічення індикаторного штаму зберігають вихідний колір. Незабарвлена окислена форма ТТХ під дією продуктів життєдіяльності мікроорганізмів переходить у відновлену форму – 2,3,5-трифенілформазан. Прискорений тест з нанесенням поверхневого шару агару дозволяє суттєво прискорити результати досліджень антагоністичних властивостей штамів мікроорганізмів [12].

Для виготовлення поживних середовищ і вирощування *Bartonella spp.* і мікроорганізмів інших таксономічних груп використовували типове для бактеріологічних лабораторій обладнання, прилади і лабораторний посуд: стерилізатор ВК-75, сушильно-

стерилізаційну шафу ШСС-80П, центрифугу ОПН-ЗУХЛ42, прилад для рахування колоній бактерій «ПСБ», мікроскоп С-11 серії «Біолам», рН-метр-мілівольтметр рН-410, колориметр фотоелектричний концентраційний КФК-2МП-УХЛ, аквадистилятор ДЕ-42 модель 818, ваги технічні ВЛТ-1000, термостат електричний сухоповітряний ТС-80М-2, холодильник побутовий «Снайге» та ін.

Результати та їх обговорення. Бартонелли характеризуються високою вибагливістю до поживних середовищ і потребують особливих умов для культивування. Типовий штам *B. henselae* CCUG 30454BT і виділені штами *Bartonella spp.* не росли (не формували впродовж 40 діб вирощування при оптимальних умовах макроколоній, видимих неозброєним оком) на переважній більшості поживних середовищ, які найбільш широко застосовуються в практиці бактеріологічних лабораторій установ охорони здоров'я України. На кров'яному агарі типовий штам *B. henselae* давав слабкий ріст з утворенням дрібних макроколоній. Останні стають ледь видимими неозброєним оком лише на 8-му–10-ту добу вирощування, а впродовж 14 діб інкубування досягають розмірів 0,5–0,8 мм в діаметрі, мають атипові фенотипічні характеристики: практично правильну округлу форму, трохи випуклий профіль, ледь шорстку або гладку поверхню, чіткий рівний або нерівний край (SR-форма), напівпрозорий сіруватий колір. Навпаки, жоден з клінічних штамів *Bartonella spp.* при цих умовах культивування не утворював видимих неозброєним оком макроколоній на кров'яному агарі. Всі досліджені нами штами бартонел давали задовільний ріст (формували видимі неозброєним оком макроколонії на 12-ту–16-ту добу інкубування) на традиційному шоколадному агарі.

Для вирощування культур *Bartonella spp.* більш ефективним виявився оптимізований шоколадний агар, який характеризується задовільною технологічністю при виготовленні, добре стандартизується за наступними показниками: активністю іонів водню (показник рН становив $7,0 \pm 0,1$; окисно-відновлювальним (редокс) потенціалом (показник Eh змінювався від -120 мВ до -30 мВ); вологістю (α_w – показник активності води в середовищі становив $0,97 \pm 0,01$, його оптимальне значення вдається утримувати впродовж тривалої інкубації посівів в умовах вологості камери при використанні

ексикатора) і осмотичним тиском (π – розрахований показник осмотичного тиску середовища складав 2875 кПа/моль).

Зразки оптимізованого шоколадного агару, виготовлені на основі Лурія-Бертані агару і бульйону, еритрит-агару і 2%-вого агару із мозково-серцевим екстрактом, забезпечили ріст усіх дев'яти штамів *Bartonella spp.*, взятих в експеримент, при цьому в стандартних умовах культивування видимі неозброєним оком макроколонії формуються на 7-му або 9-ту добу, а масова частка макроколоній з типовою морфологією складає близько 85 %.

При вирощуванні типового штаму *B. henselae* на оптимізованому шоколадному агарі видимі неозброєним оком макроколонії формуються впродовж семи діб, а за 10 або 12 діб досягають розмірів 0,8–1,4 мм в діаметрі, мають наближену до правильної округлу форму, випуклу шорстку блискучу поверхню (напівсферу) з чітким рівним краєм (S-форма), напівпрозорий сіруватий колір. Клінічні штами *Bartonella spp.* при вирощуванні на оптимізованій шоколадній агарі характеризувались значною політипністю морфології колоній. Останні відрізнялись від макроколоній типового штаму *B. henselae* CCUG 30454BT більш виразною шорсткістю (SR-форма) з чітким, нерівним краєм і горбкуватою поверхнею, яка схожа на голівку «кольорової капусти».

За результатами експериментів, у тестах відстроченого антагонізму не було виявлено жодного випадку антагоністичної взаємодії між штамами культур *S.aureus subsp. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae subsp. pneumoniae*, *E. coli*, *S. pyogenes*, *P. multocida*, *C. albicans*, *A. israelii* та культурами *Bartonella spp.* Штами бартонел формують типові макроколонії при їх вирощуванні на оптимізованій шоколадній агарі і за умови безпосередньої близькості до макроколоній інших мікроорганізмів указаних таксономічних груп.

Висновки

1. Дослідження культуральних властивостей штамів бартонел засвідчили, що ці мікроорганізми характеризуються високою вибагливістю до поживних середовищ і умов культивування. Вони не ростуть на більшості поживних середовищ, які широко застосовуються в практиці бактеріологічних лабораторій установ охорони здоров'я України.

2. Доведено, що у порівнянні із традиційним шоколадним агаром більш ефектив-

ними для виділення і вирощування штамів *Bartonella spp.* є різні варіанти оптимізованого шоколадного агару, на яких при вирощуванні впродовж 5–10 діб ці мікроорганізми формують типові (SR-форма) і атипові (S-форма) макроколонії розміром 0,8–1,4 мм в діаметрі.

3. Встановлено, що клінічні штами бартонел при вирощуванні на оптимізованому шоколадному агарі характеризуються знач-

ною політипністю морфології колоній і відрізняються від макроколоній типового штаму *B. henselae* CCUG 30454BT більш виразною шорсткістю, чітким, нерівним краєм і горбкуватою поверхнею, яка схожа на голівку «кольорової капусти».

4. При вивченні антагоністичних властивостей *Bartonella spp.* в тестах відстроченого антагонізму не було виявлено жодного випадку антагоністичної взаємодії.

Список літератури

1. Isolation of *Bartonella (Rochalimaea) henselae*: effects of methods of blood collection and handling / S. A. Brenner, J. A. Rooney, P. Manzewitsch, R. L. Regnery // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – № 35. – Р. 544–547.
2. *Jacomo V.* Natural history of bartonella infections (an exception to Koch's postulate) / V. Jacomo, P. J. Kelly, D. Raoult // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2002. – № 9. – Р. 8–18.
3. *La Scola B.* Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998) / B. La Scola, D. Raoult // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – Р. 1899–1905.
4. Ассоциативный симбиоз / О. В. Бухарин, Е. С. Лобакова, Н. В. Немцева, С. В. Черкасов. – Екатеринбург: УрО РАН, 2007. – 264 с.
5. Бактеріологічний метод діагностики бартонельозної інфекції / А. В. Бондаренко, С. І. Похил, О. В. Бондаренко [та ін.] // *Лаб. діагностика.* – 2007. – № 2 (40). – С. 51–56.
6. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях. – М., 1985. – 126 с.
7. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. О. М. Биргера. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медгиз, 1982. – 464 с.
8. Український центр державного санітарно-епідеміологічного нагляду. Інформ. лист № 05.4.1/1670 від 15.11.2000 р. «Бактеріологічний контроль поживних середовищ». – К., 2000. – 13 с.
9. Strategy to detect and identify *Bartonella* species in routine clinical laboratory yields *Bartonella henselae* from human immunodeficiency virus-positive patient and unique *Bartonella* strain from his cat / J. E. Clarridge, T. C. Raich, D. Pirwani [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 33, № 8. – Р. 2107–2113.
10. Cat scratch disease. Isolation and culture of the bacterial agent / C. K. English, D. J. Wear, A. M. Margileth [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 259. – Р. 1347–1352.
11. *Кудлай Д. Г.* Бактериоциногенія / Д. Г. Кудлай, В. Г. Лихоед. – Л., 1966. – 203 с.
12. *Похил С. И.* Экспрессный метод бактериоцитирования микроорганизмов / С. И. Похил, Л. А. Кособуцкий // *Лаб. дело.* – 1991. – № 7. – С. 54–56.

А.В. Бондаренко, С.И. Похил, Е.В. Бондаренко, В.Н. Козько, Д.В. Кацапов

ИССЛЕДОВАНИЕ КУЛЬТУРАЛЬНЫХ И АНТАГОНИСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ *BARTONELLA SPP.*

Представлены результаты собственных исследований культуральных и антагонистических свойств *Bartonella spp.* Установлена их высокая прихотливость к питательным средам и условиям культивирования. Эффективными для выделения и выращивания штаммов *Bartonella spp.* являются различные варианты оптимизированного шоколадного агара, изготавливаемые на основе сред LBA, EA, BHIA и дефибрированной крови кролика или барана. В тестах отсроченного антагонизма не было выявлено ни одного случая антагонистического взаимодействия *Bartonella spp.* с другими видами бактерий.

Ключевые слова: *Bartonella*, культуральные свойства, антагонистические свойства.

A.V. Bondarenko, S.I. Pokhil, O.V. Bondarenko, V.M. Kozko, D.V. Katsapov

STUDY OF *BARTONELLA SPP.* CULTURAL AND ANTAGONISTIC PROPERTIES

The results of own researches on *Bartonella spp.* cultural and antagonistic properties are presented. Their high fastidiousness to selective mediums and conditions of cultivation is set. Effective for the selection and growing of cultures of *Bartonella spp.* there are different variants of optimized chocolate agar, produced on the basis of LBA, EA, BHIA mediums and defibrinated blood of rabbit or ram. At the study of *Bartonella spp.* antagonistic properties, not a single case of antagonistic cooperation was exposed on the results of experiments on the tests of deferred antagonism.

Key words: *Bartonella*, cultural properties, antagonistic properties.

Поступила 28.03.11

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.831-07:616.8-009.836

И.Н. Никишкова

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», г. Харьков

РАССТРОЙСТВА ЦИКЛА СОН–БОДРСТВОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Характер паттернов цикла сон–бодрствование у пациентов с энцефалопатиями различного генеза отражает патофизиологические состояния и/или процессы, которые имеют значительный патогенетический потенциал развития. Показано, что при ведении пациентов, страдающих энцефалопатиями различного генеза, оценка качества и эффективности ночного сна путём определения графика ночного сна и уровня дневного бодрствования с помощью дневников сна и Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index) может позволить конкретизировать причины, провоцирующие расстройство сна, и назначить эффективную адресную терапию.

Ключевые слова: *цикл сон–бодрствование, график ночного сна, энцефалопатии.*

Расстройства цикла сон–бодрствование у пациентов с энцефалопатиями различного генеза слабо изучены и крайне редко диагностируются по сравнению с другими расстройствами сна, хотя циркадные паттерны, в том числе и паттерны цикла сон–бодрствование, и их нестабильность отражают патофизиологические состояния и/или процессы, которые имеют значительный патогенетический потенциал развития [1]. При ведении инсомний, обусловленных нарушением циркадности сна и бодрствования, у пациентов с неврологическими расстройствами для точной дифференцировки нарушений сна особенно важны методы, позволяющие индивидуализировать каждый конкретный случай и выявить характерные для него черты и особенности.

Целью данной работы стало определение степени выраженности расстройств цикла сон–бодрствование и выявление возможных причин этих расстройств по параметрам ночного сна и дневного бодрствования.

Материал и методы. У 24 пациентов с энцефалопатиями различного генеза, проходивших лечение в условиях стационара, изучали состояние цикла сон–бодрствование. Качество ночного сна и дневного бодр-

ствования определяли по величине Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI) [2, 3]. График и количественные характеристики ночного сна анализировали по данным дневников сна пациентов – валидного и рекомендованного метода оценки расстройств сна у пациентов с нарушением цикла сон–бодрствование по типу синдрома запаздывающей фазы сна [4].

Результаты. У большинства обследованных пациентов показатель индекса качества сна (PSQI) варьировал от 13 до 17 баллов, что свидетельствовало о наличии серьёзных нарушений сна, делавших ночной сон неэффективным. На фоне регулярного приёма всеми больными снотворных препаратов у них устойчиво фиксировались расстройства сна, присущие синдрому запаздывающей фазы сна: проблемы с засыпанием, подъёмом и ночными пробуждениями. Однако, несмотря на общий для всех пациентов тип расстройства сна, у обследуемых были выявлены значимые различия по особенностям ритмики цикла сон–бодрствование и степени выраженности нарушений сна, в соответствии с которыми больных разделили на три группы.

© *И.Н. Никишкова, 2011*

Согласно данным анализа дневников сна, для пациентов 1-й группы (50 %) было регулярно присуще время засыпания в 21.30–22.00, время пробуждения – от 5.00 до 7.00, продолжительность сна – от 8,5 до 10 часов. Пробуждений в течение ночи либо не было вообще, либо оно было однократным, а латентный период сна отсутствовал или был минимальным (1–10 мин). Хотя проблемы со сном у пациентов данной группы были связаны лишь с периодическим ранним пробуждением, тем не менее дневная сонливость приводила к снижению их дневной активности в диапазоне от «незначительного» до «серьезного». Опираясь на данные литературы, при анализе графика сна пациентов 1-й группы можно предположить, что одним из ведущих факторов риска развития расстройства ритма сон–бодрствование по типу синдрома запаздывающей фазы сна в данном случае является недостаток воздействия света из-за чрезмерной длительности сна и/или длительного пребывания в постели после пробуждения.

Согласно данным дневников сна, у пациентов 2-й группы (33 %) засыпание наступало на один час позже, чем у пациентов 1-й группы (22.30–23.00). Хотя утреннее пробуждение у пациентов 2-й группы происходило приблизительно в то же время, что и у больных 1-й группы (5.30–7.00), длительность пребывания в постели первых была меньше на 1,5–2,0 часа (6.30–7.00 часов), а суммарная длительность сна за ночь меньше на 2,5–3,0 часа (5.30–6.00 часов), поскольку для них было характерно регулярное пробуждение в среднем два–три раза (в некоторых случаях до четырёх) за ночь, а длительность засыпания составляла 20–30 мин (до 50 мин). У всех больных данной группы также отмечались значительные проблемы с поддержанием должного уровня бодрствования, приводившие к очень низкой дневной активности. В целом у пациентов, выделенных во 2-ю группу, все расстройства цикла сон–бодрствование, характерные для синдрома запаздывающей фазы сна (проблемы с засыпанием и пробуждением, длительный латентный период сна, ночные пробуждения, дневная сонливость), были ярко выражены. Неэффективность сна и проблемы бодрствования у пациентов 2-й группы связаны со снижением способности к компенсации дефицитов сна в связи с сокращением его общей продолжительности. Подобный дефицит сна возникает из-за наложения на расстройство засыпания, обусловленное

аномальной реакцией на световые фазы (гиперчувствительность к вечернему свету) [5], проблем раннего утреннего пробуждения [6] и прерывистости сна (из-за частых ночных пробуждений), связанных с повышением чувствительности к сигналам пробуждения, генерируемым циркадными пейсмейкерами [7].

График сна пациентов 3-й группы (17 %) отличался нерегулярностью и нестабильностью всех показателей. Засыпание происходило в диапазоне 3,5 часов (21.30–01.00), а пробуждение наступало либо в 3.30, либо в 5.30. Как следствие описанного графика сна, его продолжительность у пациентов варьировала от ночи к ночи: в 42 % случаев они спали в среднем около 5,5 часов, а в 58 % – 7,5 часов. Для пациентов этой группы характерны вариации и в частоте ночных пробуждений: от 1–5 раз в течение ночи до полного отсутствия, которое могло повторяться несколько ночей либо случайным образом чередоваться с ночами с различным числом пробуждений. Латентный период засыпания пациентов 3-й группы также отличала нестабильная длительность и нерегулярность: с вечера и в течение одной ночи после пробуждений засыпание могло наступать без латентного периода, либо он занимал от 5 до 30 мин. В целом картину ночного сна больных 3-й группы отличала иррегулярность проявления проблем, связанных с циклом сон–бодрствование, и/или сочетания их как в течение одной, так и нескольких ночей подряд. В то же время снижение дневной активности у данных пациентов наблюдалось «иногда», «в ряде случаев», что свидетельствовало об удовлетворительном уровне бодрствования. То, что у пациентов 3-й группы, несмотря на выраженность всех расстройств сна, присущих синдрому запаздывающей фазы, уровень бодрствования был выше, чем у пациентов 2-й группы, возможно, обусловлено графиком проявления этих расстройств. В то время как у больных 2-й группы проблемы, связанные с циклом сон–бодрствование, были постоянными, у больных 3-й группы иррегулярность их проявления и/или сочетания могла создать условия частичной компенсации дефицита сна (при раннем утреннем пробуждении и позднем засыпании – отсутствие латентного периода сна либо отсутствие ночных пробуждений; при раннем подъеме утром и частых ночных пробуждениях – раннее засыпание и т. п.). Нестабильность изменений цикла сон–бодрствования

ние, наблюдаемых у пациентов 3-й группы, может быть обусловлена ослаблением циркадной регуляции сна-бодрствования, связанной как с изменениями чувствительности к сигналам циркадных пейсмейкеров, так и с изменением состояния самих пейсмейкеров [8].

Обсуждение результатов. Анализ состояния ночного сна пациентов с энцефалопатиями различного генеза выявил три типа графика ночного сна при расстройстве цикла сон-бодрствование по типу синдрома запаздывающей фазы:

- периодическое раннее утреннее пробуждение и регулярное раннее засыпание с коротким или отсутствующим латентным периодом сна, без ночных пробуждений;
- регулярное раннее пробуждение при регулярном позднем засыпании с длительным латентным периодом сна и частыми ночными пробуждениями;
- регулярное раннее пробуждение при иррегулярном режиме засыпания с нестабильным латентным периодом сна и количеством ночных пробуждений.

Степень выраженности проблем бодрствования (дневная сонливость, активная деятельность) была связана со степенью выраженности расстройств ночного сна лишь у трети пациентов с энцефалопатиями (2-я группа). В остальных случаях уровень дневной сонливости и соответственно способность к активной деятельности в случае обследованных пациентов определяется как типом нарушений ночного сна (длительность (1-я группа), прерывистость, латентный период), их количеством и сочетанием, так и регулярностью (3-я группа). Следует

отметить, что в последнем случае для небольшой группы лиц (3-я группа – 17%), у которых нарушения цикла сон-бодрствование в определённой степени компенсируются иррегулярным режимом их проявления, манипуляция циркадно-временной системой, возможно, скорее, чем гомеостазом сна, может стать потенциальной стратегией для стабилизации сна и уровня бодрствования в дневное время [9–12].

Таким образом, при ведении пациентов, страдающих энцефалопатиями различного генеза, оценка качества и эффективности ночного сна путём определения графика ночного сна и уровня дневного бодрствования с помощью дневников сна и PSQI позволит конкретизировать причины, провоцирующие расстройство сна, и назначить эффективную адресную терапию.

Выводы

1. У пациентов с энцефалопатиями различного генеза, страдающих расстройством цикла сон-бодрствование по типу синдрома запаздывающей фазы сна, было выявлено три типа графика ночного сна.

2. Иррегулярный ритм проявления расстройств цикла сон-бодрствование при синдроме запаздывающей фазы сна у части пациентов с энцефалопатиями различного генеза может частично компенсировать нарушения сна.

3. У пациентов с энцефалопатиями различного генеза для выявления выраженности расстройств цикла сон-бодрствование и конкретизации их причин в целях назначения адресной терапии важным является определение графика сна с помощью дневников сна.

Список литературы

1. Duke B. J. Pathogenic effects of central nervous system hyperarousal / B. J. Duke // *Med. Hypotheses*. – 2008. – V. 71. – № 2. – P. 212–217.
2. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk [et al.] // *Psychiatry Research*. – 1989. – V. 28. – № 2 – P. 193–213.
3. Validation of a 3-factor scoring model for the Pittsburgh Sleep Quality Index in older adults / J. C. Cole, S. J. Motivala, D. J. Buysse [et al.] // *Sleep*. – 2006. – V. 29. – № 1. – P. 112–116.
4. Is self-reported morbidity related to the circadian clock? / J. Taillard, P. Philip, J. F. Chastang [et al.] // *J. Biol. Rhythms*. – 2001. – № 16. – P. 183–190.
5. Aoki H. Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome / H. Aoki, Y. Ozeki, N. Yamada // *Chronobiol. Int.* – 2001. – № 18. – P. 263–271.
6. Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome / M. Uchiyama, M. Okawa, K. Shibui [et al.] // *Sleep*. – 2000. – № 23. – P. 553–558.
7. Dijk D. J. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep / D. J. Dijk, J. F. Duffy, C. A. Czeisler // *Chronobiol. Int.* – 2000. – 17. – № 3. – P. 285–311.
8. Is homeostatic sleep regulation under low sleep pressure modified by age? / M. Munch, V. Knoblauch, K. Blatter [et al.] // *Sleep*. – 2007. – V. 30. – № 6. – P. 781–792.

9. Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions / Y. Dauvilliers // *Sleep Med.* – 2007. – V. 8. – Suppl. 4. – P. 27–34.
10. Touitou Y. Promoting adjustment of the sleep-wake cycle by chronobiotics / Y. Touitou, A. Bogdan // *Physiol Behav.* – 2007. – V. 90. – Suppl. 2–3. – P. 294–300.
11. Lemmer B. The sleep-wake cycle and sleeping pills / B. Lemmer // *Physiol. Behav.* – 2007. – V. 90. – Suppl. 2–3. – P. 285–293.
12. Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep / C. Cajochen, M. Munch, V. Knoblauch [et al.] // *J. Chronobiol. Int.* – 2006. V. 23. Suppl. 1–2. – P. 461–474.

I.M. Нікішкова

РОЗЛАДИ ЦИКЛУ СОН–НЕСПАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ РІЗНОГО ҐЕНЕЗУ

Характер патернів циклу сон–неспанья у пацієнтів з енцефалопатіями різного ґенезу відображає патофізіологічні стани та/або процеси, які мають значний патогенетичний потенціал розвитку. Показано, що при веденні пацієнтів, що страждають на енцефалопатії різного ґенезу, оцінка якості та ефективності нічного сну шляхом визначення графіку нічного сну й рівня денного неспанья за допомогою щоденників сну і Піттсбуржського індексу якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index) може дозволити конкретизувати причини, які провокують розлад сну, та призначити ефективну адресну терапію.

Ключові слова: цикл сон–неспанья, графік нічного сну, енцефалопатії.

I.N. Nikishkova

DISORDERS OF THE SLEEP–WAKE CYCLE IN PATIENTS WITH ENCEPHALOPATHIES OF DIFFERENT GENESIS

Characteristic features of patterns of the sleep–wake cycle in patients with encephalopathies of different genesis reflect pathophysiological conditions and/or processes having a significant potential to develop. It was showed, that in management of patients with encephalopathies of different genesis an assessment of night sleep quality and efficacy by means of determination of the night sleep chart and the daily wake level with sleep diaries and the Pittsburgh Sleep Quality Index might enable to concretize reasons promoting sleep disorder and to prescribe an effective addressed therapy.

Key words: sleep–wake cycle, night sleep chart, encephalopathies.

Поступила 17.02.11

УДК 616.89-053.81-08-039.76

В.І. Коростій

Харківський національний медичний університет

СИСТЕМА ЛІКУВАННЯ І ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ ІЗ ПСИХОСОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Розглянуто основні принципи диференційованої терапії неспсихотичних психічних розладів при психосоматичних захворюваннях у молодих осіб в структурі комплексної системи лікування і психотерапевтичної реабілітації пацієнтів з психосоматичною патологією. Показана ефективність використання розробленої системи лікування та реабілітації у хворих молодого віку з виразковою хворобою, бронхіальною астмою, артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: *неспсихотичні психічні розлади, психосоматичні розлади, психотерапія, реабілітація.*

Психосоматичні розлади – це розлади функцій органів і систем, які виникають внаслідок дії психотравмуючих факторів. Такі розлади є важкими для виявлення. Особи, які знаходяться в стані легкої депресії чи тривоги, рідко зі своєї ініціативи звертаються по медичну допомогу, суб'єктивно розцінюючи свій стан як чисто особисту психологічну проблему, що не вимагає лікарського втручання. Частка невиявлених випадків психічних розладів неспсихотичного рівня при психосоматичних розладах залишається поки невідомою. Вважається, що приблизно у 30 % дорослого населення через різні життєві обставини виникають нетривалі депресивні та тривожні епізоди неспсихотичного рівня, з яких діагностуються не більш 5 % випадків [1–6].

У сучасній психіатрії для лікування, реабілітації та профілактики неспсихотичних психічних розладів при психосоматичних захворюваннях використовують комплексні та мультидисциплінарні підходи [7–11].

Метою дослідження була розробка принципів диференційованої терапії неспсихотичних психічних розладів при психосоматичних захворюваннях у молодих осіб на основі комплексного вивчення їх клініко-психопатологічних і біоритмологічних особливостей та виявлення можливої патогенетичної ролі в розвитку і перебігу таких захворювань, як виразкова хвороба, бронхіальна астма, гіпертонічна хвороба.

Матеріал і методи. За період 2004–2009 рр. було обстежено 956 молодих осіб з психосо-

матичними захворюваннями (528 – з бронхіальною астмою, 299 – з виразковою хворобою, 129 – з артеріальною гіпертензією). За результатами первинного скринінгу всі обстежені в кожній нозологічній групі були розподілені на дві клінічні групи: хворі з неспсихотичними психічними розладами та без психічних розладів.

В ході дослідження були використані наступні методи:

- клініко-анамнестичний (спеціально розроблений «Анамнестичний опитувальник хворого з психосоматичним розладом»);
- клініко-психопатологічний з використанням спеціально розробленої «Карті оцінки психічного стану хворого з психосоматичним розладом», шкал для стандартизованої оцінки виразності депресії Гамільтона і тривоги Гамільтона, лікарняної шкали тривоги і депресії (для первинного скринінгу), шкали самооцінки тривоги і депресії Цунга; шкали Дерогатіса (SCL-90-R);
- психодіагностичний – MMPI, колірний тест Люшера, Торонтська шкала алекситимії; тест агресивності Басса–Дарки; тест антиципаційної спроможності (прогностичної компетентності) В.Д. Менделевича; методика оцінки типів відношення до хвороби; тест Плутчика–Келлермана–Конте (методика оцінки переважаючих механізмів психологічного захисту).
- електрофізіологічний – кардіоінтервалографія, електроенцефалографія з топографічним картуванням, реоенцефалографія;

© В.І. Коростій, 2011

- біоритмологічний – добовий моніторинг варіабельності серцевого ритму;
- катанестичний – катанестичне спостереження протягом не менш одного року.

Результати та їх обговорення. Вивчений взаємозв'язок біоритмологічних, соціально-психологічних і клініко-психопатологічних факторів, що визначають формування психічних порушень при основних психосоматичних захворюваннях у хворих молодого віку. При цьому вегетативні або функціонально-неврологічні феномени не відокремлювали від психічних порушень, тому що вони утворювали єдину патогенетичну сутність хвороби.

З використанням біопсихосоціального підходу розробили реабілітаційні програми з опорою на заходи, спрямовані на формування і зміцнення саногенних механізмів.

Адекватна модель терапії непсихотичних психічних розладів при психосоматичній патології побудована на підставі принципів комплексності, індивідуальності, наступності і стадійності в діагностиці і лікуванні пацієнтів.

Принцип комплексності допускає вплив лікування на різні патогенетичні ланки розладу з використанням психофармакологічних, психотерапевтичних і фізіотерапевтичних методів на кожному із етапів проведеної терапії, участь у лікувально-діагностичному процесі команди фахівців, що включає психіатра, психолога, терапевта, лікаря ЛФК.

Принцип індивідуальності заснований на знанні особистісних особливостей пацієнтів, структури їхньої емоційної сфери й інтелекту, специфіки стосунків з оточуючими, самооцінки і реакції на психогенії, а також таких факторів, як стать, вік, соціальний статус, рівень соціальної активності тощо, обліку супутніх і передиспонуєчих психогенних, соматогенних і екзогенно-органічних факторів, стадії захворювання, формування комплаєнса, конструктивних взаємин у системі лікар-хворий, диференційованого впливу на психопатологічну симптоматику і супутні нейродинамічні зрушення.

Принцип наступності передбачає послідовність проведення лікувальних (психотерапевтичних і психофармакотерапевтичних) заходів; перехід від психофармакологічних, фізіотерапевтичних впливів до психотерапевтичних і психопрофілактичних заходів, створення організаційної основи для проведення лікувальних, реабілітаційних і профілактичних заходів.

Принцип стадійності включає проведення комплексних діагностичних і реабілітаційних заходів з оцінкою типологічної структури особистості і ступеня нейродинамічних зрушень; ведення пацієнтів відповідно до режимів спостереження: «кризового», «базисного», «регресивного»; облік клінічної динаміки і нейродинаміки; зм'якшення або усунення передиспонуєчих і реалізуючих мікросоціальних факторів, що ведуть до зриву адаптації.

Основою терапевтичної тактики при психосоматичних розладах було використання комплексного біологічного і соціореабілітаційного впливу, у якому провідне місце займала психотерапія. Патогенетичне розуміння сутності психосоматичних розладів дало можливість проведення превентивних, реадaptaційних і ресоціалізаційних заходів, спрямованих на зміцнення, посилення слабких ланок патогенезу, корекцію і попередження патологічних зривів адаптації. Усі лікувальні заходи проводилися з урахуванням особистісної структури і варіанта клінічної динаміки.

Виділяли наступні етапи терапії: кризовий, базисний, відбудовний [8–11].

Кризовий етап рекомендований при гострих стадіях захворювання, що вимагають всебічної оцінки актуального стану пацієнта, його психосоматичного, соціально-психічного статусу, а також запобігання аутодеструктивного поведіння. «Кризовий» етап включав лікувальні заходи, що носять охоронний характер і спрямовані на купірування гострої психопатологічної і соматичної симптоматики. З моменту надходження в клініку починалася інтенсивна інтегративна психотерапія, метою якої було формування комплаєнса, конструктивних взаємин у системі лікар-хворий. Створювалася атмосфера довіри, живої участі у долі пацієнта. У найкоротший термін приходилося вибирати стратегію і тактику ведення хворого, проводити аналіз внутрішніх і зовнішніх впливів, намічати шляхи адекватної терапії; прогностично оцінювати його стан. Основною вимогою даного режиму було постійне, безперервне спостереження в межах спеціалізованого стаціонара (найкраще – в умовах відділення прикордонних станів). Кризовий етап продовжувався 7–14 днів.

Базисний етап рекомендований при стабілізації психічного стану, при якому можливі його тимчасові погіршення, що зв'язані із впливом зовнішнього середовища. Лікувальні заходи носять активуючий ха-

ракти. Психофармакотерапія сполучалася з фізіотерапевтичними процедурами, підключалися масаж, лікувальна фізкультура. Проводилася як індивідуальна, так і сімейна психотерапія.

Базисний етап передбачав більш ретельний розгляд «внутрішньої картини хвороби», яка на даний час набуває характер відносно стабілізації (внаслідок перебудови міжособистісних відносин, зміни соціального статусу). Основна лікувальна робота здійснювалася саме на цьому етапі і полягала в подоланні конституціонально-біологічної основи хвороби і психічної кризи, яка мала місце. Даний режим оцінювався як лікувально-активуючий і проходив у спеціалізованому стаціонарі (відділення прикордонних станів). Цей етап продовжувався 14–21 день.

Відбудовний етап призначався для осіб, у яких спостерігалася регресія хворобливих розладів, перехід до компенсованого або нехворобливого стану, що припускав більш активну допомогу самого хворого. Цей етап передбачав подолання торпідності патологічного процесу і включав в основному індивідуально-орієнтовну психотерапію, а також загальнозміцнювальні заходи. Виконувався в напівстаціонарних умовах (нічний або денний стаціонар) і дозволяв успішно долати затримки, торпідність патологічного процесу. В ході реабілітації позиція пацієнта змінювалася від пасивно-акцептивної до активної, партнерської. Використовувалися широкий спектр особистісно-орієнтовних психологічних методик, курсова рефлексотерапія. Застосування даних режимів підтримки і реабілітації дозволяло підсилити увагу до проблеми «важких» хворих, що мігрують по соматичних установах. Відбудовний етап продовжувався від 14 днів до 2–3 місяців.

Відповідно до цієї моделі використовували наступні лікувально-реабілітаційні заходи: психотерапевтичний комплекс, психопрофілактичний, фармакологічний і психофармакологічний, а також фізіотерапевтичний у сполученні з лікувально-фізкультурним комплексом (ЛФК).

Центральною ланкою терапевтичного впливу на непсихотичні психічні розлади при психосоматичних захворюваннях були психотерапевтичні впливи. Беручи до уваги різноманітність і виразність клінічної симптоматики, ми визнали необхідним використання підходів інтенсивної психотерапії. Важливо підкреслити доцільність інтегра-

тивного характеру психотерапії у пацієнтів з психічними розладами. Основним принципом психотерапевтичного лікування була його направленість на особистість хворого, а не на його орган або систему.

Психотерапія була спрямована на усунення недоліку інформації про соматичний і психічний стан пацієнта, нейтралізацію ятрогенних впливів, що мали місце на попередніх етапах лікування (до звертання до психіатра), виправлення когнітивних помилок, вироблення нових поведінкових патернів, на інтеграцію афектів і підвищення толерантності до фрустрації, корекцію сімейних взаємин.

Психотерапевтичний комплекс включав різні модифікації аутогенного тренування, що дозволяло знизити рівень тривожності пацієнтів, навчити їх самостійно стабілізувати вегетативні показники. Цьому передували ознайомлення людини з відчуттями, що виникають у тілі, навчання їхній вербалізації (подолання алекситимічності), раціональна, когнітивна психотерапія (робота з ресурсами для підвищення рівня адаптації і самоактуалізації пацієнта в соціумі, сімейній і виробничій сферах, аналіз і корекція копінг-стратегій), елементи біхевіоральної терапії (навчання аналізу типових, стресових ситуацій, складанню планів діяльності з використанням правил складання афірмацій і напрацювання навичок поведінки в них, навчання методикам відреагування на агресивні спонукання, емоції), окремі елементи нейролінгвістичного програмування (фіксація соматичних станів, утилізація трансів). Також використовувалися групова і сімейна психотерапія. Групова психотерапія давала пацієнтам можливість позбутися відчуття унікальності власних проблем, що було важливим кроком на шляху подолання соціальної ізоляції. Групова згуртованість дозволяла їм відчувати підтримку інших людей, сприяла розвитку «базових» навичок спілкування. Сімейна психотерапія оптимізувала взаємини в родині пацієнта, усуваючи один з найважливіших патогенетичних факторів виникнення і розвитку психосоматичної патології, знімала пов'язані з цим напругу, тривогу, занепокоєння, що дозволяло запобігти повторним загостренням. Прийняття й емоційна підтримка пацієнта, індивідуалізованість емоційних реакцій, їх вільні і щирі прояви були основою для встановлення більш глибоких неформальних міжособистісних контактів.

Виділено також етапи, або комплекси, інтенсивної інтегративної психотерапії, що співвідносяться з режимами спостереження і лікування: кризовий, або гострий, базисний, або стаціонарний, відбудовний.

Психопрофілактичний етап передбачав аналіз факторів пато- і саногенезу дезадаптаційного стану, формування у хворого адекватного відношення до стану свого здоров'я та адаптивного режиму життєдіяльності; участь у лікувально-діагностичному процесі і спостереженні команди фахівців, що включає психіатра, психотерапевта, психолога, терапевта (гастроентеролога), лікаря ЛФК.

Цей етап починався майже перед випискою при значному поліпшенні стану, обговорювалися питання сімейної корекції, соціальної адаптації, формувалася система переключення емоцій і акцентування уваги на мінімальних симптомах прояву декомпенсації, можливості медикаментозної і психологічної корекції, на власній відповідальності пацієнта за захворювання, на необхідності регулярного медикаментозного лікування.

Фармакологічний і психофармакологічний комплекси включали застосування базисної соматичної терапії, призначення психотропних препаратів (антидепресантів, вегетостабілізаторів, транквілізаторів, малих доз атипичних антипсихотиків або «малих» нейролептиків, ноотропів).

Фізіотерапевтичний комплекс використовувався в лікуванні всіх пацієнтів з урахуванням індивідуальної чутливості. ЛФК сприяв оптимізації м'язового тону, розслабленню мускулатури, зняттю м'язових затисків, відновленню постави, зниженню тривоги, трансформації агресивних і дисфоричних проявів, стабілізації тону вегетативної нервової системи. ЛФК сприяла активізації пацієнтів, розвиткові комунікативних навичок особистості, переключенню психічної напруги на м'язову активність, давала нормотимічний ефект, що зменшувало фіксацію пацієнтів на своєму стані і патологічних тілесних сенсаціях. Масаж сегментарний або всього тіла чинив седативну, загальнозміцнювальну, антидепресивну дію, сприяв нормалізації обміну речовин, стабілізації вегетативних проявів, поліпшував трофічні процеси.

Результати клініко-катамнестичного спостереження свідчать про високу ефективність розроблених лікувально-реабілітаційних програм стосовно непсихотичних

психічних розладів у молодих осіб з психосоматичними розладами. Для оцінки ефективності застосовувалася адаптована «шкала ефективності лікування хворих межовими станами», розроблена В.Я. Семке (1979, 1999): А – повне видужання (з відновленням усіх показників соціально-трудового статусу до вихідного преморбідного рівня); В – практичне видужання (з вирівнюванням основних клінічних і нейрофізіологічних показників, але з необхідністю проведення епізодичних соціально-терапевтичних заходів); С – неповне видужання (з наявністю окремих клінічних проявів і нерівко виражених нейрофізіологічних зрушень, але з можливістю виконання колишніх соціальних функцій); D – незначне видужання (з елементами послаблення невротичної і психопатологічної симптоматики, деяким вирівнюванням нейрофізіологічних показників, частковим відновленням соціально-трудової адаптації); Е – відсутність видужання (з можливою тенденцією до зростання усіх основних параметрів).

Значущість і ефективність запропонованих програм реабілітації підтверджуються даними катамнестичного обстеження: середній термін катамнезу – $(2,0 \pm 0,5)$ років. Інтегративний показник ефективності терапії психосоматичних розладів розраховували, оцінюючи частоту й інтенсивність загострень, ступінь редукції поведінки «уникання» і афективних розладів (таблиця).

Ефективність терапії в нозологічних групах хворих

Група пацієнтів	Ефективність лікування по шкалах, %		
	А	В	С
Артеріальна гіпертензія	83,6	12,9	3,5
Виразкова хвороба	74,2	20,1	5,7
Бронхіальна астма	64,3	27,2	8,5

Як видно із даних таблиці, повне і практичне видужання спостерігалось в групі хворих з артеріальною гіпертензією в 96,5 % випадків, з виразковою хворобою – в 94,3 %, з бронхіальною астмою – в 91,5 %. Ремісій типів D і E в наших спостереженнях не відзначено.

Висновки

1. Побудова адекватної системи терапії непсихотичних нервово-психічних розладів

при психосоматичній патології можлива на підставі принципів наступності, комплексності, індивідуальності і стадійності в діагностиці і лікуванні пацієнтів.

2. Відповідно до біопсихосоціальної моделі виділено наступні комплекси лікувально-реабілітаційних заходів: психотерапевтичний, психопрофілактичний, фармакологічний і психофармакологічний, а також фізіотерапевтичний у сполученні з лікувально-фізкультурним комплексом.

3. Центральною ланкою терапевтичного впливу на непсихотичні психічні розлади при психосоматичних захворюваннях були психотерапевтичні впливи. Психотерапія була спрямована на усунення недоліку інформації про соматичний і психічний

стан пацієнта, нейтралізацію ятрогенних впливів, що мали місце на попередніх етапах лікування (до звертання до психіатра), виправлення когнітивних помилок, вироблення нових поведінкових патернів, інтеграцію афектів і підвищення толерантності до фрустрації, корекцію сімейних взаємин.

4. Клініко-катамнестичні спостереження свідчать про високу ефективність розроблених лікувально-реабілітаційних програм. Повне і практичне видужання спостерігалось в групі хворих з артеріальною гіпертензією в 98,5 % випадків, у групі хворих з виразковою хворобою в 94,3 %, у групі хворих із бронхіальною астмою в 91,5 % випадках. Ремісій типів D і E в наших спостереженнях відзначено не було.

Список літератури

1. Дроздова И. В. Личностные особенности больных артериальной гипертензией и неврастенией / И. В. Дроздова // Междунар. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 10–14.
2. Инадворская Н. В. Изучение адаптационных поведенческих и когнитивных механизмов к тревоге, формирующейся при психических расстройствах различного уровня : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.18 «Психиатрия» / Н. В. Инадворская. – Бишкек, 2006. – 25 с.
3. Каменецкий Д. А. Неврология и психотерапия: учеб. пособие / Д. А. Каменецкий. – Днепропетровск, 2008. – 301 с.
4. Кожина Г. М. Невротичні розлади у підлітків, які знаходяться в умовах пенітенціарної системи (клініка, механізми формування, корекція, профілактика) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.01.16 «Психіатрія» / Г. М. Кожина. – Харків, 2006. – 32 с.
5. Марута Н. А. Расстройства сна при неврастении (диагностика и терапия) / Н. А. Марута, Е. Е. Семикина // Укр. вестник психоневрологии. – 2007. – Т. 15, вып. 2 (51).
6. Михайлов Б. В. Роль и место психотерапии в формировании качества жизни больных с невротическими и психотическими расстройствами / Б. В. Михайлов, В. В. Чугунов, И. Н. Сарвир // Журн. психиатрии и мед. психологии. – 2004. – № 4 (14). – С. 35–38.
7. Кошелев В. В. Система медицинской реабилитации пациентов при состояниях психической дезадаптации с преобладанием астенических нарушений на основе комплексного этапного применения восстановительных технологий : автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук : спец. 14.00.51 «Восстановительная медицина, курортология и физиотерапия» / В. В. Кошелев. – М., 2009. – 192 с.
8. Насыбулина Н. М. Психологические аспекты заболевания / Н. М. Насыбулина // Consilium Provisorum. – 2006. – Т. 4, № 5. <http://www.concilium-medicum.com/provisorum/article/9426/>
9. Негашева М. А. Взаимосвязи соматических, дерматоглифических и психологических признаков в структуре общей конституции человека с позиций системного подхода / М. А. Негашева // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 1. – С. 73–77.
10. Смулевич А. Б. Новый подход к терапии неврастении и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности Ладастена) / А. Б. Смулевич, А. В. Андрищенко, Д. А. Бескова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – № 1. – С. 35.
11. Karavaeva T. A. The change in the psychotherapeutic and rehabilitation strategies in the treatment of neurotic disorders in the time of socio-economic changes. Part I. Influence of the socio-economic factors on the Clinical Picture of the Neurotic Disorders Patients V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. – St. Petersburg, 2010. – № 1.

В.И. Коростий

СИСТЕМА ЛЕЧЕНИЯ И ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Рассмотрены основные принципы дифференцированной терапии непсихотических психических расстройств при психосоматических заболеваниях у молодых людей в структуре комплексной системы лечения и психотерапевтической реабилитации пациентов с психосоматической патологией. Показана эффективность использования разработанной системы лечения

и реабилитации у больных молодого возраста с язвенной болезнью, бронхиальной астмой, артериальной гипертензией.

Ключевые слова: *непсихотические психические расстройства, психосоматические расстройства, психотерапия, реабилитация.*

V.I. Korostiy

SYSTEM OF TREATMENT AND PSYCHOTHERAPEUTIC REHABILITATION OF YOUNG PATIENTS WITH PSYCHOSOMATIC DISEASES

The work is devoted to the principles of psychotherapy nonpsychotic psychic disorders at young patients with psychosomatic diseases in complex system of psychotherapeutic rehabilitation of patients with psychosomatic diseases. The results indicate effectiveness of this system of psychotherapeutic rehabilitation for patients with ulcer, asthma and hypertension.

Key words: *nonpsychotic psychic disorders, psychosomatic diseases, psychotherapy, rehabilitation.*

Поступила 10.11.10

НЕЙРОХІРУРГІЯ

УДК 616.721.1:577.73

*В.И. Жуков, А.Е. Марченко, В.В. Погорелов**Харьковский национальный медицинский университет***СОПРЯЖЁННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТЕОХОНДРОЗА И РОЛЬ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКАХ ПРИ РАЗВИТИИ ВЕРТЕБРОГЕННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА, КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Описаны структурно-молекулярные и метаболические механизмы дегенеративно-дистрофических процессов в межпозвонковых дисках, их роль в развитии вертеброгенного болевого синдрома и методы его консервативной терапии. Особое место занимает обоснование и впервые клиническое применение альфа-липоевой кислоты в лечении вертеброгенного болевого синдрома и радикулопатии.

Ключевые слова: остеохондроз, вертеброгенный болевой синдром, радикулопатия, альфа-липоевая кислота.

В настоящее время костно-мышечная патология является одной из ведущих медицинских проблем. По данным экспертов ВОЗ, масштабы экономического ущерба от дискомфорта и боли в поясничной области достигают в Европе 43 млрд евро, 500 млн трудовых дней. В Украине в лечебно-профилактические учреждения с такими жалобами ежегодно обращаются 900 – 950 тыс. пациентов. Остеохондроз – частая причина инвалидизации населения в современном обществе. Прирост первично установленной инвалидности составляет 15–17%. Истоки вертеброгенного болевого синдрома берут начало с детства. В настоящее время сформировалось мнение, что остеохондроз – это мультидисциплинарная проблема, затрагивающая неврологические, ортопедические и нейрохирургические аспекты [1, 2]. Несмотря на то, что диагностические возможности изучения патологических процессов в межпозвонковых дисках в настоящее время значительно расширились, механизмы формирования остеохондроза, и особенно структурно-молекулярные и метаболические, ещё недостаточно изучены.

Структурно-молекулярные механизмы дегенерации межпозвонковых дисков

Фиброзное кольцо межпозвонковых дисков – это соединительнотканное образо-

вание, которое ограничивает студенистое ядро, состоящее из беспорядочно расположенных коллагеновых и радиально расположенных эластических волокон, погружённых в высокогидратированный агрегансодержащий гель, поддерживающий осмотическое давление в нём. По внешней части фиброзного кольца клетки расположены параллельно коллагеновым волокнам, во внутренней его части они овальные, хондроцитоподобные [3–5]. Некоторые клетки как в студенистом ядре, так и в фиброзном кольце имеют удлинённую форму. Они выполняют сенсорную, коммуникативную роль в межпозвонковых дисках. Некоторое количество нервных волокон находится во внешних ламелях фиброзного кольца, часть из которых представляет собой окончания проприорецепторов [6, 7].

В процессе развития к 20 годам происходит практически полная облитерация сосудов межпозвонковых дисков, в связи с чем питание его осуществляется в основном за счёт диффузии через гиалиновые пластинки. Скорость обмена веществ в межпозвонковых дисках достаточно высокая – контрастное вещество, введённое в нормальный диск, исчезает из него через 20 мин. С формированием кальциноза концевой пластин-

© В.И. Жуков, А.Е. Марченко, В.В. Погорелов, 2011

ки диффузия питательных веществ замедляется, что приводит к снижению синтеза протеогликанов, уменьшению гидратации и в конечном счёте к снижению высоты диска. В ткани межпозвонковых дисков усиливается коричневая пигментация, как признак структурных изменений и метаболических нарушений. Межпозвонковый диск становится более хрупким. Изменения в фиброзном кольце межпозвонковых дисков проявляются дезорганизацией регулярного чередования ламелей коллагена и эластина, замещением гелеподобной структуры фиброзно-хрящевой тканью. Снижение высоты межпозвонковых дисков обусловлено также неферментным гликолизированием коллагена, которое протекает тем более активно, чем меньше диффузия питательных веществ и концентрация кислорода. Этот процесс, как и утрата молекул агрегана, способствует уменьшению высоты диска и образованию трещин в фиброзном кольце. Процесс старения межпозвонковых дисков медленный, постепенный, но в определённых условиях может значительно ускориться, что приводит к их деформации, изменению высоты и, как следствие, выпячиванию диска в просвет позвоночного канала и компрессии нервных структур [7–9].

Деформация и разрушение структуры межпозвонковых дисков приводит к возникновению каскада воспалительных реакций. Ткани диска синтезируют сигнальные молекулы, участвующие в провоспалительных реакциях. Среди них это сигнальные молекулы интерлейкинов: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли- α , гранулоцитарный/макрофагальный колониестимулирующий фактор и др. Установлена связь между уровнем цитокинов, ИЛ-6 и ИЛ-8 и выраженностью болевого синдрома. Кроме воспалительных сигнальных молекул, в межпозвонковых дисках синтезируются медиаторы воспаления: лейкотриен В₄, тромбоксан В₂, простагландин Е₂ и др. Известно, что хондроцитоподобные клетки студенистого ядра являются источником провоспалительных медиаторов в дегенерирующем диске [10].

В норме межпозвонковый диск лишён иннервации. Нервные волокна обнаруживаются только в верхних слоях фиброзного кольца и замыкательных пластинках над студенистым ядром [11, 12]. При дегенерации межпозвонкового диска происходит вращение сосудов и нервов в фиброзное кольцо и студенистое ядро. Отмечается

экспрессия на врастающих нервных волокнах Trk A- и B-рецепторов фактора роста нервов (ФРН), что свидетельствует о чувствительности этих нервных окончаний к ФРН [13]. В дегенерирующем межпозвонковом диске ФРН синтезируется хондроцитоподобными клетками фиброзного кольца и клетками студенистого ядра. Установлена корреляция между степенью выраженности дегенеративных процессов и экспрессией ФРН. Поскольку новые нервные фибриллы обнаруживают только в дисках при болевом синдроме, можно утверждать, что их образование является характерным признаком дегенерирующего диска. Имеющиеся данные относительно присутствия факторов роста в дегенерирующем диске при болевом синдроме подтверждают, что эффективное воздействие может быть достигнуто, если для блокирования болевого синдрома ингибировать действие ФРН [14, 15].

Патофизиологические механизмы болевого синдрома

Боль является интегративным раздражителем, мобилизирующим различные функциональные системы организма для защиты от повреждающих факторов. Боль проявляется вегетосоматическими реакциями и характеризуется определёнными психоэмоциональными ответами. Существует несколько концепций происхождения боли, одна из которых сводится к тому, что в организме существует специализированная афферентная болевая сеть в виде нервных окончаний-рецепторов и проводящих путей. При достижении суммарной интенсивности неспецифического раздражителя возникают и поступают в головной мозг специфические сигналы, запускающие центральные ноцицептивные (воспринимающие боль) механизмы. Вторая концепция сводится к тому, что любой стимул может вызвать боль при достижении определённой величины, а боль является результатом суммации импульсов [16].

Существуют два типа периферических сенсорных нейронов – слабомиелинизированные С-волокна и миелинизированные А-дельта-волокна. При активации А-дельта-волокон возникает первичная локализованная боль, а при активации С-волокон – вторичная тупая, нелокализованная боль. Все ноцицептивные импульсы поступают через задние корешки спинного мозга в нейроны задних рогов, формируя в спинном мозге тракт Лиссауэра. Оттуда по ноцицептивным путям они достигают ЦНС [9, 17].

В спинном мозге существует специальный механизм контроля болевых импульсов. Эта болевая импульсация способствует выработке Р-вещества, которое считается специфическим медиатором боли. Это нейропептид, который образуется в нервных ганглиях и переносится аксоплазмой по первичным афферентным волокнам на уровне воротного контроля, осуществляя проведение болевых ощущений. Исследования процессов нейротрансмиссии и модуляции боли в задних рогах спинного мозга показывают, что двуокись азота является сигнальной молекулой в этой ноцицептивной передаче. Известно, что болевые импульсы одновременно активируют α - и γ -мотонейроны передних пяти рогов спинного мозга, что приводит к сокращению мышц, иннервируемых данным сегментом. При этом в мышцах активируются собственные ноцицепторы, чему способствуют вазомоторные и нейродистрофические изменения в тканях вследствие локальной ишемии. Источником боли в позвоночно-двигательном сегменте могут быть связки и мышцы, надкостница отростков, фиброзное кольцо, синовиальные оболочки фасеточных (межпозвоноковых) суставов, унковертебральных сочленений вследствие врастания в диски чувствительных нервных окончаний. Возрастные изменения в межпозвоночных дисках в поясничной области связаны с изменением распределения коллагена и параллельным синтезом N-карбоксиметиллизина (N-КМЛ) – биомаркера окислительного стресса. Дегенерация дисков начинается со второй декады жизни. С течением времени происходит модификация продукции коллагена с соответственными изменениями строения диска. Повышенная интенсивность окрашивания N-КМЛ является тому подтверждением, а своевременное назначение лечения, направленного на снижение окислительного стресса, способствует предотвращению дегенеративных нарушений в межпозвоночных дисках [7, 11, 18].

На сегодня установлено три основных механизма развития боли. Это периферическая сенситизация, когда в результате травмы, инфекции повышается возбудимость периферических ноцицепторов. Повреждение скелетно-мышечных структур сопровождается высвобождением провоспалительных веществ, что обуславливает развитие периферической сенситизации. Вторым патофизиологическим механизмом является невральная эктопия. Боль в этом случае

развивается вследствие повреждения нерва или корешка (травма, компрессия, ишемия). Порог возбудимости сенсорных нейронов снижается, появляются эктопические источники спонтанной импульсации. Третий патофизиологический механизм – центральная сенситизация, которая заключается в увеличении функциональных цепей в спинном и головном мозге. Всегда, когда увеличивается болевое раздражение, оно усиливается в спинном мозге. Известно, что рефлекторные и компрессионные синдромы остеохондроза протекают с очень интенсивными болями в спине. В свою очередь боль приводит к выделению медиаторов, которые усиливают локальный отёк, течение воспаления в межпозвоночных дисках и корешках, а также способствует вторичной ишемии. Возникает порочный круг, который поддерживает боль, создаёт и усиливает ирритативные мышечно-тонические и миофасциальные проявления. Мышцы практически всегда реагируют на появление болевой импульсации тонически-рефлекторной реакцией и спазмом мышц [7, 19].

Болевые раздражители активируют симпатoadреналовую систему, что приводит к повышению содержания катехоламинов. Причём, чем интенсивнее проявления болевого синдрома, тем выше уровень катехоламинов в крови. Под влиянием катехоламинов увеличивается агрегация тромбоцитов и тромбосана, обладающего значительным вазоконстрикторным эффектом, что приводит к снижению микроциркуляции в прилежащих тканях, нарушению диффузии питательных веществ, истощению энергетических запасов с микроангиотромбозом и, как следствие, ишемии и тканевой гипоксии. В условиях тканевой гипоксии уменьшается окислительное фосфорилирование и усиливается анаэробный гликолиз, что ведёт к накоплению лактата в мышцах спины, развитию ацидоза, на фоне которого развивается мышечная контрактура. В этих условиях, на фоне ангиотромбоза, ишемии и тканевой гипоксии, происходит снижение синтеза аденозинфосфата и креатинфосфата, что усугубляет сократительную функцию мышечных волокон и способствует развитию костно-мышечного блока [16–20].

Лечение компрессионного вертеброгенного болевого синдрома

Для лечения вертеброгенного болевого синдрома на фоне дегенеративно-дистрофического процесса межпозвоночных дисков

обоснованным является применение как хирургических [2, 21], так и консервативных методов [22]. Консервативное лечение направлено в первую очередь на блокирование синтеза медиаторов острого и хронического воспаления и активации структур антиинфламаторной системы. К лекарственным средствам относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [23]. Несмотря на известные побочные эффекты, НПВП и сегодня сохранили свою актуальность и остаются наиболее широко применяемыми препаратами в лечении вертеброгенного болевого синдрома [24]. Противовоспалительное и анальгезирующее действие НПВП обусловлено тормозными процессами, направленными на синтез и активацию в первую очередь простагландинов и опиоидных аминов. Простагландины синтезируются в тканях под воздействием основного фермента циклооксигеназы-1 и -2 (ЦОГ). НПВП блокируют действие как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Противовоспалительные эффекты НПВП обусловлены преимущественно блокированием активности ЦОГ-2, блокирование же ЦОГ-1, наряду с противовоспалительным эффектом, приводит к появлению побочных эффектов: кровотечению, артериальной гипертензии, нарушению функции почек [25]. Использование в клинической практике вертеброгенного болевого синдрома лорноксикама (ксефокама) – НПВП класса оксикаминов – позволяет ингибировать ЦОГ-2, тормозит образование ИЛ-6 и синтез индуцибельной NO, что способствует снижению риска развития побочных реакций, а также обеспечивает противовоспалительный и анальгезирующий эффекты, подобные эффектам опиоидных анальгетиков. Короткий период полувыведения из плазмы ксефокама (4 часа) позволяет восстановить протекторное действие простагландинов слизистой желудка. Он не только ингибирует синтез простагландинов, но также стимулирует выработку собственных эндогенных морфинов. Кроме того, он не угнетает синтез лейкотриенов, что не препятствует стимуляции липооксигеназными метаболитами арахидоновой кислоты торможения болевых импульсов в спинном мозге. Ксефокам угнетает освобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов, что усиливает его воспалительное и анальгезирующее действие. Применение ксефокама при остром и хроническом вертеброгенном болевом синдроме до и после хирургического вмешательства в связи с

грыжей диска позволило достичь стойкого анальгезирующего и убедительного противовоспалительного действия [26–29].

Несмотря на успешное хирургическое лечение и выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие НПВП в послеоперационном периоде, у 10–15 % больных сохраняются явления радикулоишемии – гипестезия и нарушение функций конечности [16, 20, 22]. С учётом механизма развития вертеброгенной радикулоишемии нами впервые была применена альфа-липовая кислота – препарат Эспа-липон производства Esparma (ФРГ).

Альфа-липовая кислота (АЛК) представляет собой внутримолекулярный дисульфид. При помощи фермента липоамиддегидрогеназы она восстанавливается в 1,2-дегидролипоевую кислоту (ДЛК), образуя вместе с ней тиолдисульфидную систему, аналогичную системе восстановленный–окисленный глутатион. Восстановление АЛК в ДЛК стимулируется в присутствии NADH, АТФ и пирувата. АЛК существует в R- и S-стереоизомерах. В тканях и жидкостях организма восстановление ДЛК в липоевую кислоту осуществляется сопряжённо с восстановлением дегидроаскорбиновой кислоты в аскорбиновую. Ещё одна биологически важная форма липоевой кислоты – липоамид, выступающий в качестве необходимого кофактора, простетической группы в составе полиферментных комплексов, осуществляющих декарбоксилирование α -кетокислот и расщепление глицина. АЛК – природный компонент микроорганизмов, клеток и тканей живых организмов, синтезируемый эндогенно и поступающий извне с пищей. Подобно тиоредоксину, эрготионеину, она осуществляет антиоксидантную защиту от окислительного стресса. Наряду с прямым антиоксидантным перехватом активных форм кислорода, АЛК и ДЛК осуществляют непрямую антиоксидантную защиту клеток и тканей путём зависимого от концентрации хелатирования ионов металла с переменной валентностью, повышает активность других антиоксидантов, выступает в роли синергиста антиоксидантных ферментов (глутатионовых пероксидаз, каталазы) и реактиватора множества тиоловых ферментов. АЛК растворима как в воде, так и в липидах, что делает её эффективным антиоксидантом и в жидкостях, и в мембранных структурах. АЛК внутриклеточно восстанавливается в ДЛК, которая экспортируется во внеклеточную среду, так что антиокси-

дантная система АЛК–ДЛК функционирует как внутри, так и вне клетки. В физиологических условиях АЛК и ДЛК содержатся в тканях в связанном состоянии, а в свободном состоянии – в настолько низких концентрациях (50 нг/мл), что это ограничивает их физиологическую антиоксидантную защиту, а существенное превышение уровня АЛК за счёт фармакологической нагрузки расширяет проявление её биологической активности [30].

Благодаря широкому фармакологическому спектру действия на обмен жиров, белков, углеводов, систему оксида азота, АЛК нашла широкое применение в клинической практике при лечении заболеваний печени, атеросклероза, артериальной гипертензии, диабетической и алкогольной полинейропатии и интоксикаций различного генеза. Особое место при лечении этих заболеваний занимает АЛК. АЛК противодействует энергетическим потерям нервных клеток и нормализует в них обмен веществ, оказывает регенерирующее действие на

нервные волокна, способствует восстановлению нервной проводимости. Являясь антиоксидантом, АЛК выводит избыток свободных радикалов, таким образом гасит оксидантный стресс, тем самым уменьшает их вредное воздействие на нервные клетки. Ряд открывшихся в последнее время фармакологических свойств АЛК дают ей новые возможности и перспективы в лечении других заболеваний и патологий нервной системы [31]. Применение эспа-липона у 12 оперированных больных по поводу грыжи диска с явлениями радикулопатии позволило достичь убедительных клинических эффектов в виде регресса неврологической симптоматики (увеличение объёма движений и уменьшение гипестезии в конечности).

Таким образом, препарат эспа-липон расширяет возможности терапии данной патологии и может быть использован как препарат выбора при дискогенных радикулопатиях. За период применения препарата побочных эффектов отмечено не было.

Список литературы

1. Estimating the prevalence of low back pain in the general population. Evidence from the South Manchester Back Pain Survey / A. C. Papageorgiou, P. R. Croft, S. Ferry [et al.] // *Spine*. – 1995. – Vol. 20. – P. 1889–1894.
2. Зозуля Ю.А. Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов / Ю. А. Зозуля. – К. : ЕксОб, 2006. – 348 с.
3. The elastic fiber network of the anulus fibrosus of the normal and scoliotic human intervertebral disc / J. Yu, J. C. Fairbank, S. Roberts, J. P. Urban // *Spine*. – 2005. – Vol. 30, № 16. – P. 1815–1820.
4. Microfibrils, elastin fibres and collagen fibres in the human intervertebral disc and bovine tail disc / J. Yu, U. Tirlapur, J. Fairbank [et al.] // *J. Anat.* – 2007. – Vol. 210, № 4. – P. 460–471.
5. An H. S. Intervertebral disc degeneration: biological and biomechanical factors / H. S. An, K. Masuda, N. Inoue // *J. Orthop. Sci.* – 2006. – Vol. 11, № 5. – P. 541–552.
6. Quantitative magnetic resonance imaging of enzymatically induced degradation of the nucleus pulposus of intervertebral discs / J. Antoniou, F. Mwale, C. N. Demers [et al.] // *Spine*. – 2006. – Vol. 31, № 14. – P. 1547–1554.
7. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология) / Я. Ю. Попелянский. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 670 с.
8. Дегенерация межпозвоноковых дисков и методы её биологической коррекции / И. Г. Васильева, М. В. Хижняк, И. Н. Шуба, Ю. Г. Гуфийчук // *Укр. нейрохірург. журн.* – 2010. – № 1. – С. 16–23.
9. Никифоров А. С. Остеохондроз позвоночника: патогенез, неврологические проявления и современные подходы к лечению / А. С. Никифоров, О. И. Мендель // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – № 3 (71). – С. 24–29.
10. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators / J. G. Burke, R. W. Watson, D. McCormack [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2002. – Vol. 84. – P. 196–201.
11. Immunomorphological analysis of RAGE receptor expression and NF-kappa activation in tissue samples from normal and degenerate vertebral discs of various ages / A. G. Nerlich, B. E. Bachmeier, E. Schleicher [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1096. – P. 239–248.
12. ISSLS prize winner: the innervation of the intervertebral disc: a quantitative analysis / A. Fagan, R. Moore, B. Vernon Roberts [et al.] // *Spine*. – 2003. – Vol. 28. – P. 2570–2576.
13. Innervation of the lumbar intervertebral disc by nerve growth factor dependent neurons related to inflammatory pain / Y. Aoki, S. Ohtori, K. Takahashi [et al.] // *Spine*. – 2004. – Vol. 29. – P. 1077–1081.
14. *Freemont A. J.* The cellular pathobiology of the degenerate intervertebral disc and discogenic back pain / A. J. Freemont // *Rheumatology*. – 2009. – Vol. 48, № 1. – P. 5–10.

15. Proinflammatory cytokines stimulate the expression of nerve growth factor by human intervertebral disc cells / Y. Abe, K. Akeda, H. S. An [et al.] // Spine. – 2007. – Vol. 32. – P. 635–642.
16. Вейн. А. М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 749 с.
17. Deyo R.A. Low back pain / R. A. Deyo, J. N. Weinstein // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 363–370.
18. Low back pain in schoolchildren: the role of mechanical and psychosocial factors / K. D. Watson, A. C. Parageorgiou, G. T. Jones [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2003. – Vol. 88. – P. 12–17.
19. Воробьева О. В. Боли в спине / О. В. Воробьева // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 10. – С. 594–598.
20. Durrant D. N. Myelopathy, radiculopathy and peripheral entrapment syndromes / D. N. Durrant, J. M. True. – CRS Press, 2002. – P. 161–174.
21. Марченко О. С. Досвід використання кейджів для оперативного лікування патології шийного відділу хребта / О. С. Марченко, В. А. Невський // Медицина транспорту України. – 2009. – № 2 (30). – С. 26–29.
22. Троян О. І. Застосування препарату Актовегін у комплексному лікуванні попереково-крижових нейрокомпресійних больових синдромів / О. І. Троян // Междунар. неврол. журн. – 2009. – № 4 (26). – С. 31–38.
23. Наксонов Е. Л. Перспективы применения неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов и селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике / Е. Л. Наксонов, Н. В. Чичасова, Е. И. Шмидт // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 22. – С. 1014–1017.
24. Викторов А. П. Костная и хрящевая ткани: проблема нежелательных побочных реакций при фармакотерапии / А. П. Викторов // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 3 (08). – С. 72–77.
25. Яковлева Л. В. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов / Л. В. Яковлева, О. Н. Шаповал, И. А. Зупанец // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Сб. статей. – К. : Морисон, 2000. – С. 63.
26. Авксентюк А. В. Лорноксикам (ксефокам) – новый нестероидный противовоспалительный препарат с интенсивным и пролонгированным анальгетическим эффектом / А. В. Авксентюк // Междунар. неврол. журн. – 2005. – № 3. – С. 39–44.
27. Вінчук С. М. Ефективність використання ксефокаму у лікуванні вертеброгенних больових синдромів / С. М. Вінчук, Т. І. Ілляш, С. В. Рогоза // Междунар. неврол. журн. – № 5 (9). – С. 38–44.
28. Возможности нестероидного противовоспалительного анальгетика Ксефокама в терапии хронической боли онкологического генеза / Г. А. Новиков, М. А. Вайсман, С. В. Рудой, Б. М. Прохоров // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 1. – С. 11–14.
29. Румянцева С. А. Современные концепции терапии ксефокамом радикулярных болевых синдромов / С. А. Румянцева // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 25. – С. 1385–1390.
30. Барабой В. А. α -липоевая – дегидролипоевая кислоты – активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система // Укр. біохім. журн. – 2005. – № 3 (77). – С. 20 – 26.
31. Козачок Н. Н. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в клинической практике / Н. Н. Козачок, М. Н. Селюк // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5 (5). – С. 75–77.

V.I. Zhukov, O.S. Marchenko, V.V. Pogorelov

СПОЛУЧЕНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ОСТЕОХОНДРОЗУ ТА РОЛЬ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКАХ У РОЗВИТКУ ВЕРТЕБРОГЕННОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ, КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Описано структурно-молекулярні і метаболічні механізми дегенеративно-дистрофічних процесів у міжхребцевих дисках, їх роль у розвитку вертеброгенного больового синдрому та методи консервативного лікування. Особливе місце займає обґрунтування і вперше клінічне використання альфа-ліпоевої кислоти в лікуванні вертеброгенного больового синдрому і радикулопатії.

Ключові слова: остеохондроз, вертеброгенний больовий синдром, радикулопатія, альфа-ліпоева кислота.

V.I. Zhukov, A.E. Marchenko, V.V. Pogorelov

CONJUGATE MECHANISMS OF OSTEOCHONDROSIS AND ROLE OF DEGENERATIVE-DYSTROPHIC PROCESSES IN INTERVERTEBRAL DISCS AT DEVELOPMENT OF VERTEBROGENIC PAIN SYNDROME, THERAPY IN POSTOPERATIVE PERIOD

In the survey delivered structural-molecular and metabolic mechanisms of degenerative-dystrophic processes in intervertebral discs, their role in development of vertebrogenic pain syndrome and methods its therapy. The background and the first clinical employment of alpha-lipoic acid in therapy of vertebrogenic pain syndrome occupies the particular appointment in the review.

Key words: osteochondrosis, vertebrogenic pain syndrome, radiculopathy, alpha-lipoic acid.

Поступила 27.12.10

ОНКОЛОГІЯ

УДК 6.16-006.6-6.15.849-6.12.017.4

С.Н. Пушкарь, В.З. Гертман, Л.В. Белогурова***Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины
*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины»,
г. Харьков***ВЛИЯНИЕ МОНОХРОМАТИЧЕСКОГО ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
НА УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ БОЛЬНЫХ
РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Исследовано влияние фототерапии на уровень эндогенной интоксикации у 35 больных раком грудной железы (РГЖ) при проведении адъювантной лучевой терапии. Исследована эффективность двух длин волн (красный и синий свет), а также их комбинации. Уровень эндогенной интоксикации определяли по содержанию в крови больных среднемолекулярных пептидов. Проведение фототерапии по всем предложенным схемам оказывало позитивное действие на состояние эндогенной интоксикации у больных РГЖ во время курса лучевой терапии, особенно эффективным было воздействие синего света, а также его комбинации с красным.

Ключевые слова: фототерапия, лучевая терапия, эндогенная интоксикация.

Современные методы лечения рака грудной железы (РГЖ) включают обязательный курс лучевой терапии после органосохраняющих операций, а также после мастэктомии в случаях наличия четырёх позитивных аксиллярных лимфатических узлов, а также при стадии Т3 с поражением аксиллярных лимфоузлов.

Обычно лучевая терапия после радикальной мастэктомии проводится в режиме классического фракционирования на пути лимфооттока и на участок послеоперационного рубца при сомнениях относительно радикальности проведённой операции – в случаях прорастания опухоли в большую грудную мышцу, а также при низкой степени дифференцированности опухоли. Однако, наряду с уничтожением раковых клеток, лучевая терапия может приводить к развитию лучевых реакций и повреждений пограничных зон кожи и подкожной клетчатки [1]. Даже при использовании современных аппаратов для лучевой терапии острые лучевые реакции возникают практически у всех больных РГЖ на протяжении курса лучевой терапии [2].

Помимо развития радиоиндуцированных реакций кожи, которые являются обратимыми и проходят со временем самостоятельно, либо же в некоторых случаях (обычно указываются 10–20 %) после кратковременного медикаментозного лечения возникают изменения, ведущие к тяжёлым местным поражениям кожи и подлежащих тканей, что вызывает необходимость прерывания курса лучевого лечения [3].

Кроме того, общее состояние онкологических больных и качество их жизни могут ухудшаться из-за развития эндогенной интоксикации. Синдром эндогенной интоксикации можно охарактеризовать как комплекс метаболических нарушений, которые обусловлены эндогенными токсическими веществами. Токсическое действие оказывают вещества, возникающие в результате извращения обменных процессов под влиянием ионизирующей радиации [4, 5].

Наиболее информативным тестом для определения уровня эндогенной токсемии является определение концентрации токсических пептидов, или так называемых средних молекул.

© С.Н. Пушкарь, В.З. Гертман, Л.В. Белогурова, 2011

Комплексная оценка неспецифических клинических проявлений и метаболических нарушений позволяет определить уровень эндотоксемии у онкологического больного и назначить адекватное специальное лечение для достижения максимального эффекта с возможностью избежать нежелательные осложнения. Конкретным отражением действия токсических пептидов являются нарушения микроциркуляции, угнетение процессов тканевого дыхания, активности неспецифических и специфических факторов защиты, мембранные повреждения, нарушения функции и структуры элементов системы крови [6].

Существующая в норме концентрация образующихся в результате метаболизма средних молекул является достаточно регламентированной, поддерживается на постоянном уровне, но в условиях патологии прослеживается чёткая прямая взаимосвязь между уровнем накопления средних молекул и других токсических факторов в биологических жидкостях, тяжестью патологического процесса и степенью роста эндогенной интоксикации [6, 7].

Тактика рационального ведения больных в связи с вероятностью прогрессирования изменений, возникающих в процессе лучевого лечения, предусматривает одновременное решение нескольких задач, куда входят профилактика и превентивное лечение местных лучевых реакций, а также коррекция проявлений эндогенной интоксикации.

В наших предыдущих работах была показана высокая эффективность применения монохроматического оптического излучения с определёнными длинами волн на профилактику и лечение местных лучевых повреждений кожи больных РГЖ в процессе лучевой терапии [8–10]. Однако влияние фотовоздействия на развитие эндогенной интоксикации остаётся не до конца изученным.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение характера воздействия монохроматического излучения разных участков оптического спектра на проявление эндогенной интоксикации у онкологических больных при проведении лучевого лечения.

Материал и методы. В исследование включены 35 больных РГЖ ПБ – ПІВ стадий после радикальной мастэктомии. Возраст пациенток колебался от 35 до 65 лет. Во всех случаях диагноз злокачественная опухоль грудной железы был верифицирован морфологически. Все пациентки полу-

чали 4-недельный курс адьювантной лучевой терапии (ЛТ) на гамма-терапевтическом аппарате «Рокус-АМ» (Россия) в режиме классического фракционирования (СОД 40,0 Гр) на над-, подключичный и парастеральный участки и послеоперационный рубец. Больные 1-й группы (10 чел.) получали только стандартный курс ЛТ (контрольная группа); больные 2-й (7 чел.) и 3-й (8 чел.) групп перед каждым сеансом ЛТ получали сеанс фотовоздействия красным или синим светом на кожу над-, подключичного и парастерального участков (по 5 мин), на послеоперационный рубец (6 мин), а также на зоны проекции кубитальных вен, тимуса, печени и селезёнки (по 3 мин) с целью иммуномодуляции и улучшения микроциркуляции. Больные 4-й группы (10 чел.) получали лечение по комбинированной схеме: в первые трое суток область послеоперационного рубца подвергали фотовоздействию красным светом, а остальные зоны – синим, далее фотовоздействие осуществляли только синим светом.

Как агент для физического модифицирования радиационного влияния на кожные покровы использовался фотонный матричный прибор «Барва-Флекс» производства НИИ лазерной биологии и лазерной медицины в сотрудничестве с научно-производственной медико-биологической корпорацией «Лазер и Здоровье» (г. Харьков) [11]. Источником света в нём являются сверхъяркие фотодиоды с длиной волны 660 нм (красный свет) и 470 нм (синий свет). Эндогенную интоксикацию оценивали по уровню концентрации среднемoleкулярных пептидов (СМП), используя метод Н.И. Габриэлян и В.Н. Липатовой (1984), основанный на спектрофотометрическом определении поглощения ультрафиолетовых лучей в специфической для среднемoleкулярных (от 500 до 5000 Д) пептидов области с пиком поглощения 254 нм. Концентрацию СМП выражали в условных единицах [12]. Исследования проводили до начала и по окончании 4-недельного курса лучевой и фототерапии.

Полученные результаты статистически обработали.

Исследования выполнили под контролем Комитета по медицинской этике Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека, конвенцией Совета Европы о правах человека и соответствующими законами Украины, а также с индивидуального согласия пациенток.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты перенесли курс дистанционной гамма-терапии удовлетворительно.

Общепринятым показателем эндотоксемии в организме является содержание СМП в сыворотке крови. При первичном обследовании исходный уровень СМП у больных всех исследуемых групп практически не имел достоверных различий с донорскими значениями, принятыми за норму в рамках данного исследования (таблица). Это объясняется тем, что радикальная мастэктомия приводит к устранению злокачественной опухоли и, следовательно, к прекращению поступления в кровь продуктов её жизнедеятельности, деструкции и распада.

Влияние монохроматического света на содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) в сыворотке крови больных раком грудной железы во время лучевой терапии

Группа	n	Содержание СМП, (S±x) усл. ед./л (%)	
		исх.	после ЛТ
Доноры	10	0,258±0,031	
1-я (контрольная)	10	0,233±0,042 (90,3)	0,445±0,028 (172,5)*
2-я (фототерапия красным светом)	7	0,264±0,027 (97,7)	0,365±0,019 (141,5)*#
3-я (фототерапия синим светом)	8	0,245±0,028 (95,0)	0,234±0,021 (90,7)#
4-я (фототерапия красным + синим светом)	10	0,272±0,052 (105,4)	0,303±0,030 (117,4)#

Примечание. Отличия достоверны: * относительно показателей доноров; # относительно показателей контроля; ^ между показателями групп с фототерапией.

Воздействие ионизирующего излучения (1-я группа) вызывало достоверное повышение содержания СМП в крови больных (в 1,7 раза; $p < 0,05$). Это свидетельствовало о развитии эндотоксемии в облучённом организме.

Фототерапия красным светом несколько снижала этот радиационный эффект – содержание СМП было достоверно ниже во 2-й группе (красным светом) по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Однако в конце курса лучевой и фототерапии уровень СМП во 2-й группе всё же превышал норму (на 41,5 %; $p < 0,05$).

Более эффективным было воздействие синим светом (3-я группа). После курса лучевой и фототерапии в этой группе уровень СМП практически не отличался от исходного, оставаясь в пределах нормы. При этом он был достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной и 2-й группах.

Аналогичная картина наблюдалась и в группе с комбинированной фототерапией

(4-я группа). После проведения курса лучевой и фототерапии уровень СМП несколько рос относительно исходного, однако это увеличение не было достоверным.

Таким образом, проведённое исследование показало, что фотовоздействие синим светом и по комбинированной схеме с его применением было наиболее эффективным в плане профилактики развития пострadiационной эндогенной интоксикации, то есть можно считать, что оно даже оказывало детоксикационное действие на организм.

Применение фототерапии в оптическом диапазоне качественно изменяет метаболизм, что отмечено как в наших исследованиях, так и в работах ряда других авторов [9, 13, 14].

При воздействии на организм фототерапии мобилизуются механизмы саногенеза (реституция, репарация, компенсация, иммунитет, микроциркуляция, гемостаз, повышается энергетическая ёмкость клеток и др.), в нашем случае наблюдается активация собственных детоксикационных систем организма [15–17]

В целом можно утверждать, что проведение фототерапии по всем предложенным схемам оказывало позитивное действие на состояние эндогенной интоксикации у больных РГЖ во время курса лучевой терапии. Снижение степени эндогенной интоксикации (неинвазивная детоксикация) у онкологических больных во время лучевой терапии является важным аспектом современных подходов к лечению злокачественных заболеваний.

Выводы

1. Сеансы фотолечения во время проведения лучевой терапии больных раком грудной железы оказывают общесистемное дей-

ствие в виде существенного снижения уровня радиоиндуцированной эндотоксемии.

2. Положительный эффект фотозодействия был более выраженным при комбинированном действии синего и красного участков оптического спектра. Поэтому применение комбинированной схемы фототерапии представляется более предпочтительным для больных данной категории и

свидетельствует в пользу применения метода фотоматричной терапии во время проведения лучевого лечения у больных раком грудной железы.

3. Простота определения уровня среднемолекулярных пептидов позволяет рекомендовать использование этого метода у всех больных при прохождении курса лучевой терапии.

Список литературы

1. *Kataja V.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up / V. Kataja, M. Castiglione // *Annals of Oncology*. – 2009. – Vol. 20 (Supplement 4). – P. 10–14.
2. *Кулініч Г. В.* Лікування променевиx ушкоджень шкіри (огляд літератури та власних досліджень) / Г. В. Кулініч // *Журн. АМН України*. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 540–554.
3. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline / A. Bolderston, N. Lloyd, R. Wong [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2006. – Vol. 14. – P. 802–817.
4. Metabolic response to radiation therapy in patients with cancer / S. Klinn, K. Luu, G. Sakurai [et al.] // *Metabolism*. – 1996. – Vol. 45, № 6. – P. 767–773.
5. Chronomodulation of topotecan or X-radiation treatment increases treatment efficacy without enhancing acute toxicity / D. Mullins, D. Proulx, A. Saondi, E. Cheng // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62, № 1. – P. 230–237.
6. *Тупикова З. А.* Среднемолекулярные токсические пептиды (обзор литературы) // *Вопр. мед. химии*. – 1983. – № 1. – С. 210–214.
7. Синдром эндогенной интоксикации у больных немелкоклеточным раком легкого в процессе химиолучевого лечения / Л. А. Кучина, А. В. Смирнов, О. Н. Филимонов // *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2001. № 2–3. С. 28.
8. Вплив оптичного випромінювання з довжиною хвилі 630–660 нм (червоне світло) на розвиток місцевих променевиx ушкоджень шкіри у хворих на рак грудної залози під час проведення променевої терапії / Л. І. Сімонова, А. М. Коробов, В. З. Гертман [та ін.] // *УРЖ*. – 2010. – № 1. – С. 59–64.
9. Досвід застосування фототерапії для профілактики ранніх променевиx реакцій шкіри у хворих на рак грудної залози / Л. І. Сімонова, Г. В. Кулініч, В. З. Гертман [та ін.] // *УРЖ*. – 2010. – № 2. – С. 204–207.
10. Застосування оптичного випромінювання для запобігання місцевих променевиx ушкоджень шкіри у хворих на рак грудної залози під час проведення променевої терапії / Л. І. Сімонова, В. З. Гертман, Л. В. Білогурова [та ін.] // *Експерим. і клін. медицина*. – 2010. – № 3 (48). – С. 113–118.
11. *Коробов А. М.* Фототерапевтические аппараты Коробова серии «Барва» / В. А. Коробов, Т. А. Лесная. – Харьков : ИПП «Контраст», 2008. – 176 с.
12. *Карпищенко А. И.* Определение молекул средней массы (МСМ) по Н.И. Габриэлян / А. И. Карпищенко // *Мед. лаб. технологии* / под ред. А. И. Карпищенко. – СПб : Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 624–625.
13. Новые данные о механизмах противовоспалительного, иммуномодулирующего и ранозаживляющего действия видимого и инфракрасного света / К. А. Самойлов, Н. А. Жеваго, А. А. Зимин, Н. Б. Григорьев // *Применение лазеров в медицине и биологии: матер. XXIX Междунар. научн.-практ. конф., 21–24 мая 2008 г., г. Харьков*. – Харьков, 2008. – С. 135–136.
14. Clinical experience with light-emitting diode (LED) photomodulation / R. A. Weiss, D. H. McDaniel, R. G. Geronemus [et al.] // *Dermatol. Surgery*. – 2005. – Vol. 31. – P. 1076–1082.
15. Clinical trial of a novel non-thermal LED array for reversal of photoaging: clinical, histologic, and surface profilometric results / R. A. Weiss, D. H. McDaniel, R. G. Geronemus, M. A. Weiss // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2005. – Vol. 36. – P. 85–91.
16. Молекулярно-клеточные механизмы лазерной и антиоксидантной коррекции заживления ран / М. П. Толстых, П. И. Толстых, В. Г. Ширинский [и др.] // *Лазерная медицина*. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 40–46.
17. *Гевондян В. С.* Изучение влияния низкоинтенсивного оптического излучения на гуморальный иммунитет / Н. М. Гевондян, С. А. Ермилов // *Биомед. радиоэлектроника*. – 1999. – № 5. – С. 32–35.

С.М. Пушкар, В.З. Гертман, Л.В. Білогутова

ВПЛИВ МОНОХРОМАТИЧНОГО ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В ПРОЦЕСІ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Досліджено вплив фототерапії на рівень ендогенної інтоксикації у 35 хворих на рак грудної залози (РГЗ) при проведенні ад'ювантної променевої терапії. Досліджена ефективність двох довжин хвиль (червоне і синє світло), а також їх комбінації. Рівень ендогенної інтоксикації визначали за вмістом в крові хворих середньомолекулярних пептидів. Проведення фототерапії за всіма запропонованими схемами справляло позитивну дію на стан ендогенної інтоксикації у хворих на РГЗ під час курсу променевої терапії, особливо ефективною була дія синього світла, а також його комбінації з червоним.

Ключові слова: фототерапія, променева терапія, ендогенна інтоксикація.

S.N. Pushkar, V.Z. Gertman, L.V. Belogurova

INFLUENCE OF MONOCHROMATIC OPTICAL RADIATION ON LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION OF PATIENTS BY BREAST CANCER IN THE PROCESS OF RADIAL THERAPY

It was researched influence of electrophototherapy on the level of endogenous intoxication at 35 patients by the breast cancer during the leadthrough of radial therapy. Efficiency of two lengths of waves (red and dark blue light), and also their combinations is investigation. The level of endogenous intoxication was determined on maintenance in blood of patients of the midmolecular peptides. The leadthrough of electrophototherapy on all of the offered charts rendered the positive operating on the state of endogenous intoxication at patients during the course of radial therapy, especially effective was influence of dark blue light, and also his combinations with red.

Key words: electrophototherapy, radial therapy, endogenous intoxication.

Поступила 28.03.11

УДК 616.348-006.6-033.2:616.36]-073.916

В.І. Русин, А.В. Русин, С.М. Чобей, А.Ю. Куценко

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РАДІОНУКЛІДНА ДІАГНОСТИКА МЕТАСТАТИЧНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ПРИ ПУХЛИНАХ ОБОДОВОЇ КИШКИ

За допомогою радіосцинтиграфії обстежено 33 хворих на обструктивний рак ободової кишки з метастазами у печінку. Отримані дані співставлені з інтраопераційними знахідками. Серед обстежених множинні метастази у печінку мали 9 хворих, а поодинокі – 24. При цьому тільки двоє пацієнтів мали повністю уражену частку печінки, де накопичення радіофармакологічного препарату у відповідній частці практично не відбувалося.

Ключові слова: радіосцинтиграфія, обструктивний рак ободової кишки, метастази у печінку.

Використання радіонуклідних методів діагностики в онкологічній практиці визначається об'ємом поставлених задач [1]. Для успішного лікування онкологічних хворих повинні бути вирішені наступні задачі:

- пухлина є або її нема (рання діагностика пухлин);
- злоякісна або доброякісна пухлина (диференційна діагностика пухлин);
- визначення стадії захворювання за системою TNM: визначення розміру пухлини (T0-4), метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (N0-3) та метастазів в інші органи (M0-1);
- оцінка функціонального стану інших органів і систем, контроль за ефективністю проведеного лікування, рання діагностика рецидивів метастазів пухлини.

Багато з перерахованих задач вирішується методом радіонуклідної діагностики, пов'язаною з візуалізацією пухлини [2–4]. Метод заснований на отриманні зображення печінки й селезінки шляхом реєстрації за допомогою гамма-камери чи сканера гамма-випромінювання від радіофармакологічного препарату (РФП), який вибірково накопичується в клітинах ретикулоендотеліальної системи цього органа.

Метою даного дослідження було визначити можливість радіонуклідної діагностики у виявленні метастатичних уражень печінки у хворих на обструктивний рак ободової кишки.

Матеріал і методи. За допомогою радіосцинтиграфії обстежено 33 хворих на обст-

руктивний рак ободової кишки з метастазами у печінку. Дані, отримані на сцинтиграмах, співставлялися з інтраопераційними знахідками.

Сцинтиграфію виконували після внутрішньовенного введення (у ліктьову вену) розчину Tc^{99m} – технефіту (з розрахунку 1,1 МБк/кг). Дослідження проводили на сканері MB-8200 (Угорщина) та сцинтиляторній гамма-камері MB-9100 (Угорщина) через 10–30 хв після ін'єкції РФП у горизонтальному положенні пацієнта лежачи на спині. Пацієнта кладуть так, щоб у поле зору детектора гамма-камери потрапили вся печінка, частина ділянки серця та кишка. Коліматор встановлюють паралельно площині тіла у прямій, боковій та задній проекціях. Після цього на гепатикосцинтиграмі проводять розмітку анатомічних орієнтирів: у передній прямій проекції мечеподібного відростка і точок реберних дуг справа і зліва в місці пересічення їх середньоключичними лініями. При цьому зображення нормальної печінки має характерну форму, що нагадує прямокутний трикутник. Інтенсивність зображення збільшується від периферії до центра, ліва частина в нормі накопичує РФП у шість разів менше за праву частину. Отримані дані оцінюються візуально, а при наявності системи обробки даних – кількісно.

Метод ангіосцинтиграфії печінки заснований на візуалізації судинної сітки печінки при проходженні болюсу РФП та після його перерозподілу. Для дослідження вико-

© І. Русин, А.В. Русин, С.М. Чобей, А.Ю. Куценко, 2011

ристовують Tc^{99m} -пертехнатат в дозі 300 МБк. Препарат вводиться внутрішньовенно і одночасно включається гамма-камера. Режим реєстрації – показаний із тривалістю кадра 2 с, кількість кадрів – 120. Після підсумовування кадрів вибирають зони інтересу на зображенні судинної системи печінки і будують криві «активність–час». Через 15–20 хв після введення судинного індикатора виконують «відстрочені» знімки печінки в передній, боковій та задній проекціях і визначають ділянки гіпер- чи гіпофіксації РФП.

Аналіз кривих «активність–час» дозволяє додатково отримати досить важливі критерії:

- кліренс крові (період напівочищення крові починаючи з 4, 5, 6-ї хвилини);
- час максимального накопичення РФП у печінці ($T_{\text{макс. печ.}}$);
- час напіввиведення препарату із печінки ($T_{1/2 \text{ вивед. печ.}}$).

Метод автоматичного аналізу сцинтиграм печінки передбачає обробку даних на основі трьох систем ознак, що характеризують перепади яскравості (інтенсивність накопичення РФП і його розподіл), неоднорідність розподілу елементів зображення (зв'язні ділянки), тонку текстуру – квазіперіодичність малюнка. Перші дві системи ознак (на основі гістограм яскравості і зв'язних ділянок) отримують в результаті квантування цифрового зображення печінки на ізоактивні зони. Третя система (текстурні ознаки) призначена безпосередньо для роботи з напівтоновим зображенням. Використання методу автоматичного аналізу за вказаними трьома системами дозволяє з точністю до 91,7 % класифікувати зображення печінки як норму, дифузні чи вогнищеві ураження.

Результати та їх обговорення. Серед 33 обстежених пацієнтів множинні метастази у печінку мали 9 хворих, поодинокі – 24 (таблиця). При цьому тільки двоє пацієнтів ма-

Кількість і локалізація метастатичних уражень печінки

Множинні mts > 3 см в діаметрі	Кількість хворих	Поодинокі mts > 3 см в діаметрі	Кількість хворих
Множинні mts в одній частці печінки	6	Займає повністю одну частку печінки	2
		Поодинокі mts в одній частці печінки	6
		Поодинокі mts в обох частках печінки	8
Множинні mts по всій поверхні печінки	3	Поодинокі mts по задній поверхні печінки	3
		Поодинокі mts по боковій поверхні печінки	2
		Поодинокі mts < 3 см в діаметрі	3
Всього	9	Всього	24

ли повністю уражену частку печінки, де накопичення РФП у відповідній частці практично не відбувалося. Функціональний резерв печінки у цих хворих був трохи вище 50 %. З приводу часу напіввиведення препарату із печінки при множинних або поодиноких метастазах достовірної різниці не відмічали, хоча кліренс крові був достовірно нижчим при множинних метастатичних ураженнях печінки. У трьох хворих з поодинокими метастазами у печінку менше 3 см в діаметрі при сцинтиграфії прямих радіологічних ознак метастазування не виявлено. Метастази виявлені під час операційного втручання.

Сцинтиграфія печінки, поряд з іншими методами обстеження, дає можливість отримати важливу інформацію про метастатичне ураження печінки, її залишковий функціональний резерв (рис. 1).

Пухлинне ураження печінки супроводжувалося збільшенням органа, яке залежало від розмірів і локалізації пухлини. Сцинтиграфічні прояви вогнищеві патології виявлялися зниженням або повною відсутністю включення радіонукліда. Великі утвори (від 5 см та більше) виявляються найбільш легко, тому що при крайовому положенні викликають деформацію органа і виглядають, як локальний дефект наповнення (рис. 2).

Принципи діагностики злоякісних пухлин оснований або на накопиченні РФП в нормальних навколопухлинних тканинах і відсутності накопичення у пухлині, або на використанні РФП, який вибірково накопичується в пухлині і в невеликій кількості в здоровій тканині навколо пухлини [3, 5].

У першому випадку на сцинтиграмі в один орган відмічається функціонуюча його частина, яка накопичує РФП, а сама пухлина містить «холодний» вузол без РФП. Це і є негативним скануванням, і вважати його абсолютно надійним не можна.

Будь-які патологічні процеси, що сприяють зниженню функції паренхіми (запаль-

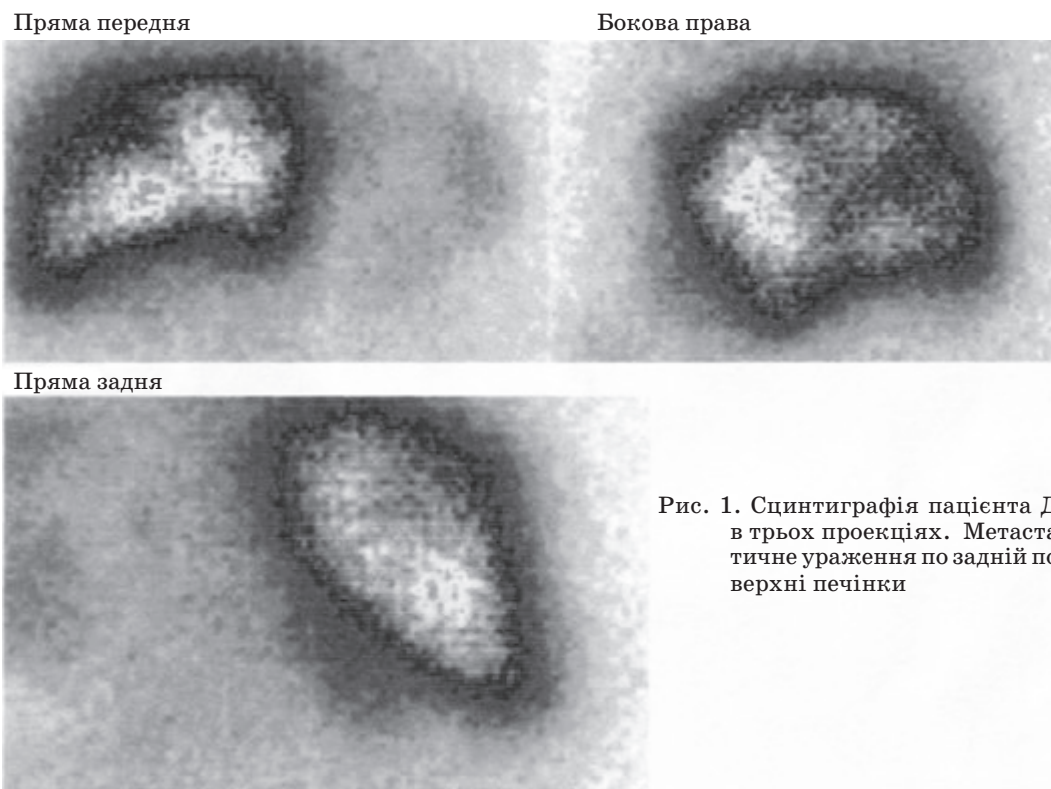


Рис. 1. Сцинтиграфія пацієнта Д. в трьох проекціях. Метастатичне ураження по задній поверхні печінки

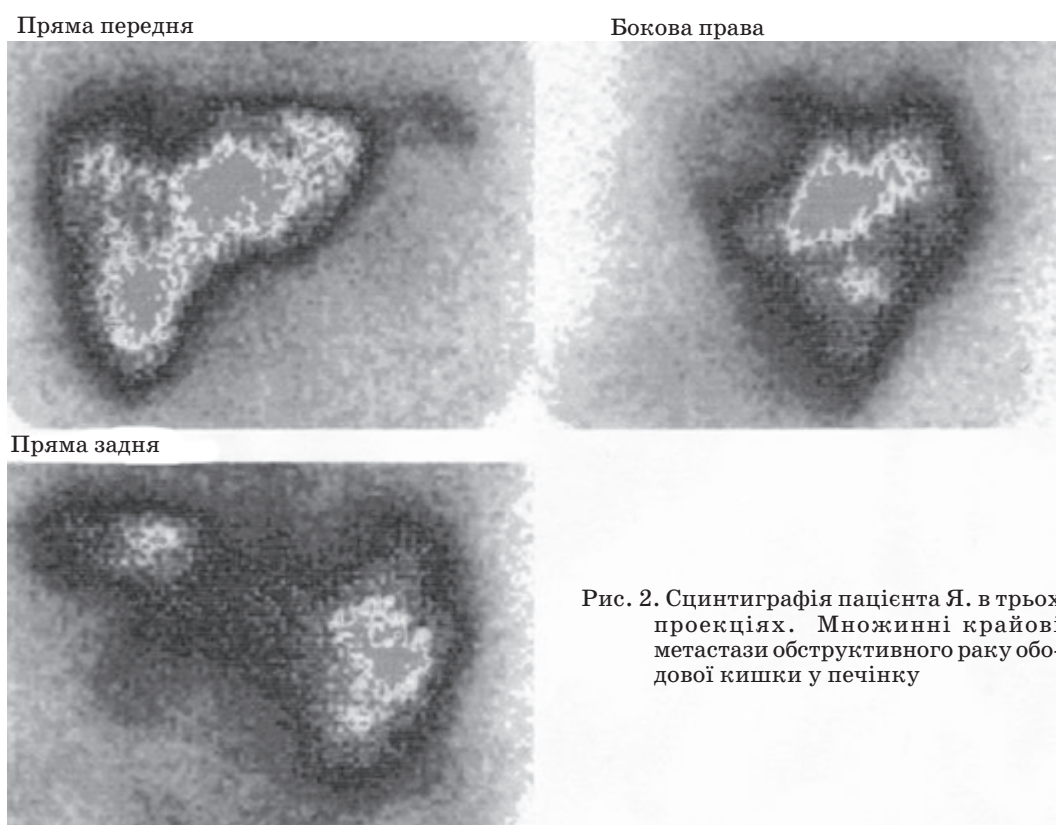


Рис. 2. Сцинтиграфія пацієнта Я. в трьох проекціях. Множинні крайові метастази обструктивного раку ободової кишки у печінку

ний процес, кісти, доброякісні пухлини, рубцеві зміни та ін.) перешкоджають накопиченню радіонукліда у відповідній ділянці.

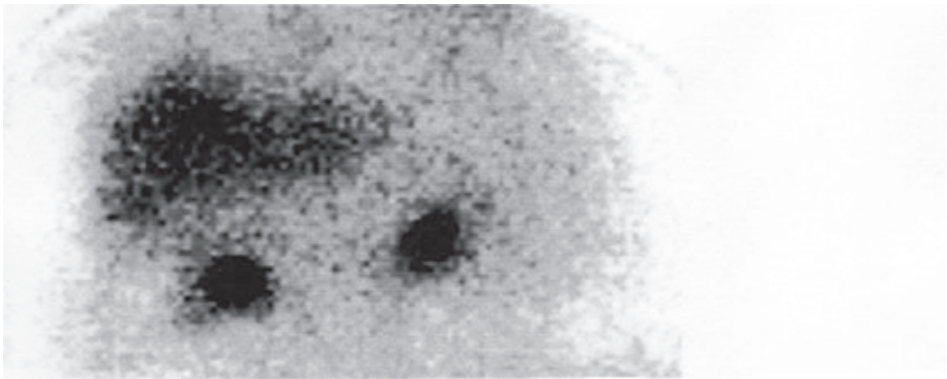
Цим пояснюється відносно великий відсоток хибнопозитивних результатів негативного сканування [6, 7].

Більш надійними слід вважати методи радіонуклідної діагностики, в основі яких лежить принцип селективного (вибіркового) накопичення РФП в пухлині, так званого тумор-тропного РФП.

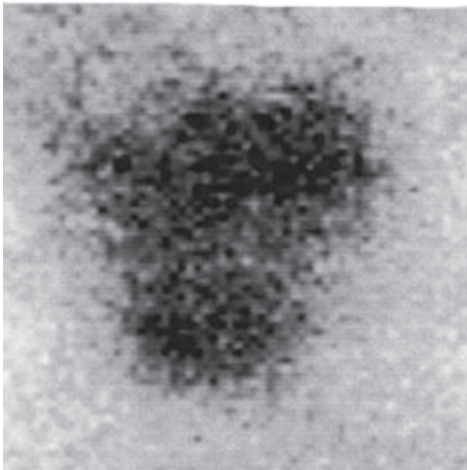
Пухлини, що розташовані по нижньо-задній поверхні, виявляються кращими за ті, що розташовані на боковій і задній поверхнях. Картина великовогнищового ураження печінки виникала при злитті дрібних множинних метастазів в одне вогнище.

Чергування ділянок пониженого включення ізотопу спостерігалось при множинних метастазах, розташованих по всій поверхні органа (рис. 3).

Пряма передня



Бокова права



Пряма задня

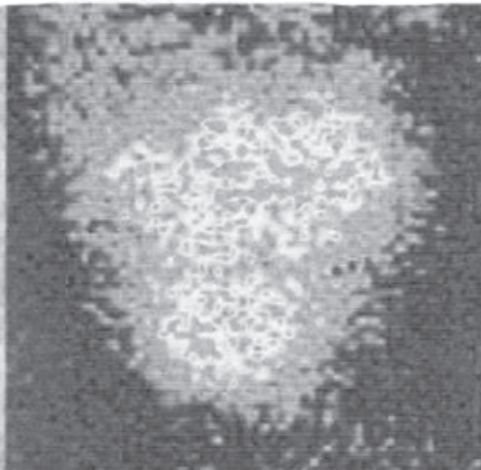


Рис. 3. Сцинтиграфія хворої Г. в трьох проекціях.
Множинні метастази обструктивного раку ободової кишки по всій поверхні печінки

Необхідно відмітити, що пухлини малих розмірів (< 3 см) часто залишаються непомітними при візуальному аналізі.

Підвищення якості діагностичної інформації можна досягти шляхом комбінованого використання осередків для позитивного і негативного сканування. Пухлини менших розмірів можна виявити при вико-

ристанні гамма-камер з більшою роздільною властивістю, а також таких сучасних приладів, як однофотонний емісійний комп'ютерний томограф (SPECT) і позитронний емісійний томограф (PET) [2].

Виявлення метастазів у печінці до операції у хворих на обструктивний рак ободової кишки дає можливість розпочати їх лікування шляхом селективного підведення поліхіміотерапевтичних препаратів ще до операції. При метастатичних ураженнях, розташованих в одній частці печінки, існує можливість до операції виконати селективну внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію з емболізацією артерії, яка кровопостачає

метастатичну пухлину, напередодні операції, коли симультанно видаляється пухлина товстої кишки і метастаз печінки.

Слід відмітити, що радіосцинтиграфія не дає уяву про сегментність метастатичного ураження печінки, а дає інформацію тільки про наявність метастазів печінки, що мають діаметр більше 3 см.

Визначення залишкового функціонального резерву регламентує об'єм операційного втручання на печінці.

Висновки

1. Радіосцинтиграфія печінки дає можливість візуалізації метастазів діаметром

більше 3 см, проте не визначає при цьому анатомічне розташування останніх.

2. Дані залишкового функціонального резерву печінки, отримані при радіоізотопному скануванні, впливають на об'єм резекції органа.

Список літератури

1. Справочник по онкологии [Справочное издание] / С. А. Шалимов, Ю. А. Гринев, А. Ф. Возианов [и др.]. – 2-е изд. – К. : Здоров'я, 2008. – 576 с.
2. Русин В.І. Діагностико-лікувальний алгоритм хворих на обструктивний рак ободової кишки / В. І. Русин, С. М. Чобей // Наук. вісник УжНУ, серія «Медицина». – 2009. – № 37. – 10 с.
3. Таразов П.Г. Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень / П. Г. Таразов // Практ. онкология. – 2005. – № 2. – С. 119–126.
4. Товстокишкова непрохідність пухлинного генезу / В. І. Русин, С. М. Чобей, А. В. Русин [та ін.]. – Ужгород: Говерла, 2010. – 299 с.
5. Chun Ki Kim. Radionuclide imaging of hepatic tumors / Ki Kim Chun, Daniel F. Worsley // Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. – 2004. – Vol. 1. – P. 18.
6. Liver resection for multiple colorectal metastases / G. Ercolani, G. L. Grazi, M. Ravaioli [et al.] // Arch. Surg. – 2002. – Vol. 137. – P. 1187–1192.
7. The utility of SPECT for 99mTc-MAA hepatic arterial perfusion Scintigraphy / H. A. Ziessman, L. Richard, J. E. Juni [et. al] / AJR. – 1985. – Vol. 145. – P. 747–751.

В.І. Русин, А.В. Русин, С.М. Чобей, А.Ю. Куценко

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ОПУХОЛЯХ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

С помощью радиосцинтиграфии обследовано 33 больных обструктивным раком ободочной кишки с метастазами в печень. Полученные данные сопоставляли с интраоперационными находками. Среди обследованных множественные метастазы в печень имели 9 больных, а единичные – 24. При этом только двое пациентов имели полностью поражённую долю печени, где накопления радиофармпрепарата в соответствующей доле практически не происходило.

Ключевые слова: радиосцинтиграфия, обструктивный рак ободочной кишки, метастазы в печень.

V.I. Rusin, A.V. Rusin, S.M. Chobey, A.Yu. Kutsenko

RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS OF METASTATIC LIVER LESION IN CASE OF COLON TUMORS

The thirty three patients with obstructive colon cancer and liver metastasises were examined by means of a radionuclide scintigraphy. The receiving data were compared with the intraoperative finds. Among the examined patients multiple metastasises in liver were diagnosed in 9 cases, and single in 24 patients. Thus only two patients had completely affected the whole liver lobe, where radionuclide accumulation was practically absent.

Key words: radionuclide scintigraphy, obstructive colon cancer, liver metastasises.

Поступила 15.03.11

ХІРУРГІЯ

УДК 616.25-002.3-036.11-02:616.36-002.3]-07-089

**В.В. Бойко, В.В. Макаров, А.В. Токарев, Д.В. Минухин,
К.Н. Смоляник, А.Ф. Асамбаев*, Ю.П. Костя*, Ю.А. Бачерикова**

Харьковский национальный медицинский университет

** ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков*

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ
ПРИ ПРОРЫВАХ В ПЛЕВРАЛЬНУЮ ПОЛОСТЬ
НЕПАРАЗИТАРНЫХ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ**

Описаны наблюдения случаев острой эмпиемы плевры, причиной которой были прорывы абсцессов печени в плевральную полость. Приведены особенности клинического течения, диагностики, лечебной тактики таких случаев.

Ключевые слова: поражения плевры и лёгких, признаки прорыва абсцесса печени, особенности диагностики и лечебная тактика.

Непаразитарные абсцессы печени, по данным отечественных и зарубежных авторов, встречаются у 0,5–5,2 % пациентов, находящихся в хирургических стационарах [1, 2]. В литературе представлены единичные наблюдения прорывов абсцессов данной этиологии в плевральную полость [2, 3], а сведения, касающиеся своевременной диагностики, лечебной тактики, противоречивы [4, 5].

Диагностика острой и хронической эмпиемы во многом схожа. Развитие новых медицинских технологий позволяет выявлять объёмы поражения лёгкого, определять нарушения, прогнозировать и выявлять осложнения во всех органах [6, 7].

Лечение острой эмпиемы плевры включает мероприятия общего характера и хирургические вмешательства. Под мероприятиями общего характера следует понимать антибактериальную, дезинтоксикационную, иммуностимулирующую, общеукрепляющую терапию. Наряду с традиционными методами терапии, активно используются новые, высокоэффективные методы афферентного воздействия на воспалительный процесс [6–8].

Целью данного исследования было выявление особенностей клинического тече-

ния, диагностики и лечебной тактики у больных с острой эмпиемой плевры, обусловленной прорывом абсцесса печени в плевральную полость.

В клинике Института общей и неотложной хирургии с 1990 по 2002 г. находилось на лечении 6 пациентов (2 женщины и 4 мужчины) с острой эмпиемой плевры, причиной которой был прорыв в плевральную полость непаразитарных абсцессов печени. Возраст больных – от 24 до 68 лет. У трёх больных отмечался прорыв абсцесса в свободную плевральную полость, ещё у трёх – в ограниченную полость плевры с вовлечением лёгкого. Все больные были переведены в клинику института из других стационаров.

Из шести больных первоначально ошибочно диагностировали пневмонию у одного пациента, рак печени с метастазами в лёгкое – у одного, абсцесс правого лёгкого был заподозрен у двух, два самостоятельных заболевания (абсцесс печени, плеврит) диагностировали у двух пациентов, взаимосвязь между этими заболеваниями была установлена только в клинике института. Все больные были оперированы, двум была выполнена реторакотомия.

У всех больных абсцессы локализовались в правой доле печени. У четырёх па-

© В.В. Бойко, В.В. Макаров, А.В. Токарев и др., 2011

циентов отмечался единичный абсцесс диам. от 3 до 5 см, в двух случаях – множественные абсцессы диам. от 1,2 до 1,8 см.

Основной диагностической ошибкой при прорывах печёночных гнояников в плевральную полость является то, что развивающаяся при этом эмпиему плевры принимают за самостоятельное заболевание, не связанное с процессом в печени (даже тогда, когда диагностируют одновременно абсцесс печени и гнойный плеврит). Во время и после операции вскрытия эмпиемной полости у больных с установленным ранее диагнозом абсцесса печени между этими заболеваниями не усматривали причинной связи (у двух больных), была выявлена только после реторакотомии.

В других случаях симптомы тяжёлой эмпиемы плевры были затуманены признаками абсцесса печени, вследствие чего основное заболевание диагностировалось в поздние сроки. Между тем из шести больных у четырёх в той или иной стадии обследования находили увеличение и болезненность печени, на фоне которых возникла картина острой эмпиемы. При исследовании нами выявлен ряд признаков, которые дают основание заподозрить наличие двух заболеваний.

Кашель, как постоянный признак этого осложнения, из шести наблюдаемых у пяти сопровождался кровохарканьем. При этом густая мокрота через некоторое время принимала форму и цвет малинового желе и напоминала «шоколадный гной», извлекаемый из печени.

Наряду с указанными ранее симптомами, отмечены и такие, как болезненность в правом подреберье (у пяти из шести), увеличение печени (у шести), лихорадка с ознобами и лейкоцитоз в крови (у шести). У четырёх больных признаки поражения печени и лёгких сопровождалась расстройством стула, у пяти рентгенологически выявлялись затемнения с нечёткими контурами в нижней доле правого лёгкого, а также высокое стояние и ригидность правого купола диафрагмы. В одном случае под правым куполом диафрагмы была обнаружена полость с горизонтальным уровнем, которую первоначально ошибочно трактовали как ретропозицию толстой кишки.

Таким образом, при кровохарканьи сочетание признаков поражения лёгких и печени должно навести на мысль о возможности прорыва печёночного абсцесса в плевральную полость. Важное дифференци-

льно-диагностическое значение имеет мокрота типа «малинового желе».

Во время пункции обнаруживали в плевральной полости коричневатый гной без запаха, что и наводило на мысль о его печёночном происхождении. У большинства больных (у пяти из шести) гной был без резкого запаха. При посеве последнего в четырёх случаях обнаружен рост бактерий, а в двух он оказался стерильным.

При выполнении торакотомии и ревизии плевральной полости отмечали наличие в диафрагме макро- (в двух случаях) или микроперфораций (четыре наблюдения). При макроперфорации диаметр перфоративного отверстия составлял 1,2–1,5 см, при микроперфорации 0,2–0,3 см. В одном случае наблюдались множественные (три) перфоративные отверстия в диафрагме размером 0,2–0,3 см в диаметре. При анализе историй болезней двух больных, у которых перфоративные отверстия не были диагностированы во время первой операции из-за того, что в этих случаях наблюдались микроперфорации на фоне массивного спаечного процесса в плевральной полости, отмечен недостаточный диафрагмолизис.

Перфорации абсцессов печени в лёгкое без скопления значительного количества гноя в плевре наблюдались у трёх пациентов. Они, очевидно, возникали в том случае, если гной из печени прокладывал себе путь в грудную клетку и лёгкое по предварительно спаявшимся между собой тканям (капсулы печени, диафрагмы и висцеральной плевры).

В начальных стадиях вовлечения лёгких в процесс в центре воспалительного инфильтрата возникали очаги распада лёгочной ткани и образовывалась полость (у двух больных), однако это трактовали как самостоятельные абсцессы лёгких. В других случаях гной прокладывал себе путь в бронх через воспалительный инфильтрат лёгкого без формирования в нём значительной полости. Такая картина наблюдалась у двух больных; возникшие, длительно не рассасывающиеся уплотнения в лёгочной ткани у одного больного принимали за рак лёгкого, у второго – за пневмонию.

Из шести больных с прорвавшимися в плевральную полость абсцессами печени четыре были выписаны. У двух из них было выполнено вскрытие печёночных абсцессов локальным доступом с дренированием полости абсцесса двупросветной трубкой. У двух больных с множественными абсцессами печени проводилась антибактериальная

терапия с положительным эффектом. Одно-го из них выписали с субфебрильной температурой, хотя лейкоцитоз и СОЭ нормализовались. Умерло два больных: у одного смерть наступила от интоксикации, у второго причиной смерти была острая сердечно-лёгочная недостаточность.

Выводы

1. При правосторонних гнойных поражениях плевры и лёгких необходимо помнить о возможности внутригрудного прорыва абсцесса печени и проводить обследование с учётом этого фактора.

2. Выявление мокроты типа «малинового желе», получение при плевральной пункции коричневатого гноя, высокое стояние правого купола диафрагмы у пациентов с правосторонними гнойными поражениями лёгких и плевры являются признаками прорыва абсцесса печени в плевральную полость.

3. Больным с гнойными поражениями лёгких и плевры, возникшими вследствие прорыва абсцесса печени, показано ургентное оперативное лечение с индивидуальным выбором объёма последнего.

Список литературы

1. Хирургия печени и желчевыводящих путей / А. А. Шалимов, С. А. Шалимов, М. Е. Ничитайло, Б. В. Доманский. – К. : Здоров'я, 1993. – 512 с.
2. Martin E. C. Percutaneous drainage in the management of hepatic abscesses / E. C. Martin, K. B. Karlson, A. Cooperman // Surg. Clin. N. Amer. – 1981. – Vol. 61, № 1. – P. 157–167.
3. Еолян Р. О. Абсцессы печени и их лечение / Р. О. Еолян. – М., 1949. – 186 с.
4. Бойко В. В. Лечение хронической эмпиемы плевры у тяжелых и ослабленных больных / В. В. Бойко, Р. В. Кравченко, В. В. Кравченко // Харк. хірург. школа. – 2003. – № 2. – С. 6–8.
5. Линник М. І. Діагностика та комплексне лікування емпієм плеври : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.03 / М. І. Линник. – К., 2004. – 16 с.
6. Прищепо М. І. Лечение эмпиемы плевры : учеб. пособие / М. І. Прищепо, В. С. Мазурин, Э. А. Гукасян. – М. : МОНИКИ, 2008. – 26 с.
7. Эмпиема плевры: современные подходы к диагностике и лечению / Б. В. Радионов, И. А. Калябуха, О. В. Хмель [и др.] // Доктор. – № 2. – С. 38–42.
8. Ходош Э. М. Клинико-методические аспекты применения плевральной пункции / Э. М. Ходош, А. Е. Бобейко, В. В. Ефимов // Укр. терапев. журн. – 2000. – № 1. – С. 73–78.

В.В. Бойко, В.В. Макаров, А.В. Токарев, Д.В. Минухин, К.М. Смоляник, А.Ф. Асамбаев, Ю.П. Костя, Ю.А. Бачерикова

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ЕМПІЄМИ ПЛЕВРИ ПРИ ПРОРИВАННЯХ ДО ПЛЕВРАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ НЕПАРАЗИТАРНИХ АБСЦЕСІВ ПЕЧІНКИ

Описані спостереження випадків гострої емпієми плеври, причиною якої було проривання абсцесів печінки до плевральної порожнини. Наведені особливості клінічного перебігу, діагностики, лікувальної тактики цих випадків.

Ключові слова: ураження плеври і легень, ознаки проривання абсцесів печінки, діагностика та лікувальна тактика.

V.V. Boiko, V.V. Makarov, A.V. Tokarev, D.V. Minuhin, K.N. Smolyanik, A.F. Asambaev, Yu.P. Kostya, Yu.A. Bacherikova

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE EMPYEMA AT A BREAKTHROUGH IN THE PLEURAL CAVITY NEPARASITOGENIC LIVER ABSCESSSES

This paper describes the observation of acute pleural empyema reasons that have been breakthroughs liver abscesses in the pleural cavity. Shows the clinical features, diagnosis, treatment tactics of this cases.

Key words: acute empyema, liver abscess, especially diagnosis and treatment tactics.

Поступила 10.03.11

УРОЛОГІЯ

УДК 616.62-008.222-07:612.017.1

*В.Н. Лесовой, И.А. Гарагатый, С.М. Колупаев, Л.С. Колупаева**Харьковский национальный медицинский университет**Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала***ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ
ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В МОЧЕ
БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАКТИВНЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ**

Изучены уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, TNF- α в моче больных с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП). У 25,9 % больных выявлено повышенное содержание ИЛ-8, что может свидетельствовать о присутствии воспалительного компонента в генезе заболевания у этих пациентов. Определение уровня ИЛ-8 целесообразно включать в алгоритм обследования больных с ГАМП для выбора оптимальной, патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова: гиперактивный мочево́й пузырь, диагностика, цитокины, воспаление.

Гиперактивный мочево́й пузырь (ГАМП) – синдром, характеризующийся urgenтностью, в сочетании или без urgenтного недержания мочи, часто с учащённым мочеиспусканием и ноктурией при отсутствии каких-либо местных патологических и метаболических факторов [1, 2].

Согласно мировой статистике, симптомы ГАМП присутствуют у 50–100 млн человек, что превышает распространённость таких заболеваний, как бронхиальная астма, остеопороз, диабет, болезнь Альцгеймера [3].

Этиология ГАМП в настоящее время до конца не изучена. Рядом авторов при изучении биоптатов мочево́го пузыря, взятых у пациентов с ГАМП, были выявлены признаки воспаления [4, 5]. Следовательно, у части больных с симптомами ГАМП воспалительные изменения детрузора при отсутствии инфекции мочево́го тракта могут являться патогенетическим звеном развития данного заболевания. Проведение биопсии мочево́го пузыря всем пациентам с ГАМП нецелесообразно ввиду инвазивности процедуры и малой репрезентативности: полученные при биопсии образцы ткани, взятые с некоторых участков, не могут отразить состояние стенки мочево́го пузыря в целом.

В последнее время как в отечественной, так и в зарубежной литературе большое внимание уделяется изучению цитокинов – биологически активных веществ белковой природы, выполняющих медиаторные функции в развитии ряда патологических процессов, в том числе воспаления [6, 7]. Некоторые цитокины, в частности интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин 8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли α (TNF- α), имеют доказанную провоспалительную активность, повышение их концентрации в крови и биологических жидкостях является маркером воспалительного процесса [8, 9].

Целью настоящей работы было изучение уровня названных цитокинов в моче больных ГАМП.

Материал и методы. Работа выполнена в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии. В исследование были включены 27 женщин с ГАМП в возрасте от 55 до 71 года, средний возраст 61,5 года (опытная группа), и 15 женщин, не имеющих урологической патологии, в том числе симптомов нижнего мочево́го тракта, в возрасте от 51 до 84 лет, средний возраст 63,9 года (контрольная группа). Все пациентки были в состоянии менопаузы, дли-

© В.Н. Лесовой, И.А. Гарагатый, С.М. Колупаев, Л.С. Колупаева, 2011

тельность которой составляла от 7 до 32 лет. Всем пациентам было проведено комплексное урологическое (клинический и бактериологический анализы мочи, УЗИ органов мочевыделительной системы с определением объёма остаточной мочи) и гинекологическое обследование. В исследование не включали больных с наличием органической патологии мочевого тракта и объёмом остаточной мочи более 30 мл. У всех пациен-

Цифровые данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что содержание ИЛ-1 β у больных с ГАМП не превышало верхнюю границу диапазона концентрации этого показателя, наблюдавшегося в контрольной группе. Разность между средними значениями концентрации ИЛ-1 в исследуемых группах не была достоверной (таблица).

Содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8 и TNF- α в моче пациентов с гиперактивным мочевым пузырём

Цитокины, пкг/мл	Контрольная группа (n=15)		Пациенты с ГАМП (n=27)	
	min-max	M \pm δ	min-max	M \pm δ
ИЛ-1 β	0–5,1	2,50 \pm 1,70	0–4,1	2,12 \pm 1,60
ИЛ-8	0–12,5	6,88 \pm 4,20	0–49,3	15,24 \pm 8,70*
TNF- α	0–8,2	4,43 \pm 2,80	0–12,0	4,39 \pm 3,20

Примечание. * $p < 0,05$; достоверно по сравнению с показателем контрольной группы.

тов отсутствовали признаки генитального пролапса, инфекции мочевыводящих путей, а также патология нервной системы, которая могла бы свидетельствовать о нейрогенном характере расстройств мочеиспускания. Исключались пациенты, перенесшие оперативные вмешательства на тазовых органах в последние 6 месяцев, а также получавшие в течение последнего месяца препараты, влияющие на функцию нижних мочевых путей.

Выраженность симптоматики ГАМП определяли на основании данных дневников мочеиспускания, которые больные заполняли в течение трёх суток. Оценивали суточное количество мочеиспусканий, количество ночных мочеиспусканий, эпизодов недержания мочи, urgentных позывов с оценкой их степени по шкале IUSS [10].

Больные с ГАМП предъявляли жалобы на учащённое мочеиспускание (от 9 до 13 раз в сутки), ноктурию (от 2 до 4 раз за ночь), urgentные позывы, степень которых по шкале IUSS в среднем составляла 2,3 \pm 0,7. У 12 (44,4 %) пациентов имело место urgentное недержание мочи.

Концентрацию цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-8, TNF- α определяли в моче, полученной при самостоятельном утреннем мочеиспускании. Концентрацию интерлейкинов определяли методом иммуоферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Вектор Бест» (Россия) на иммуоферментном анализаторе Tescon (Австрия).

Повышение уровня TNF- α относительно значений контрольной группы наблюдалось у двух (7,4 %) пациентов с ГАМП. У этих же пациентов имело место повышение концентрации ИЛ-8. Среднее значение концентрации TNF- α в группе пациентов с ГАМП достоверно не отличалось от такового в контрольной группе.

Средний уровень ИЛ-8 в моче пациентов с ГАМП был достоверно выше ($p < 0,05$) аналогичного показателя контрольной группы. Концентрация ИЛ-8=0–12,5 пкг/мл была у 20 (74,1 %) пациентов. При дальнейшем анализе выявлено, что концентрация данного цитокина превысила максимальное значение контрольной группы у 7 (25,9 %) пациентов. При этом у 4 (14,8 %) пациентов с ГАМП имело место более чем трёхкратное превышение верхней границы контрольного диапазона для данного показателя.

Выводы

Высокие уровни провоспалительных цитокинов в моче у ряда больных с гиперактивным мочевым пузырём свидетельствуют о присутствии воспалительного компонента в генезе заболевания. Повышение концентрации ИЛ-8 в моче может являться маркёром латентного воспаления мочевого пузыря у пациентов с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Определение уровня данного интерлейкина целесообразно включать в алгоритм обследования больных с гиперактивным мочевым пузырём для выбора оптимальной, патогенетически обоснованной терапии.

Список литературы

1. Чабанов П. В. Гіперреактивний сечовий міхур, актуальність проблеми, методи діагностики та лікування / П. В. Чабанов // Урологія. – 2008. – № 1–2–3–4. – С. 33–41.
2. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society / P. Abrams, L. Cardozo, M. Fall, D. Griffiths [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2002. – V. 21. – P. 167–178.
3. How widespread are the symptoms of overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study / I. Milson, P. Abrams, L. Cardozo [et al.] // *BJU Int.* – 2001. – Vol. 87. – P. 760–766.
4. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity – a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A / E. Comperat, A. Reitz, A. Delcourt [et al.] // *Eur Urol.* – 2006. – Vol. 50. – P. 1058–1064.
5. *Apostolidis A.* Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity / A. Apostolidis, T. S. Jacques, A. Freeman // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 53. – P. 1245–1253.
6. *Возианов А. Ф.* Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства / А. К. Бутенко, К. П. Зак. – К. : Наук. думка, 1998. – 313 с.
7. *Демьянов А. В.* Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–33.
8. *Афанасьев С. В.* Цитокины та їх баланс у хворих на хронічний післяопераційний панкреатит / С. В. Афанасьев // *Харк. хірург. шк.* – 2004. – № 4. – С. 40–42.
9. Human detrusor smooth muscle cells release interleukin-6, interleukin-8, and RANTES in response to proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha / K. Bouchelouche, S. Alvarez, T. Horn, J. Nordling [et al.] // *Urology.* – 2006 Jan. – Vol. 67 (1). – P. 214–219.
10. A validated patient reported measure of urinary urgency severity in overactive bladder for use in clinical trials / A. Nixon, S. Colman, L. Sabonjian [et al.] // *J. Urology.* – 2005. – Vol. 174. – P. 604–607.

В.М. Лісовий, І.А. Гарагатий, С.М. Колупаєв, Л.С. Колупаєва

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СЕЧІ ХВОРИХ НА ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР

Вивчено рівні прозапальних цитокинів ІЛ-1 β , ІЛ-8, TNF- α в сечі хворих на гіперреактивний сечовий міхур (ГАСМ). У 25,9 % хворих встановлено підвищений вміст ІЛ-8, що може свідчити про присутність запального компонента в генезі захворювання у цих пацієнтів. Визначення рівня ІЛ-8 слід включати до алгоритму обстеження хворих на ГАСМ з метою вибору оптимальної, патогенетично обґрунтованої терапії.

Ключові слова: гіперреактивний сечовий міхур, діагностика, цитокини, запалення.

V.N. Lesovoy, I.A. Garagatiy, S.M. Kolupayev, L.S. Kolupaieva

DIAGNOSTIC VALUE OF THE EVALUATION URINARY LEVELS OF THE PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER

The urinary levels of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-8 and TNF- α in patients with overactive bladder (OAB) were evaluated. The increase in IL-8 concentration was found in 25.9 % patients. The presens of inflammatory component in the pathogenesis of this disease can be suggested. The evaluation of urinary levels of IL-8 should be included in diagnostic algorithm of OAB in order to choose the optimal, pathogenetic therapy.

Key words: overactive bladder, diagnostics, cytokines, inflammation.

Поступила 18.01.11

ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.13-002-08-035

*Н.А. Щербина, Н.В. Капустник***Харьковский национальный медицинский университет***КУЗ «Специализированный городской клинический родильный дом № 5 г. Харькова»***КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ**

Изучено состояние цитокинового статуса у больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки. Доказано иммуномодулирующее влияние медицинского озона на снижение частоты развития побочных эффектов антибактериальной терапии, сокращение сроков пребывания больных в стационаре, а также уменьшение частоты рецидивов заболевания.

Ключевые слова: хронический сальпингоофорит, цитокины, медицинский озон.

Изучение воспалительных заболеваний органов малого таза является актуальной медицинской проблемой, что связано с их распространённостью, длительным прогрессирующим течением, высокой частотой развития полиорганных осложнений, приводящих к снижению репродуктивного здоровья женщин, их социально-психологической дезадаптации и значительному ухудшению качества жизни [1–4].

В последние годы выявлено изменение этиологической структуры воспалительных заболеваний внутренних половых органов, следствием чего является снижение эффективности антибактериальной терапии, рост числа стёртых, хронических и рецидивирующих форм заболевания, особенно у лиц молодого и репродуктивного возраста [1, 2, 4].

Известно, что тяжесть течения и исход хронических воспалительных заболеваний придатков матки (ХВЗПМ) коррелируют с наличием у больных иммунной дисфункции [5, 6]. Изучению роли иммунных нарушений у женщин с данной патологией посвящены многочисленные исследования. Установлено, что одним из ключевых звеньев патогенеза хронических воспалительных заболеваний гениталий являются вторичные иммунодефицитные состояния, приводящие к снижению адаптационных

резервов женского организма [4–7]. Однако вопросы иммунопатогенеза хронических воспалительных заболеваний органов малого таза остаются дискуссионными и до конца не исследованными. Это вызывает необходимость разработки новых патогенетически обоснованных подходов к терапии данной патологии с учётом сопутствующих иммунных нарушений [6, 7].

В лечении ХВЗПМ, ввиду сложного их патогенеза, наряду с антибактериальной терапией, используют средства для детоксикации, антиоксиданты, нестероидные противовоспалительные препараты, иммунокорректирующие средства, витамины и адаптогены [1–3]. В связи с этим пациенты нередко испытывают большую лекарственную нагрузку, что сопровождается повышенной вероятностью аллергических реакций, вторичными нарушениями иммунной системы, дисбиозами.

При ХВЗПМ традиционно применяют различные физические факторы, санаторно-курортное лечение. Тем не менее актуальной продолжает оставаться задача поиска немедикаментозных способов лечения ХВЗПМ, обладающих комплексным воздействием на организм пациентки и предусматривающих коррекцию наиболее значимых звеньев патогенеза [1–8].

© Н.А. Щербина, Н.В. Капустник, 2011

Ряд авторов отмечает выраженный положительный эффект озонотерапии при лечении воспалительных процессов различной локализации, в том числе и в гинекологической сфере [2, 3, 8]. Это позволило нам считать патогенетически обоснованным сочетанное использование озонотерапии при лечении ХВЗПМ.

Целью данной работы было повышение эффективности лечения больных с ХВЗПМ с помощью комплексной озонотерапии.

Материал и методы. Обследовано 80 больных с хроническим сальпингоофоритом, возрастом 17–42 года, средний возраст ($27,7 \pm 0,54$) года. Группу контроля составили 20 здоровых женщин, не имевших в анамнезе патологии репродуктивной системы или других хронических заболеваний, влияющих на состояние иммунного статуса.

Проведено общеклиническое обследование, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала, уретры и перитонеальной жидкости. Выполнена ДНК-диагностика возбудителя методом ПЦР, титр антител выявлен методом ИФА. Иммунологические исследования в сыворотке крови и перитонеальной жидкости концентрации цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8) проведены с помощью иммуноферментной тест-системы с набором реактивов производства «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Забор жидкости осуществляли в день поступления на стационарное лечение и на 10-е сутки после проведения комплексной терапии с использованием медицинского озона.

Результаты и их обсуждение. Стационарное лечение по поводу воспалительных процессов придатков матки ранее проходили 61 % женщин, давность течения хронического аднексита составляла от 3 мес до 7 лет. Структура гинекологической патологии: бесплодие – у 15 % пациенток, оперативные вмешательства по поводу внематочной беременности, апоплексии яичника, воспалительных образований придатков матки в анамнезе – у 34 %, нарушения овариально-менструального цикла – у 30 %, патология шейки – у 27 % больных. Все пациентки предъявляли жалобы на тазовые боли различной степени выраженности, патологические выделения из половых органов, диспареунию, дизурию, задержку газов и вздутие живота. У каждой пятой пациентки были проявления интоксикационного синдрома: общая слабость, недомогание, повышенная утомляемость, снижение

работоспособности, отсутствие аппетита. При исследовании посевов из цервикального канала и брюшной полости у пациенток основной группы в 75 % случаев была выявлена различная условно-патогенная и сапрофитная микрофлора.

Иммунологические исследования показали, что у больных с ХВЗПМ уровень ИЛ-1 превышал таковой в контрольной группе в 6 раз при определении его в сыворотке крови и в 7,3 раза – в перитонеальной жидкости. Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови больных и здоровых достоверно не различалась. В перитонеальной жидкости концентрация ИЛ-8 в 4,5 раза превышала таковую здоровых лиц. По всей видимости, это связано с необходимостью постоянного привлечения массива иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления. Снижение данного показателя в сыворотке крови имеет компенсаторный характер, и его высокие концентрации не играют особой роли на системном уровне. Изменения ИЛ-4 носят однонаправленный характер: уровень ИЛ-4 в сыворотке крови пациенток основной группы снижен как в перитонеальной жидкости, так и в сыворотке крови.

Полученные данные свидетельствуют о роли иммунных нарушений в развитии ХВЗПМ. Характерным нарушением иммунной организации является дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета из-за нарушений взаимодействия Th-1 и Th-2 субпопуляций. Об этом свидетельствуют изменения показателей цитокинового статуса. Такие изменения, по-видимому, являются типичной реакцией организма на воспаление и характеризуют иммунологическую дисфункцию как один из основных критериев развития ХВЗПМ и определения степени их тяжести.

Всем пациенткам основной группы проводилась комплексная антибактериальная (цефалоспорины, фторхинолоны, полусинтетические защищённые пенициллины, производные имидазольного ряда, линкозамиды, аминогликозиды), дезинтоксикационная, неспецифическая противовоспалительная терапия, а также физиотерапия. В качестве иммуномодулятора был выбран медицинский озон. Озонотерапия выбрана из-за безопасности, выраженного иммуномодулирующего эффекта. Лечебные пункции озонированного физиологического раствора получали 45 пациенток основной группы, 35 пациенток составили группу сравнения. Включение озонотерапии в комплекс стандартной терапии хронического

сальпингоофорита приводило к существенной положительной динамике клинического течения заболевания и снижению частоты рецидивов. Все 45 пациенток отмечали улучшение общего самочувствия, купирование болевого синдрома, нормализацию сна, аппетита и настроения (в отличие от женщин группы сравнения). В основной группе быстрее происходила нормализация иммунологического профиля больных. Применение комплексного лечения позволило нормализовать цитокиновый профиль больных за счёт достоверного снижения уровня провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-8) и повышения уровня противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов в отличие от традиционной терапии. Применение озонотерапии позволило снизить частоту развития по-

бочных эффектов антибактериальной терапии и сократить сроки пребывания больных в стационаре, а также значительно уменьшило частоту рецидивов заболевания.

Выводы

1. Установлено, что уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости может служить показателем развития хронических воспалительных заболеваний придатков матки.

2. Комплексное лечение, включающее антибактериальную терапию и озонотерапию, способствует нормализации иммунного статуса, что в свою очередь обеспечивает эффективность лечения и профилактику рецидивов заболевания.

Список литературы

1. Стрижаков А. Н. Современные подходы к лечению больных острым сальпингоофоритом с неосложненным течением / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 30–33.
2. Сидорова И. С. Принципы лечения хронического воспалительного процесса придатков матки / И. С. Сидорова, Н. А. Шешукова, Е. И. Боровкова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 61–65.
3. Кулаков В. И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 3–6.
4. Вовк И. Б. Захворювання, що передаються статевим шляхом / И. Б. Вовк, И. М. Новик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 2. – С. 110–114.
5. Краснопольский В. И. Основные причины развития и клинические особенности формирования осложненных форм гнойного воспаления у акушерских и гинекологических больных / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 3. – С. 58–61.
6. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии / А. М. Абубакирова, Т. А. Федорова, Т. С. Фотеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 54–57.
7. Стрижаков А. Н. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Ж. А. Каграманова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 34–37.
8. Immunological reconstitution and correlation of circulating serum inflammatory mediators/cytokines with the incidence of acute graft-versus-host disease / A. Abu-Ghosh, S. Goldman, V. Slone [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 1999. – Vol. 24 (5). – P. 535–544.

М.О. Щербина, Н.В. Капустник

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИДАТКІВ МАТКИ

Вивчено стан цитокинового статусу у хворих з хронічними запальними захворюваннями придатків матки. Доказано імуномодельючий вплив медичного озону на зниження частоти розвитку побічних ефектів антибактеріальної терапії, скорочення строків перебування хворих у стаціонарі, а також зменшення частоти рецидивів захворювання.

Ключові слова: хронічний сальпінгоофорит, цитокини, медичний озон.

N.A. Shcherbina, N.V. Kapustnyk

COMPLEX TREATMENT OF UTERINE APPENDAGES INFLAMMATORY DISEASES

The state of cytokine status in patients with uterine appendages chronic inflammatory diseases was investigated. An immunomodulation action of medical ozone was proved, together with decrease of antibacterial therapy adverse effects frequency, shortening of hospitalization period, reduction of disease exacerbations frequency.

Key words: chronic salpingoovaritis, cytokines, medical ozone.

Поступила 24.06.11

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-76

*А.Ю. Никонов**Харьковский национальный медицинский университет***ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИОННЫХ СПЛАВОВ МЕТАЛЛОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ДЕФЕКТАМИ ЗУБОВ И ЗУБНЫХ РЯДОВ**

Проведено исследование электропроводимости биологически активных точек «состояние лимфатического меридиана» и «аллергия головы» методами В. Накатани и Р. Фолля у пациентов с проявлениями непереносимости металлических ортопедических стоматологических конструкций. Протестированы такие конструкционные материалы зубных протезов, как нержавеющая сталь 20X18H9T, кобальтохромовый сплав «Виталиум», никель-хромовый сплав «Вирон-88». Выявлено, что при использовании сплава «Виталиум» риск развития явлений индивидуальной гиперчувствительности к стоматологическим конструкционным сплавам металлов наименьший.

Ключевые слова: конструкционные материалы зубных протезов, электропунктурная диагностика, электропроводимость, гиперчувствительность.

В практике ортопедической стоматологии одними из осложнений являются патологические реакции организма, связанные с развитием у пациента симптомокомплекса непереносимости к металлическим сплавам. При возникновении данного вида осложнений, относящихся к группе «ятрогенных», врач ортопед-стоматолог, выполняя все необходимые диагностические и лечебные ортопедические мероприятия, может столкнуться с проблемой выбора того или иного конструкционного сплава металлов [1–4]. Это требует унифицированных подходов к выбору методов и средств ортопедического лечения у пациентов с риском развития такого осложнения, как повышенная чувствительность к конструкционным сплавам металлов.

В настоящее время методы, основанные на исследовании электрофизиологических параметров так называемых биологически активных точек, широко используются не только в диагностике состояния организма человека в целом и его отдельных систем, но и для выявления непереносимости зуб-

ных протезов [5, 6]. Сравнительная оценка методов диагностики непереносимости металлических включений в полости показала высокую эффективность методов риодорака (V. Nakatani, S. Amer, 1956) [7] и электропунктуры по Фоллю [8], в то время как рН-метрия смешанной слюны, измерения электропотенциалов зубных протезов, а также аллергических проб, проводимых с образцами сплавов металлов, имеют низкую информативность [1].

Целью данной работы явилась оптимизация результатов индивидуального подбора стоматологических сплавов металлов в предупреждении развития непереносимости ортопедических несъёмных конструкций.

Материал и методы. Обследованы 73 пациента (30 мужчин и 43 женщины) в возрасте от 23 до 70 лет. Из числа обследованных были сформированы две группы: 1-я (контрольная) – 31 пациент, не пользующиеся ортопедическими металлическими конструкциями; 2-я (опытная) – 42 пациента с проявлениями непереносимости металлических сплавов, имеющие штампованно-

© А.Ю. Никонов, 2011

паянные металлические ортопедические конструкции с нитрид-титановым покрытием, металлокерамические и металлопластмассовые конструкции.

Индивидуальный подбор конструктивных сплавов металлов у пациентов 2-й группы с диагнозом непереносимость проводили после снятия ортопедических конструкций, обследования и лечения сопутствующей патологии у специалистов соответствующего профиля.

Электропунктурное тестирование методом риодорака по V. Nakatani осуществляли в два этапа: I – при исходном состоянии зубных рядов пациентов; II – через 24 часа после фиксации каппы с используемым сплавом металла, с помощью цифрового измерительного прибора «Гармония» (НПО «ЭИТ ЕВРАЗИЯ»), путём измерения электропроводности поверхности тела человека вблизи репрезентативных точек 12 парных меридианов с последующей обработкой полученных данных. Определяли относительную электропроводимость кожи вблизи репрезентативных биологически активных компонентов (P9, G15, E42, RP3, C7, JG5(JG4), V65(V64), R3(R4), MC7, TR4, VB40, F2(F3) каждого из 12 парных меридианов под воздействием постоянного тока. В скобках указаны дополнительные точки, используемые в случае повреждения кожного покрова в местах нахождения основных репрезентативных точек.

Электроакупунктурное тестирование по Р. Фоллю проводили с помощью прибора «Мини-Эксперт-ДТ» (Иммедис-Фолль), сопряжённого с компьютером. Измерения осуществляли в основном в двух точках: точке «состояния лимфатического меридиана» (расположена в дистальном отделе пястной кости I пальца с лучевой стороны), точке «аллергия головы», отражающей алергизацию всего организма, а также состояние лимфодинамики при сосудистых

поражениях (расположена в дистальном отделе пястной кости III пальца на границе между тыльной и ладонной поверхностями). Процедура измерения электропроводности по Фоллю также состояла из двух этапов: вначале измеряли исходное состояние биологически активных точек, затем через 24 часа проводили измерения в тех же точках при контакте с образцами конструктивных стоматологических сплавов.

Использовали каппы, содержащие тестируемый конструктивный сплав металлов (нержавеющая сталь 20X18H9T, кобальтохромовый «Виталиум» и никель-хромовый «Вирон-88») в камере, расположенной в области вестибулярной поверхности альвеолярного отростка. Каппы изготавливали из виниловых заготовок «Софтрэй» по общепринятой методике, но с заранее сформированной камерой. Камеру для исследования образца металла изготавливали следующим образом: на вестибулярной поверхности альвеолярного отростка гипсовой модели нижней челюсти фиксировали клеем образец металла, на который в дальнейшем помещали заготовку «Софтрэй» с последующей установкой модели в вакуумный формователь.

Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту–Фишеру.

Результаты и их обсуждение. У пациентов 2-й группы более детально изучали An. Vitae и An. Morbi, что позволило выявить сопутствующую патологию, провести анализ клинических аспектов претензий и жалоб у пациентов с развившимся симптомом непереносимости после ортопедического лечения несъёмными ортопедическими конструкциями (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у 39 (92,85 %) пациентов из 42 отмечено наличие сопутствующей патологии органов и систем; 36

Таблица 1. Результаты обследования пациентов опытной группы (n=42)

Патология	Количество пациентов	
	абс. ч.	%
Жалобы на жжение слизистой оболочки полости рта, привкус металла, головные боли, быструю утомляемость, слабость	42	100
Сопутствующая патология органов и систем	39	92,85
Боли невралгического характера	5	11,90
Обострение соматических заболеваний после наложения металлических ортопедических конструкций	36	85,71
Профессиональные вредности	9	21,42

(85,71 %) пациентов указывали на обострение имеющихся хронических заболеваний после наложения протезов и развитие «непереносимости конструкционных материалов», ухудшение общего самочувствия в виде быстрой утомляемости, слабости, появление раздражительности.

Среди материалов, вызывавших у пациентов «непереносимость», наибольшие показатели отмечены у нержавеющей стали – 18 (42,85 %) человек, и никель-хромовых сплавов – 9 (21,42 %) человек (табл. 2).

В зависимости от показателей электропроводимости тестируемые металлические ортопедические конструкции по степени непереносимости можно расположить следующим образом: КХС «Виталиум» < НХС «Вирон-88» < нержавеющая сталь 20X18H9T. Как видим, при использовании КХС «Виталиум» на следующий день после снятия каппы данные риодорака-таблиц повысились практически до «фоновой» уровня. Влияние нержавеющей стали 20X18H9T на электропроводимость биологически актив-

Таблица 2. Конструкционные материалы зубных протезов у пациентов опытной группы

Материал	Количество пациентов	
	абс. ч.	%
Нержавеющая сталь 20X18H9T с металлозащитным покрытием	18	42,85
Кобальтохромовый сплав (КХС) «Виталиум»	3	7,14
Никель-хромовый сплав (НХС) «Вирон-88»	9	21,42
Комбинированные конструкции		
Керамика + «Вирон-88»	8	19,04
Керамика + «Виталиум»	4	9,52

Таким образом, результаты обследования не только указывают на доминирующую роль сопутствующей патологии (92,85 %) в развитии непереносимости конструкционных металлов, но и демонстрируют формирование порочных кругов (сопутствующая патология способствует возникновению «непереносимости», которая, в свою очередь, ухудшает течение соматических заболеваний). Развитие «непереносимости» при использовании комбинированных конструкций (металл + керамика) резко затрудняет проведение дифференциальной диагностики и соответственно тактики лечения.

Результаты исследования электропроводимости в соответствующих биологически активных точках приведены в табл. 3.

ных точек лимфотока челюстей и аллергии полости рта оценивается уменьшением показателей относительно «фоновой» уровня соответственно на 50,94 и 88,61 %. При использовании НХС «Вирон-88» электропроводимость в указанных биологически активных точках снижается по сравнению с исходными данными соответственно на 26,23 и 48,43 %. Таким образом, анализ показывает достаточную чувствительность методов электропунктурной диагностики при выявлении непереносимости металлических ортопедических конструкций. Данные методы позволяют определить предрасположенность организма пациента к индивидуальной гиперчувствительности к стоматологическим сплавам, выявить несов-

Таблица 3. Средние значения электропроводимости в соответствующих биологически активных точках (БАТ) при тестировании различными конструкционными материалами, ($M \pm m$) (Ом·м)⁻¹

БАТ	I группа (контроль) n=31	II группа (опытная) n=42			
		исходные данные («фоновый» уровень)	после тестирования (24 ч)		
			нержавеющая сталь 20X18H9T	НХС «Вирон-88»	КХС «Виталиум»
Лимфотока челюстей	56,3±1,4	51,4±1,5 $p_2 < 0,05$	37,3±1,7 $p_{1,2} < 0,001$	44,6±1,9 $p_{1,2} < 0,01$	48,3±2,1 $p_1 > 0,05; p_2 < 0,01$
Аллергии полости рта	64,7±1,6	58,3±1,4 $p_2 < 0,01$	32,5±2,1 $p_{1,2} < 0,001$	41,3±1,8 $p_{1,2} < 0,001$	57,2±2,0 $p_1 > 0,05; p_2 < 0,01$

Примечание. p_1 – различия с исходными данными; p_2 – различия с контролем.

местимость определённых металлов с организмом пациента, провести подбор наиболее совместимых материалов, учитывая роль сопутствующей патологии.

Проведенное исследование позволило разработать двухступенчатый алгоритм диагностических исследований для пациентов с риском развития гиперчувствительности к стоматологическим сплавам металлов:

- электропунктурная диагностика непереносимости конструкционных стоматологических сплавов металлов с целью индивидуального подбора;
- изготовление протезов с учётом индивидуального подбора конструкционных материалов.

Выводы

1. Электропунктурная диагностика по методам Nakatani и Фолля обладает высокой чувствительностью в отношении риска развития явлений индивидуальной гиперчувствительности к стоматологическим конструкционным сплавам металлов. Эти

методы позволяют оценить биосовместимость различных стоматологических конструкционных металлов с организмом пациента и могут служить методом выбора при индивидуальном их подборе.

2. Отсутствие у пациентов в группе риска случаев гиперчувствительности к конструкционным сплавам металлов после ортопедического лечения свидетельствует о целесообразности применения индивидуального их подбора у таких больных. Появление рецидивов у пациентов в группе непереносимости даже после индивидуального подбора материалов предположительно указывает на сложность металлотороксического воздействия ионизированных элементов сплава на тканевые белки, провоцирующего иммунный ответ.

3. На основании проводимых исследований предложен и апробирован научно-обоснованный алгоритм поэтапной диагностики гиперчувствительности к конструкционным сплавам металлов.

Список литературы

1. Бердникова Н. П. Сравнительная оценка методов диагностики непереносимости металлических включений в полости рта : автореф. дис. на соиск. уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 / Н. П. Бердникова. – М., 2002. – 16 с.
2. Кордіяк А. Ю. Клінічні особливості лікування та запобігання розладів місцевого і загального характеру при застосуванні зубних протезів на основі сплавів металів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.00.21 / А. Ю. Кордіяк. – К., 2008. – 29 с.
3. Никонов А. Ю. Биофизические методы в исследовании особенностей метаболической активности у больных с непереносимостью стоматологических ортопедических металлоконструкций / А. Ю. Никонов, В. И. Жуков, О. В. Зайцева // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 1. – С. 200–204.
4. Walter W. Indikationsentscheidung und Qualitaets-sicherung: aus der Arbeit eines Zahnärztlichen Qualitaetszirkels / W. Walter, J. Weinder // Quintessenz. – 1995. – Bd. 46. – P. 691–695.
5. Применение электроаккупунктуры по методике Р. Фолля для диагностики в стоматологии / И. Ю. Лебеденко, Ю. Л. Анисимов, Н. С. Куликов [и др.] // Новое в стоматологии. – 1994. – № 1. – С. 51–55.
6. Марков Б. П. Диагностика непереносимости металлических включений в полости рта / Б. П. Марков, И. Ю. Лебеденко, Ю. А. Джириков // Проблемы нейростоматологии и стоматологии. – 1998. – № 3. – С. 69–74.
7. Возможности компьютеризированной электропунктурной диагностики по методу Р. Фолля в терапии методами рефлексотерапии и гомеопатии : метод. рекомендации / О. Г. Яновский, К. М. Карлыев, Н. А. Королёва [и др.]. – М., 1999. – 27 с.
8. Худогов Г. И. Метод электроаккупунктурной диагностики в стоматологии / Г. И. Худогов, Т. И. Немцева // Рос. мед. журн. – 1998. – № 2. – С. 27–29.

А.Ю. Никонов

ПРОГНОЗУВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДБОРУ СТОМАТОЛОГІЧНИХ КОНСТРУКЦІЙНИХ СПЛАВІВ МЕТАЛІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ЗУБІВ І ЗУБНИХ РЯДІВ

Проведено дослідження електропровідності біологічно активних точок «стани лімфатичного меридіана» і «алергія голови» за методами В. Накатані та Р. Фолля у пацієнтів з проявами непереносимості металевих ортопедичних стоматологічних конструкцій. Протестовані такі конструкційні матеріали зубних протезів, як нержавіюча сталь 20X18H9T, кобальтохромовий сплав «Віталіум», нікель-хромовий сплав «Вірон-88». Виявлено, що при використанні сплаву «Віталіум» ризик розвитку явищ індивідуальної гіперчутливості до стоматологічних конструкційних сплавів металів найменший.

Ключові слова: конструкційні матеріали зубних протезів, електропунктурна діагностика, електропровідність, гіперчутливість.

A.Yu. Nikonov

PROGNOSIS FOR INDIVIDUAL MATCHING OF STOMATOLOGIC CONSTRUCTIVE METALLIC ALLOYS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DEFECTS OF TEETH AND DENTITIONS

It was investigated electroconductivity of biologically active points «states of lymphatic meridian» and «allergy of head» by methods of V. Nakatani and R. Foll in patients with manifestations of metallic toxicosis by dentures. It was tested following constructive materials: stainless steel 20X19N9T, cobaltic-chromic alloy «Vitalium», nickelic-chromic alloy «Viron-88». It was detected under using «Vitalium» alloy individual hypersensitiveness phenomenon development risk to stomatologic constructive metallic alloys is minimum.

Key words: constructive materials of prosthesis denture, electropunctural diagnosis, electroconduction, hypersensibility.

Поступила 20.12.10

ЮВІЛЕЙ

**ЮРІЙ БОГДАНОВИЧ ЧАЙКОВСЬКИЙ.
ДО 60-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ**

29 червня 2011 року виповнюється 60 років від дня народження мого шановного вчителя, прекрасної людини, великого вченого, члена-кореспондента НАМН України, професора кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Чайковського Юрія Богдановича. Його ім'я широко відомо не лише в наукових колах нашої країни, а й далеко за її межами.

Життєвий шлях Юрія Богдановича починався в місті Києві. Тут він у 1968 р. закінчив середню школу із золотою медаллю і поступив до Київського медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця. Він мав високі досягнення у навчанні, і саме в той час у Юрія Богдановича з'явився великий інтерес до науки, він активно брав участь у студентських наукових гуртках на кафедрах фармакології та патологічної анатомії, доповідав на студентських наукових конференціях України та зарубіжжя. Після закінчення Київського медичного інституту ім'я Ю.Б. Чайковського було занесено до «Золотої книги пошани».

Великий вплив на формування Юрія Богдановича як науковця мала його рідна тітка – Ірина Йосипівна Чайковська – видатний вчений-анатом.

Визначну роль у подальшому науковому житті Юрія Богдановича відіграли всебічно ґрунтовані, цікаві особистості, великі вчені-морфологи професори І.Є. Кефелі і А.К. Коломійцев, під керівництвом яких він у 1977 р. успішно захистив кандидатську дисертацію на тему «Мікрovasкуляризація сідничого нерва за умов його де- та регенерації». Дисертаційна робота була виконана на кафедрі нормальної анатомії Київського медичного інституту. У цій роботі були визначені нові наукові дані щодо відповідності у розташуванні нервових, судинних і сполучнотканинних елементів у ділянці регенераційної невроми та залежність структури судинного сплетення невроми від величини травми і типу шовного матеріалу, що використовується для з'єднання відрізків нерва. Також були з'ясовані нейровазальні та нейродесмальні зв'язки периферійного нерва під час його вторинної дегенерації та наступного відновлення. Доведена суттєва роль судин регенованого епіневрію в процесах формування і перебудови гемомікроциркуляторного русла сідничого нерва, після травми. Безперечно, ця дисертаційна робота мала важливе клінічне значення при впровадженні нових матеріалів для нейрорафії та при розробці нових операцій на нервових стовбурах.

Починаючи з 1981 р. Юрій Богданович працював на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Київського інституту вдосконалення лікарів, спочатку на посаді асистента, потім на посадах старшого викладача та доцента.

Працював він плідно, результати цієї праці відображені у багатьох наукових роботах, зокрема дисертаційній роботі на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук «Регенерація периферійного нерва за умов його ауто- та алопластики» (1989 р.). У цій роботі досліджені особливості реакцій структурних компонентів периферійного нерва при застосуванні різних видів нейропластики, доведена можливість збереження життєздатності клітин периферійної нейроглії за умов кріоконсервації, при температурі рідкого азоту. Юрій Богданович визначив, що інгібітори протеолітичних ферментів, інгібітори лейкотрієнів та інші про-

© Н.О. Мельник, 2011

тизапальні препарати стимулюють регенерацію периферійних нервів; запропонував нові методи мікрохірургічної ауто- й алонейропластики, які полягали у направленому впливі на реактивні зміни тканин у ділянці травми та забезпечували активізацію регенеративних процесів.

З того часу Юрій Богданович не зупинявся на досягнутому і продовжував плідно працювати з такими вченими, як А.К. Коломійцев, В.П. Яценко, Г.І. Когут, М.Ф. Дрюк, Ю.М. Зурнаджи та інші. Продовжуючи наукову роботу в галузі експериментальної морфології та нейрогістології, Ю.Б. Чайковський став визначним ученим-гістологом.

Коло інтересів Юрія Богдановича не обмежується дослідженнями нервової тканини, він є автором серії робіт історичного та публіцистичного напрямів, а також книги для школярів середнього та старшого шкільного віку «Розгадки таємниць людини». Юрій Богданович Чайковський глибоко шанує визначних вчених-анатомів і гістологів та приділяє багато уваги вивченню історії морфології. Зокрема, йому належить відкриття важливих фактів життя анатома Ф.А. Стефаніса, він вивчав біографії гістологів О.Г. Черняхівського, М.І. Зазибіна. Любов до художнього слова, до історії передалась йому від батька – відомого літературознавця і видавця Богдана Йосиповича Чайковського.

З 1992 р. Юрій Богданович Чайковський очолює кафедру гістології та ембріології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Під його керівництвом на кафедрі продовжують розвиватися наукові напрямки, які були засновані чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.І. Зазибіним, проф. К.С. Кабаком.

Ю.Б. Чайковський – член Міжнародної академії патології, Міжнародної організації вивчення мозку, президент Наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України.

Окрім фундаментальних досліджень нервової системи, Юрій Богданович проводить наукові дослідження імунної системи за умов патологічних станів нервової системи, вивчення розвитку хронічного гастриту і гастродуоденіту за умов хронічної інфекції носоглотки та структурних механізмів саногенезу гнійних і негнійних ран шкіри при застосуванні сорбентів.

Творчий доробок Ю.Б. Чайковського складає понад 450 наукових праць, 23 патенти та 5 монографій. Він бере активну участь в організації національних конгресів і конференцій морфологів. Його наукова діяльність відзначена Державною премією України в галузі науки і техніки у 1996 р., Премією Академії медичних наук України у 2001 р. Йому присвоєно почесне звання Заслужений діяч науки і техніки України, він є членом-кореспондентом НАМН України.

Юрій Богданович проводить надзвичайно велику навчально-методичну роботу. Він є співавтором підручника «Гістологія людини». Світ побачили написані у співавторстві підручники «Анатомія людини», «Терапевтична стоматологія дитячого віку». Разом із співробітниками кафедри та у співавторстві з колегами зі Львова, Івано-Франківська, Тернополя, Донецька протягом останніх 19 років Ю.Б. Чайковський створив навчальні посібники й атлас, які здобули широке визнання серед викладачів і студентів. Він є співавтором міжнародної гістологічної та ембріологічної номенклатури. Вільно володіє англійською мовою і є членом наукової редакційної ради та одним із перекладачів 29-го видання «Ілюстрованого медичного словника Дорланда». За його редакцією побачив світ переклад відомого у світі атласу з анатомії людини Ф. Неттера.

Юрій Богданович виконував велику адміністративну роботу – протягом 1994–2000 рр. був проректором з міжнародних зв'язків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, а в 2000–2011 рр. – начальник атестаційного відділу ВАК України. Він є членом спеціалізованої вченої ради з морфологічних спеціальностей у Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця.

Юрій Богданович – прекрасний учитель і наставник, ним підготовлені три доктори і 14 кандидатів наук. Учні Юрія Богдановича відзначають його ерудицію, організаторські здібності, інтелігентність, людяність.

Все життя Юрій Богданович працює з людьми і для людей, працює за покликанням, має великий талант, є видатним морфологом, чудовим педагогом та чуйною людиною.

Я вдячна долі і пишаюсь тим, що є ученицею Юрія Богдановича. Від усього серця вітаю його з днем народження і бажаю йому довгих років життя, міцного здоров'я, щастя, сімейного благополуччя, натхнення, невичерпної енергії для реалізації подальших наукових досягнень.

Н.О. Мельник

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

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

ТИХОНОВА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА
(1911–1988)

17 июня с. г. исполняется 100 лет со дня рождения хирурга Татьяны Ивановны Тихоновой. Она родилась в с. Кабаличи Бежецкого района Брянской области в крестьянской семье. После окончания Московского медицинского профилактического техникума в 1930 г. поступила в Харьковский медицинский институт. Будучи старостой курса, активно участвовала в общественной жизни, работала в научном кружке на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии. В 1935 г. поступает в аспирантуру на ту же кафедру.

В 1937 г. успешно защищает кандидатскую диссертацию на тему «Турецкое седло у детей (топографо-анатомическое исследование)» и становится ассистентом кафедры. Одновременно она является научным сотрудником Института охраны материнства и детства, а в свободное время совершенствует хирургические навыки в 5-й детской хирургической клинике.

С первых месяцев Великой Отечественной войны Т.И. Тихонова мобилизована на фронт в качестве главного хирурга эвакогоспиталей. В октябре 1943 г. направлена главным хирургом

Черногорской больницы Красноярского края, где она оказывала хирургическую помощь раненым, местным жителям.

В 1945 г. после окончания войны Татьяна Ивановна возвращается в Харьковский медицинский институт в качестве ассистента кафедры общей хирургии лечебного факультета. В 1952 г. её избирают доцентом этой же кафедры. В 1956 г. она защищает докторскую диссертацию «Влияние вагосимпатической блокады на течение язвенной болезни». В 1956–1958 гг. становится вторым профессором кафедры госпитальной хирургии, затем возвращается на кафедру общей хирургии в качестве заведующей.

В 1959 г. Т.И. Тихонову назначают заведующей кафедрой госпитальной хирургии лечебного факультета. За шесть лет пребывания в этой должности ей удаётся собрать вокруг себя замечательный творческий коллектив хирургов-педагогов. Среди них В.Т. Зайцев, Г.И. Дуденко, И.Г. Митасов, А.В. Береснев, Ф.С. Ткач и др. Благодаря творческой активности, современному подходу к научным исследованиям сотрудники кафедры успешно решали актуальные вопросы лечения острых заболеваний органов брюшной полости, особенно гериатрической группы больных.

С 1965 г. Т.И. Тихонова вновь заведует кафедрой общей хирургии лечебного факультета, на которой она остаётся до конца своей академической деятельности – до 1975 г., посвятив в общей сложности 21 год своей хирургической и педагогической деятельности этой кафедре.

Научная тематика в этот период посвящена диагностике и лечению острых заболеваний органов брюшной полости, патологии желудка, поджелудочной железы, жёлчного пузыря и внепечёночных протоков.

Т.И. Тихонову отличали широкий научный кругозор, увлечённость работой, она внедряла в работу клиники всё современное и прогрессивное. Под её руководством совершенствовались методики оперативных вмешательств при повторных операциях на жёлчных путях, при высоких поражениях раком желудка и органов грудной полости. Научная работа «Функ-

циональное изменение коры надпочечников при некоторых острых заболеваниях органов брюшной полости» была отмечена премией Харьковским научным медицинским обществом им. Н.П. Тринклера.

Профессор Т.И. Тихонова является автором 80 научных работ, среди них монография «Острые панкреатиты». Она подготовила 9 кандидатов медицинских наук.

Результаты работы возглавляемых ею кафедр неоднократно освещались в работе всесоюзных и республиканских съездов и конференций хирургов. В 1960 г. Татьяна Ивановна была делегатом Международного симпозиума по пластической хирургии в Чехословакии.

За время работы в Харьковском медицинском институте проф. Т.И. Тихонова несколько лет была деканом лечебного факультета, в 1960–1962 гг. – проректором института по научной работе. Вела большую общественную работу. На протяжении многих лет была председателем институтского общества «Знание» и женского совета института, членом правления и председателем ревизионной комиссии Харьковского хирургического общества, в 1972 г. её избрали почётным членом общества.

Т.И. Тихонова была награждена медалью «За трудовую доблесть», Почётной грамотой Президиума Верховного Совета УССР, юбилейными медалями.

Т.И. Тихонова была высококвалифицированным специалистом, прекрасным педагогом, в ней сочетались принципиальность и требовательность руководителя, скромность и доброжелательность.

Скончалась проф. Т.И. Тихонова внезапно в 1988 г. от острого нарушения мозгового кровообращения.

В.А. Сипливый, А.Г. Гузь
Харьковский национальный медицинский университет

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 5 и до 12 страниц текста, обзорных — до 15 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на диске в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на диске 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 прилагается официальное направление от руководителя учреждения.

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

УДК

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Перспективность исследования

Список литературы — не менее 7 источников (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 рецензирование и редактирование. 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, ХНМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.

e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru