

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК [616-001.17-085.33-092.9:612.015.14

Т.В. Звягинцева, А.В. Александрова

Харьковский национальный медицинский университет

**ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА
МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ДОКСИЦИКЛИНА
НА СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВЫХ РАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Изучены показатели про- и антиоксидантной системы (содержание диеновых конъюгат, ТБК-активных продуктов, активность каталазы и супероксиддисмутазы) в коже крыс в процессе заживления термического ожога. Установлено, что применение доксициклина приводит к наиболее интенсивному снижению вторичных ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов и повышению активности ферментов антиоксидантной системы по сравнению с тиотриазолином.

Ключевые слова: *ожоговая рана, перекисное окисление липидов, ферменты антиоксидантной системы, доксициклин.*

Анализ механизмов развития ожоговой болезни включает рассмотрение свободнорадикальных нарушений как одного из перво-степенных факторов патогенеза [1]. Дисбаланс про- и антиоксидантной системы – интенсивная генерация радикальных продуктов и усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводит к нарушению структуры и функции клеточных мембран, наблюдается генерализованный характер свободнорадикальной патологии [2]. В связи с этим проблема изучения механизмов коррекции свободнорадикальных процессов и активности ферментов антиоксидантной системы при ожоговой ране является актуальной [3]. Известно, что доксициклин, как ингибитор матричных металлопротеиназ, подавляет протеолиз [4], избыточный протеолиз приводит к нарушению процессов заживления ран, в том числе и ожоговых [5]. Однако состояние прооксидантной системы и активность ферментов антиоксидантной системы при лече-

нии термических ожогов доксициклином в существующей литературе не освещены. Поэтому целью исследования было изучить влияние доксициклина на процессы ПОЛ и состояние антиоксидантной системы при лечении ожоговых ран в эксперименте.

Материал и методы. Исследования проведены на 96 крысах популяции WAG массой 200–250 г. Животные были разделены на четыре группы: интактные (1-я группа), с экспериментальным ожогом без лечения (2-я группа), леченные тиотриазолином (препарат сравнения) в дозе 30 мг/кг (3-я группа), лечение доксициклином в дозе 2,5 мг/кг (4-я группа). Препараты вводили внутривентрикулярно в крахмальной взвеси однократно с первого дня ожога и на протяжении 28 суток. Животных выводили из эксперимента в соответствии с правилами биоэтики на 7, 14, 21 и 28-е сутки. Состояние ПОЛ в раневом очаге оценивали по содержанию диеновых конъюгат (ДК) согласно методу И.Д. Стальной в мо-

© Т.В. Звягинцева, А.В. Александрова, 2012

дификации В.И. Скорнякова с соавт. [6] и по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) по методу, описанному в работе [7]. Активность ферментов антиоксидантной системы оценивали по содержанию каталазы методом, основанным на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [8], и супероксиддисмутазы (СОД) методом окисления кверцетина в модификации В.А. Костюка с соавт. [9].

Результаты и их обсуждение. Содержание ДК в коже животных с термическим ожогом без лечения было повышенным по сравнению с нормой на протяжении всего периода эксперимента (рис. 1).

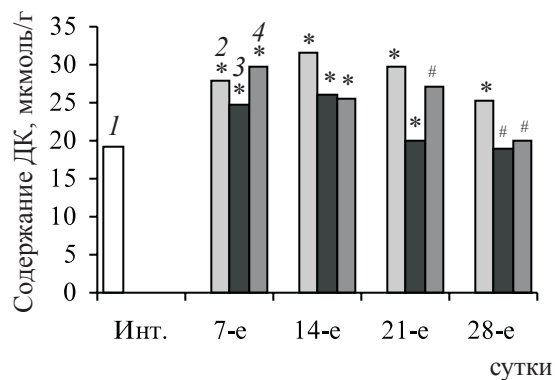


Рис. 1. Содержание ДК в коже крыс при термическом ожоге:

1 – интактные; 2 – с экспериментальным ожогом без лечения; 3 – леченные тиотриазолином; 4 – леченные доксициклином; * относительно интактной группы, # относительно группы без лечения ($p < 0,05$)

Под влиянием тиотриазолина происходило снижение концентрации первичных продуктов ПОЛ до нормы начиная с 21-х суток. При этом в сравнении с группой без лечения содержание ДК в очаге также снижалось с 21-х суток (тенденция) и было достоверно меньше на 28-е сутки.

Лечение доксициклином также приводило к уменьшению содержания продуктов ПОЛ в очаге, однако характер изменений был не столь выраженным по интенсивности и времени, как при лечении тиотриазолином. Так, снижение показателя до нормы происходило только к 28-м суткам. В это время наблюдалось снижение содержания ДК в очаге на 20 % по сравнению с группой без лечения.

Что касается содержания вторичных продуктов ПОЛ, то в динамике развития ожога повторилась направленность изменений – увеличение концентрации их в очаге на протяжении всего времени исследования (рис. 2).

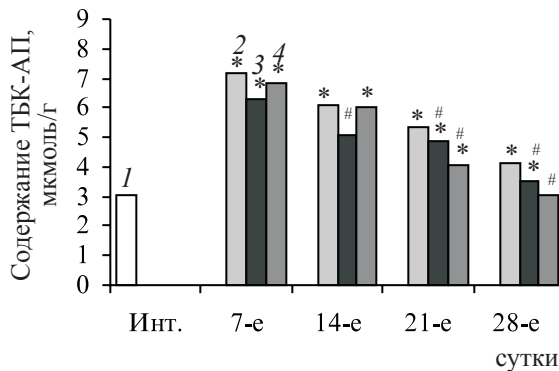


Рис. 2. Содержание ТБК-активных продуктов в коже крыс при термическом ожоге.

1–4 – те же, что и на рис. 1

Под влиянием тиотриазолина содержание ТБК-АП (как и ДК) прогрессивно снижалось до физиологических значений начиная с 21-х суток и до конца эксперимента. В эти сроки отмечалось достоверное снижение концентрации вторичных продуктов ПОЛ в сравнении с группой без лечения.

В группе крыс, получавших лечение доксициклином, содержание ТБК-АП имело направленность, аналогичную таковой при лечении тиотриазолином: снижение до нормы к 28-м суткам эксперимента. Начиная с 21-х суток отмечалось достоверное уменьшение вторичных продуктов ПОЛ по сравнению с группой без лечения.

Параллельное исследование каталазы в группе животных без лечения выявило достоверное снижение активности энзима на протяжении всего эксперимента, особенно выраженное в первые две недели наблюдения (рис. 3).

Применение тиотриазолина не приводило к восстановлению активности каталазы. Ни в одном сроке наблюдения не обнаруживалось достоверных отличий по сравнению с группой без лечения. И только под влиянием доксициклина происходило восстановление активности каталазы к 28-м суткам. На 21-е и 28-е сутки активность энзима была выше соответствующих показателей без лечения в 1,2 раза.

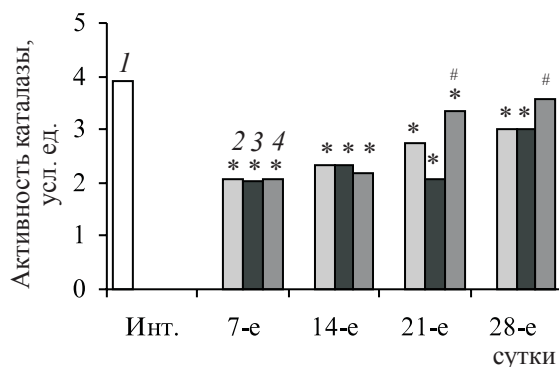


Рис. 3. Активность каталазы в коже крыс при термическом ожоге. 1–4 – те же, что и на рис. 1

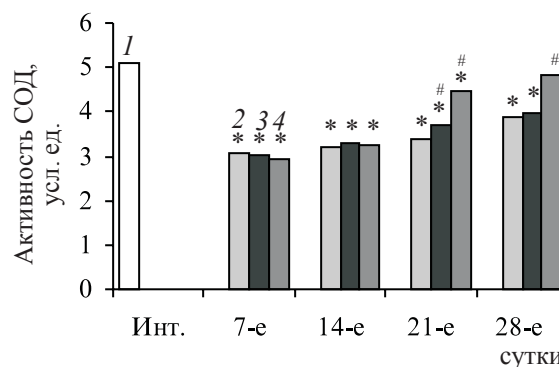


Рис. 4. Активность СОД в коже крыс при термическом ожоге. 1–4 – те же, что и на рис. 1

Активность СОД в очаге термического ожога (как и каталазы) была сниженной на протяжении 28 суток с минимальными значениями на протяжении первых 14 суток.

Под влиянием тиотриазолина активность СОД, хотя и не достигала показателей интактных животных, но на 21-е сутки оказывалась выше, чем в группе без лечения (рис. 4).

И только в группе животных, получавших доксициклин, активность СОД достоверно восстанавливалась на 28-е сутки. На 21-е сутки активность энзима в 1,3 раза, а на 28-е сутки в 1,2 раза превышала соответствующий показатель в группе без лечения

Таким образом, синтетический ингибитор матричных металлопротеиназ доксициклина в дозе 2,5 мг/кг оказывает положитель-

ное воздействие на состояние окислительных процессов в очаге термического ожога – подавляет процессы перекисидации и восстанавливает активность ключевых антиоксидантных ферментов.

Выводы

1. Применение синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина в дозе 2,5 мг/кг при термическом ожоге приводит к снижению содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в очаге, превосходя препарат сравнения тиотриазолин по влиянию на вторичные продукты ПОЛ.

2. Доксициклин наиболее активно повышает активность антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы в очаге по сравнению с препаратом тиотриазолин.

Список литературы

1. Звягинцева Т. В. Лечебно-профилактическое действие мази тиотриазолина при местных лучевых повреждениях кожи в эксперименте / Т. В. Звягинцева, С. И. Миронченко, Е. В. Желнин // Эксперим. і клін. медицина. – 2009. – № 3. – С. 54–57.
2. Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a Review / C. Fendri, A. Mechri, G. Khiari [et al.] // Encephale. – 2006. – Mar–Apr. – Vol. 32. – P. 244–252.
3. Oxidative stress and antioxidative mobilization in burn injury / A. Parihar, M. S. Parihar, S. Milner, S. Bhat // Burns. – 2008. – Vol. 34 (1). – P. 6–17.
4. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial / D. L. Brown, K. K. Desai, V. A. Vakili [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 733–738.
5. Абаев Ю. К. Биология заживления острой и хронической раны // Ю. К. Абаев // Мед. новости. – 2003. – № 6. – С. 3–10.
6. Скорняков В. И. Продукты перекисного окисления липидов в спинно-мозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой / В. И. Скорняков, Л. А. Кожемякин, В. В. Смирнов // Лаб. дело. – 1988. – № 8. – С. 14–16.
7. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов // Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы); под ред. проф. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1997. – С. 48–52.

8. *Барабой В. А.* Методические особенности исследования перекисного окисления / В. А. Барабой, В. Э. Орел, И. М. Карнаух // Перекисное окисление и радиация. – К. : Наук. думка, 1991. – С. 52–75.

9. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

Т.В. Звягинцева, А.В. Александрова

ВПЛИВ СИНТЕТИЧНОГО ІНГІБИТОРА МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ДОКСИЦИКЛІНУ НА СТАН ПРОЦЕСІВ ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ

Вивчено показники про- і антиоксидантної систем (вміст дієнових кон'югат, ТБК-активних продуктів, активності каталази та супероксиддисмутаз) у вогнищі в процесі загоювання термічного опіку. Встановлено, що застосування доксицикліну призводить до найбільш інтенсивного зниження вторинних ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів і підвищення активності ферментів антиоксидантної системи в порівнянні з тіотриазоліном.

Ключові слова: *опікова рана, перекисне окиснення ліпідів, ферменти антиоксидантної системи, доксициклін.*

T.V. Zvyagintseva, A.V. Aleksandrova

INFLUENCE OF SYNTHETIC INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES DOXYCYCLINE ON STATE OF PROCESS PRO- AND ANTIOXYDATIVE SYSTEM

Indices of pro- and antioxydative system (contents of dienic conjugates, TBA-active products, activity of catalase and superoxyddismutase) in skin during burn healing have been studied. Usage of doxycycline resulted in decrease TBA-active products of peroxydative oxydation of lipids and increase activity of antioxydative system enzymes that were more pronounced in comparison with thiotriazolin.

Key words: *burn injury, peroxydative oxidation of lipids, enzymes of antioxydative system, doxycycline.*

Поступила 22.03.12

УДК 616-097+616.24]-001.5

М.І. Марущак, Л.А. Грищук, Н.І. Ярема

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

КАСПАЗНИЙ МЕХАНІЗМ АКТИВАЦІЇ АПОПТОЗУ В ПАТОГЕНЕЗІ НСІ-ІНДУКОВАНОГО ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Досліджено активність каспази-3 в крові і бронхоальвеолярному змиві експериментальних тварин у різні фази гострого ураження легень. Отримані результати вказують на те, що в міру прогресування гострого ураження легень у бронхоальвеолярному змиві зростає активність каспази-3, яка позитивно сильно корелює з кількістю нейтрофілів, що несуть мембранозв'язуючий рецептор ФНП типу 1.

Ключові слова: каспаза-3, рецептор фактора некрозу пухлин-α, бронхоальвеолярний змив, кров, гостре ураження легень.

Гостре ураження легень є однією з основних причин смерті пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії в усьому світі і виникає внаслідок прямого (пневмонії, аспірація) чи непрямого легеневого ураження при травмі або сепсисі [1]. Гостре ураження легень пов'язане з вираженим нейтрофільним альвеолітом, зміною легеневої проникності, що веде до ендотеліальної та епітеліальної дисфункцій [2]. Хоча знання про механізми розвитку і прогресування цього захворювання стали глибшими, обґрунтованішими, проте смертність і надалі залишається високою [3], що потребує подальшого дослідження даної проблеми.

Процес запрограмованої смерті клітин, або апоптоз, відіграє важливу регулюючу роль у збереженні багатьох біологічних процесів, зокрема запальної відповіді при гострому ураженні легень [4]. Два відомих шляхи апоптозу включають внутрішній, або мітохондріальний, з участю білків родини Bcl-2, цитохрому С і каспази-9 та зовнішній з активацією каспази-8 при зв'язуванні специфічного рецептора клітин Fas- і розчинних рецепторів фактора некрозу пухлини (ФНП) на поверхні клітини [5]. Каспази, або цистеїн-аспарагінові протеази, можна розглядати як критичні ефекторні молекули запрограмованої смерті клітин, при цьому каспаза-3 відіграє важливу роль у реалізації як мітохондріального, так і рецепторного шляху запуску апоптозу [6].

Метою дослідження було визначити активність каспази-3 в лейкоцитарно-лімфоцитарній фракції крові та гомогенаті легень у щурів за умови експериментального гострого ураження легень у динаміці та встановити взаємозв'язок між їх рівнем і кількістю клітин, що несуть мембранозв'язуючий рецептор ФНП типу 1.

Матеріал і методи. Досліди були проведені на 32 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г, що утримувались на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету. Утримання тварин і експерименти проводились у відповідності до «Положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [7]. Тварин розподілили на п'ять груп по шість особин у кожній: 1-ша група – контрольна; 2-га – 5-та групи – уражені хлоридною кислотою тривалістю відповідно 2, 6, 12 та 24 год.

Щурів анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси тварини. Вентральну сторону ший обробляли хлоргексидином і робили 0,5-сантиметровий серединний розріз для візуалізації трахеї. Тварин розміщували горизонтально під кутом 45°, інсуліновим шприцом вводили в трахею HCl, рН 1,2 в дозі 1,0 мл/кг

© М.І. Марущак, Л.А. Грищук, Н.І. Ярема, 2012

на вдиху. Тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг.

Через 2, 6, 12 та 24 години проводили еутаназію щурів методом введення тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини, дотримуючись правил гуманного ставлення до тварин. Після забою тваринам розкривали грудну клітку і відділяли легенево-серцевий комплекс. Для дослідження використовували гепаринізовану цільну кров, гомогенат легень та бронхоальвеолярний змив. З легень бронхоальвеолярний змив отримували за стандартною методикою [8].

Для визначення каспази в супернатанті гомогенату легень і лейкоцитарно-лімфоцитарній фракції крові до 0,7 мл досліджуваної рідини додавали 0,25 мл буфера і 50 мкл 2 мМ ДЕВД-*n*-НА та інкубували протягом 2 год при 37 °С, визначали інтенсивність світлопоглинання при 405 нм, яке прямо пропорційне продукту гідролізу ацетил-Асп-Глу-Вал-Асп *n*-нітроаніліду каспазою-3-*n*-нітроаніліну [9].

Кількість нейтрофілів бронхоальвеолярного змиву, що несуть мембранозв'язуючий рецептор ФНП типу 1 (TNF-R1), оцінювали методом проточної лазерної цитометрії на проточному цитометрі Epics XL («Beckman Coulter», США) з використанням мічених моноклональних антитіл до TNF-R1 (CD120a) («Nucult biotech», Нідерланди) [10].

Статистичний аналіз проводили з використанням *t*-test у випадку параметричних і непараметричних методів Фішера, Манна-Уїтні. Величини представлені як Mean±SD, де Mean – середнє значення показника, SD – стандартна похибка, *p*<0,05.

Кореляційний аналіз проводили між усіма досліджуваними показниками. Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції (*r*) та його достовірність (*p*), що відповідним чином позначалося у таблицях (кореляційних матрицях). Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний при *p*<0,05.

Результати. Оскільки каспазу-3, яка розщеплює важливі для підтримання клітинного гомеостазу протеїни, вважають основною ефекторною молекулою у «виконавчій» стадії в багатьох моделях апоптозу, було логічно з'ясувати її активність під час апоптозу, індукованого гідрохлоридною кислотою при моделюванні гострого ураження легень. Дослідження активності каспази-3 вказало на те, що

при гострому ураженні легень у крові експериментальних тварин концентрація даної протеїнази практично не змінювалася порівняно з даними контролю і дослідних груп (*p*>0,05), табл. 1.

Таблиця 1. Зміна концентрації каспази-3 в плазмі крові і гомогенаті легень у щурів при експериментальному гострому ураженні легень (n=6)

Група тварин	Каспаза-3, (M±m) пмоль/мг білка	
	кров	бронхоальвеолярний змив
1-ша (контроль)	19,43±0,88	23,96±4,40
2-га	18,50±1,45*	35,78±2,54*
3-тя	16,65±1,64*#	45,42±2,72*#
4-та	15,98±1,41*#	56,17±3,42*#
5-та	16,23±1,36*#	72,27±4,71*#

Примітка. * Різниця достовірна у порівнянні з контрольними тваринами; # у порівнянні з ураженими тваринами.

Проведений аналіз отриманих результатів активності каспази-3 в гомогенаті легень показав, що дана цистеїнова протеїназа рівномірно зростала у всіх дослідних групах протягом моделювання гострого ураження легень, індукованого введенням гідрохлоридної кислоти (*p*<0,001). Так, через 2 години експерименту концентрація каспази-3 зросла на 49,33 % порівняно з контролем, через 6 годин на 26,94 % відносно даних 2-ї дослідної групи, через 12 годин на 23,67 % порівняно з 3-ю дослідною групою і через 24 години на 28,66 % порівняно з попередньою групою (табл. 1).

При порівнянні результатів каспазного шляху апоптозу виявлено, що, незважаючи на прогресивне зростання каспази-3 в гомогенаті легень, у плазмі крові активність цистеїнової протеїнази залишається практично незмінною (рис. 1). Це свідчить про відмінність реалізації програмованої смерті клітин, що може бути обумовлено, по-перше, різним рівнем проапоптогенних сигналів у крові й легенях, по-друге, різною кількістю клітин, що несуть на собі апоптогенні рецептори.

Відомо, що всі популяції лейкоцитів, які приймають участь у запальному процесі при

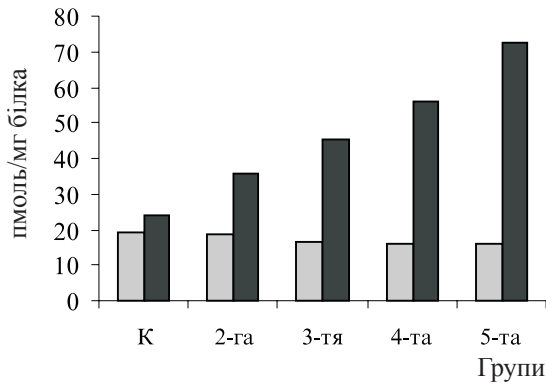


Рис. 1. Концентрація каспази-3 у плазмі крові (1) і гомогенаті легень (2) щурів при гострому ураженні легень. (К – контроль)

гострому ураженні легень, у тому числі і нейтрофіли, виділяють цитокіни, основною мішенню яких є ендотелій судин [11]. Сучасними дослідженнями доведено, що цитокіни, серед яких і ФНП- α , є сигнальними молекулами початку, розвитку і прогресування запальної відповіді на місцевому і системному рівнях. Слід зауважити, що біоактивність ФНП залежить від концентрації самого цитокіну, концентрації відповідних рецепторів на поверхні клітин-мішеней і від кількості циркулюючих антагоністів [12]. Тому було досліджено рецепторний механізм апоптозу шляхом встановлення кореляційних зв'язків з кількістю клітин, що несуть мембранозв'язуючий рецептор ФНП типу 1 (TNF-R1). Встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між кількістю нейтрофілів з TNF-R1 та активністю каспази-3 в легенях у тварин всіх груп спостереження (табл. 2).

Обговорення результатів. Значне зростання активності каспази-3 може бути зумовлено втягненням мітохондріального шляху апоптозу, який пов'язаний з надходженням з середини клітини проапоптогенних сигналів, до яких відносяться активні форми кисню. Попередньо нами досліджено, що при гострому ураженні легень відмічається інтенсифікація процесів вільнорадикального перекисного окиснення, основним ініціатором якого є активні форми кисню [13]. Генерація кисневих радикалів стимулює апоптоз шляхом зниження потенціалу мембрани мітохондрій, що свідчить про відкриття пор і деполаризацію мембрани мітохондрій [14]. Потрібно зауважити, що утворенню пор сприяє каспаза-8, яка активується при взаємодії

Таблиця 2. Вірогідні кореляційні зв'язки між активністю каспази-3 та кількістю клітин, що несуть мембранозв'язуючий рецептор ФНП типу 1 при гострому ураженні легень

Дослідна група	Коефіцієнт кореляції r_{xy}	p
2-га	0,88	<0,01
3-тя	0,90	<0,001
4-та	0,95	<0,001
5-та	0,81	<0,01

ФНП- α з мембранозв'язуючими рецепторами цього інтерлейкіну. В результаті розвивається набряк мітохондріального матриксу, відбуваються розрив зовнішньої мітохондріальної мембрани і вихід цитохрому C, AIF (apoptosis inducing factor), що активує каспазу-3, вторинного активатора каспаз мітохондріального походження, а також інших проапоптозних білків із міжмембранного простору в цитозоль (рис. 2).

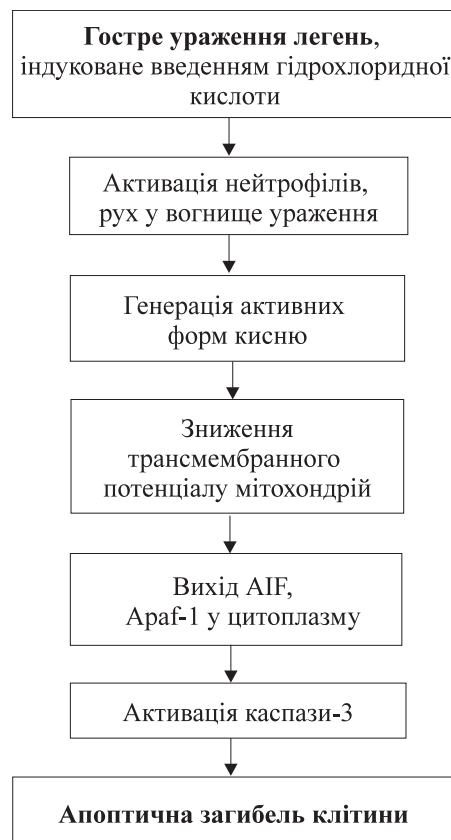


Рис. 2. Патогенетичне обґрунтування мітохондріального шляху апоптозу при гострому ураженні легень

Активність каспази-3 регулюється як зовнішніми, так і внутрішніми ФНП-рецептор-опосередкованими механізмами апоптозу. В даний час встановлено, що більшість цитотоксичних ефектів ФНП опосередковані TNF-R1 через його взаємодію з TRADD (зв'язаний з TNF-R1 домен смерті) [15]. Це підтверджується і нашими дослідженнями, які вказують на достовірне зростання активності каспази-3 в міру збільшення відсотка нейтрофілів, що несуть TNF-R1 при гострому ураженні легень, індукованому інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти.

Висновки

Зміна активності ефекторних компонентів каскаду каспаз, зокрема каспази-3, за умов гострого ураження легень, індукованого інтратрахеальним введенням гідрохлоридної

кислоти, призводить до реалізації загибелі нейтрофілів шляхом апоптозу. Одними з потенційних механізмів, відповідальними за активацію каспазного шляху, є надмірна генерація активних форм кисню та зростання кількості нейтрофілів, що несуть мембранозв'язуючий рецептор ФНП типу 1.

Перспективи подальших досліджень.

Для патогенетичного обґрунтування шляхів програмованої смерті клітини планується провести порівняльний аналіз кореляційних зв'язків між рівнем раннього апоптозу і показниками трансмембранного потенціалу мітохондрій, активних форм кисню та активності каспаз у крові та бронхоальвеолярному змиві у щурів для виявлення додаткових патогенетичних механізмів формування гострого ураження легень.

Список літератури

1. Ware L. B. The acute respiratory distress syndrome / L. B. Ware, M. A. Matthay // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1334–1349.
2. Apoptosis and epithelial injury in the lungs / T. R. Martin, N. Hagimoto, M. Nakamura, G. Matute-Bello // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 214–220.
3. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group / M. A. Matthay, G. A. Zimmerman, C. Esmon [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1027–1035.
4. Acute lung injury: apoptosis in effector and target cells of the upper and lower airway compartment / B. Roth Z'graggen, J. Tornic, B. Müller-Edenborn [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. – 2010. – Vol. 161. – P. 324–331.
5. Ільїнська І. Ф. Апоптоз, апоцитоз та їх роль в імунній відповіді (аналітичний огляд) / І. Ф. Ільїнська // Лаб. діагностика. – 2002. – № 3. – С. 66–72.
6. Глумчер Ф. С. 1-й Український конгрес по вопросам антимикробной терапии: событие для отечественного здравоохранения / Ф. С. Глумчер, И. Г. Березняков, Г. К. Решедько // Здоров'я України. – 2007. – № 2/1. – С. 16–18.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg, 1986. – № 123. – 52 p.
8. Патогенетична роль нейтрофільних гранулоцитів у розвитку гострого ураження легень / А. А. Гудима, М. І. Марущак, Г. Г. Габор, М. І. Куліцька // Буковинський медичний вісник. – 2011. – № 3. – С. 82–86.
9. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia / M. Bonomini, S. Dottori, L. Amoroso [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 2 (8). – P. 1275–1281.
10. Часовских Н. Ю. Роль протеинкиназ JNK и p38 в регуляции апоптоза мононуклеарных лейкоцитов крови при окислительном стрессе / Н. Ю. Часовских // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – № 3. – С. 38–43.
11. Пасечник А. В. Апоптоз нейтрофилов как параметр воспалительной реакции при патологии / А. В. Пасечник, В. А. Фролов // Вестник РУДН, сер. Медицина – 2004. – Т. 25, № 1. – С. 103.
12. Mann D. L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart / D. L. Mann // Heart Fail. Rev. – 2001. – Vol. 6 (2). – P. 71–80.
13. Гришук Л. А. Динаміка перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів за умов гострого ураження легень / Л. А. Гришук, М. І. Марущак // Туберкульоз, легеневої хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2 (05). – С. 16–20.

14. Мишуніна Т. М. Основні молекулярні механізми апоптозу та їх порушення при канцерогенезі щитоподібної залози (огляд літератури) / Т. М. Мишуніна, М. Д. Тронько // Журн. АМН України. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 611–633.

15. Mani Chopra. Acute lung injury: Apoptosis and signaling mechanisms / Mani Chopra, Jayne S. Reuben, Avadhesh C. Sharma // Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Vol. 234. – P. 361–371.

М.И. Марущак, Л.А. Грищук, Н.И. Ярема

КАСПАЗНЫЙ МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ НСИ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Исследована активность каспазы-3 в крови и бронхоальвеолярном смыве экспериментальных животных в различные фазы острого поражения лёгких. Полученные результаты указывают на то, что по мере прогрессирования острого поражения лёгких в бронхоальвеолярном смыве возрастает активность каспазы-3, которая положительно сильно коррелирует с количеством нейтрофилов, несущих мембраносвязывающий рецептор ФНО типа 1.

Ключевые слова: каспаза-3, рецептор фактора некроза опухолей- α , бронхоальвеолярный смыв, кровь, острое поражение лёгких.

М.І. Marushchak, L.A. Hryshchuk, N.I. Yarema

CASPASE MECHANISM OF APOPTOSIS ACTIVATION IN THE PATHOGENESIS OF HCl-INDUCED EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY

The activity of caspase-3 in blood and bronchoalveolar lavage of experimental animals in different phases of acute lung injury were examined. The results indicate that the progression of acute lung injury is increased the activity of caspase-3 in bronchoalveolar lavage, which is strongly positively correlated with the number of tumor necrosis factor receptor 1.

Key words: caspase-3, tumor necrosis factor, bronchoalveolar lavage, blood, acute lung injury.

Поступила 26.03.12

УДК 616.832-004.2:616-092.9

Т.М. Воробьёва, А.В. Шляхова, Е.В. Веселовская

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕБЮТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У КРЫС РАЗНОГО ПОЛА

Проведён сравнительный анализ двигательной активности у самок и самцов интактных крыс и с модельным рассеянным склерозом. На протяжении исследования по показателям Суок-теста интактные самки были активнее самцов, а в группе иммунизированных крыс половых различий в поведении не отмечалось. Показано, что предвестниками клинических признаков заболевания рассеянным склерозом у животных являются мотосенсорные и вестибулярные дисфункции, а также нарушения в эмоциональной сфере.

Ключевые слова: *двигательная активность, рассеянный склероз, половые различия.*

Рассеянный склероз является хронической патологией ЦНС, в основе которой лежат воспалительный процесс, прогрессирующая демиелинизация и повреждение аксонов. Заболевание характеризуется развитием многочисленных склеротических очагов преимущественно в белом веществе головного и спинного мозга, а также значительными функциональными нарушениями. Клиническими проявлениями рассеянного склероза являются нарушения в двигательной, координаторной, чувствительной сферах, расстройства зрения, слуха, а также изменения интеллекта [1]. Результаты клинических исследований подтверждают, что женщины болеют рассеянным склерозом в два раза чаще, чем мужчины [2, 3].

Целью данного исследования было изучить выраженность моторных нарушений при дебюте рассеянного склероза у крыс разного пола.

Материал и методы. Исследования проведены на 40 беспородных белых крысах (20 самок и 20 самцов), разделенных на опытные (с дебютом рассеянного склероза) и контрольные (интактные) группы по 10 особей. Для оценки половых различий поведения, моторных функций, а также эмоционального состояния животных применяли Суок-тест [4]. При тестировании крыс учитывали следующие показатели: латентный период вы-

хода из центральной зоны, ориентировочно-исследовательские реакции, горизонтальную активность, число переходов через центральную зону и соскальзываний задних лап, груминг, вегетативные проявления. Вычисляли среднее расстояние между остановками как отношение количества пройденных сегментов к количеству остановок. Кроме того, измеряли массу крыс и латентный период иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» [5]. Модель рассеянного склероза создавали путём индукции экспериментального аллергического энцефаломиелита посредством иммунизации аллогенными тканями головного (перивентрикулярная область, оливы) и спинного мозга в гомогенизированном виде в дозе 120 мг на одно животное с 0,2 мл полного адьюванта Фрейнда, подкожно в область шейных позвонков (во избежание развития локального очага воспаления на подушечках лап) [6]. Степень выраженности неврологических расстройств оценивали по шкале, предложенной Ю.Л. Житнухиным с соавт. [7]. Суок-тест и определение латентного периода иммобильности в указанном тесте «подвешивание за хвост» проводили на 7, 12, 16, 20 и 23-и сутки после введения антигенной смеси. Цифровые данные обработали статистически с использованием непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни.

© Т.М. Воробьёва, А.В. Шляхова, Е.В. Веселовская, 2012

Результаты и их обсуждение. При выполнении Суок-теста в поведении интактных самцов и самок крыс достоверных различий выявлено не было (рис. 1). Кроме того, животные не различались и по массе тела (рис. 2, А). Поскольку основным критерием формирования равноценных групп крыс (как интактных, так и с дебютом рассеянного склероза) служили показатели Суок-теста,

оказалось, что по показателям иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» самки обеих групп достоверно различались между собой (рис. 2, Б).

На 7-е сутки исследования интактные самки были более активны, чем иммунизированные антигенной смесью самки, что подтверждалось достоверным усилением исследовательской и горизонтальной активности.

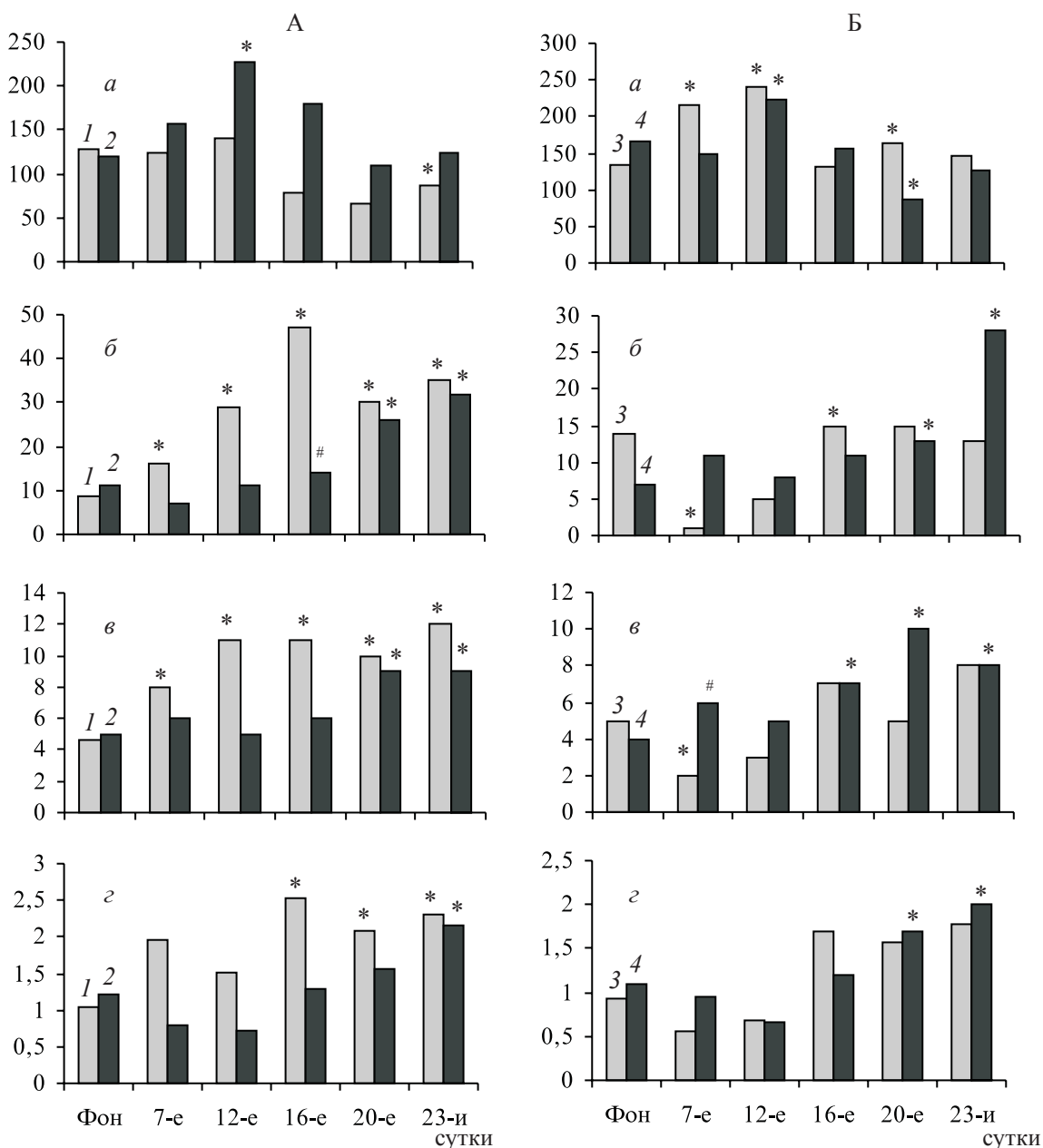


Рис. 1. Динамика показателей Суок-теста у самок контрольной (1) и опытной (2) групп (А) и самцов контрольной (3) и опытной (4) групп (Б):
 а – латентный период выхода из центральной зоны, б – горизонтальная активность, в – исследовательская активность, з – среднее расстояние между остановками.
 р<0,05; * по сравнению с фоном, # – по сравнению с контрольной группой

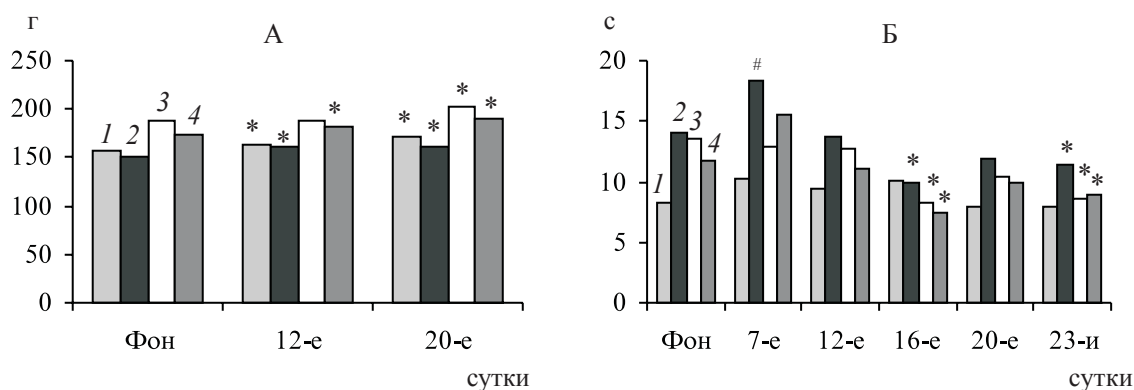


Рис. 2. Изменения массы (А) и латентного периода иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» (Б) у самок контрольной (1) и опытной (2) групп и самцов контрольной (3) и опытной (4) групп. $p < 0,05$; * по сравнению с фоном, # по сравнению с контрольной группой

Следует отметить, что активное поведение интактных самок сохранялось до конца исследования (см. рис. 1, А). У самок с дебютом рассеянного склероза выявлено достоверное повышение количества замираний по сравнению с интактными самками и количества соскальзываний задних лап с шеста в сравнении с фоном. У самцов с дебютом рассеянного склероза показатели исследовательской активности и вегетативных реакций были достоверно выше, чем у интактных самцов. Последние достоверно медленнее выходили из центральной зоны, чем до иммунизации, снижали горизонтальную и исследовательскую активность (рис. 1, Б).

На 12-е сутки после введения антигенной смеси животные обеих опытных групп (2-й и 4-й) были малоподвижны, что привело к достоверному повышению латентного периода выхода их из центральной зоны до максимальных значений при низкой горизонтальной и исследовательской активности, в то время как самки контрольной группы (1-й и 3-й) были более активными и подвижными (рис. 1). На 16-е сутки после иммунизации у самцов с дебютом рассеянного склероза наблюдали достоверное усиление ориентировочно-исследовательских реакций и увеличение количества соскальзываний задних лап с шеста по сравнению с фоном, а вегетативных проявлений – по сравнению с интактной группой; у самок с дебютом рассеянного склероза отмечали снижение горизонтальной активности в сравнении с интактной группой (рис. 1). Кроме того, как у самцов, так и у самок с дебютом рассеянного склероза до-

стоверно увеличилась выраженность реакции замиранья. На 20-е сутки после иммунизации у самцов с дебютом рассеянного склероза на фоне максимально выраженной исследовательской активности снижался латентный период выхода из центральной зоны, усиливалась горизонтальная активность, увеличивалось среднее расстояние между остановками, и такое поведение у самцов данной группы сохранялось до конца наблюдений. У самок с дебютом рассеянного склероза в этот период отмечалось только усиление поисковой активности и груминга, и только в конце исследования (23-и сутки) – достоверное повышение горизонтальной и исследовательской активности и, как следствие, увеличение среднего расстояния между остановками (рис. 1, А). Следует отметить, что на 20-е – 23-и сутки после иммунизации двигательная и исследовательская активность самок интактной группы и с дебютом рассеянного склероза не различались, в то время как самцы с дебютом рассеянного склероза были гораздо активнее интактных (рис. 1, Б).

На протяжении исследования у животных как интактных, так и опытных групп увеличивалась масса тела (рис. 2, А). Латентный период иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» на 7-е сутки после иммунизации и у самок, и у самцов с дебютом рассеянного склероза имели тенденцию к повышению, при этом у самок по-прежнему сохранялись достоверные различия между показателями контрольной и опытной групп (рис. 2, Б). Следует отметить, что в этот период наблюде-

ния при выполнении указанного теста у всех крыс отмечались судорожные подёргивания задними конечностями и вращательные движения туловища, в дальнейшем таких реакций не наблюдалось.

На 12-е сутки после иммунизации латентный период иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» возвращался к исходным значениям, а на 16-е сутки отмечалось дальнейшее понижение данного показателя у самок с дебютом рассеянного склероза и у самцов обеих групп. В конце эксперимента (23-и сутки после иммунизации) у самок с дебютом рассеянного склероза и самцов обеих групп латентный период в тесте «подвешивание за хвост» уменьшался (рис. 2, Б). Следует отметить, что на 12-е сутки после введения антигенной смеси как у самок, так и у самцов (по одному случаю) отмечали проявление мышечной слабости. У 60 % самцов на 16-е сутки наблюдались атаксия, снижение тонуса хвоста, у 70 % самок подобные изменения были выявлены на 20-е сутки. Такие неврологические расстройства (1 балл по шкале [7]) к окончанию эксперимента сохранялись только у 30 % самцов, у самок они отсутствовали.

Таким образом, результаты проведённых исследований показали, что уже на 7-е сутки после введения антигенной смеси по показателям Суок-теста в поведении самок с дебютом рассеянного склероза достоверно увеличивалось количество замираний и соскальзываний задних лап с шеста по сравнению с фоном, что согласуется с данными [6] и позволяет сделать вывод о коротком латентном периоде развития болезни у самок. У самцов с рассеянным склерозом в этот период наблюдений на фоне усиления исследовательской активности по сравнению с самцами интактной группы нарушений вестибуломоторных функций не отмечалось. Однако латентный период иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» увеличивался как у самок, так и у самцов, что возможно было первым симптомом развития рассеянного склероза у животных. На 12-е сутки после

иммунизации у животных опытных групп повышался латентный период выхода из центральной зоны в Суок-тесте, что сочеталось (в единичных случаях) с проявлением мышечной слабости. У самцов с дебютом рассеянного склероза сопряжённое повышение количества замираний и соскальзываний задних лап наблюдалось на 16-е сутки, что свидетельствует о более поздних сроках развития заболевания (у самок такие изменения показателей наблюдали уже на 7-е сутки). В этот же период у самцов проявлялись клинические признаки болезни в виде нарушений координации движений, снижения тонуса хвоста, которые у отдельных животных сохранялись до окончания эксперимента. У самок, несмотря на раннее выявление нарушений двигательных функций по показателям Суок-теста, неврологическая симптоматика проявлялась на более поздних сроках и была кратковременной. Интересно отметить постепенную активацию в первую очередь ориентировочно-исследовательского поведения, которая проявлялась у самцов на 16-е, а у самок на 20-е сутки после иммунизации, а затем и двигательных функций при проведении Суок-теста, что, по-видимому, свидетельствовало о нормализации физического состояния животных до наблюдающегося у интактных животных.

Выводы

1. В контрольных группах на протяжении всего периода исследований по показателям Суок-теста самки были более активны, чем самцы: они быстрее выходили из центральной зоны, проявляли более высокую горизонтальную и ориентировочно-исследовательскую активность.

2. В опытных группах после иммунизации антигенной смесью половые различия в поведении между животными по показателям Суок-теста не выявлены.

3. Предвестниками клинических признаков заболевания рассеянным склерозом у животных являлись мотосенсорные и вестибулярные дисфункции, а также нарушения в эмоциональной сфере.

Список литературы

1. Віничук С. М. Лікарєві про розсіяний склероз / С. М. Віничук // Нова медицина. – 2002. – № 2. – С. 20–29.

2. Превентивна терапія розсіяного склерозу: критерії призначення, перспективи використання / Н. П. Волошина, Т. С. Міщенко, Т. І. Негрич [та ін.] // Укр. неврол. журн. – 2007. – № 4. – С. 4–10.
3. Гендерные особенности преморбидного анамнеза и дебютов при прогрессивных типах течения рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Л. П. Терещенко [и др.] // Укр. вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вып. 2 (67). – С. 13–16.
4. *Калуев А. В.* Суок-тест – новая поведенческая модель тревоги / А. В. Калуев, П. Туохимаа // Нейронауки. – 2005. – № 1. – С. 17–23.
5. *Лоскутова Л. В.* Сверхмалые дозы антител к белку S100 и пептиду дельта-сна: эффективность при депрессивно-тревожном состоянии у крыс / Л. В. Лоскутова, М. Б. Штарк, О. И. Эпштейн // Бюл. эксперим. биол. и мед. Приложение. – 2003. – С. 24–26.
6. Нейробиологические критерии оптимальной модели рассеянного склероза в эксперименте / П. В. Волошин, Т. М. Воробьева, Н. П. Волошина [и др.] // Укр. неврол. журнал. – 2004. – Вып. 12, № 1. – С. 48–55.
7. *Житнухин Ю. Л.* Особенности динамики циркулирующих и экспрессируемых цитокинов при индукции экспериментального аллергического энцефаломиеелита / Ю. Л. Житнухин, И. Н. Абдурасулова, Е. А. Тарасова // Мед. иммунология. – 2008. – Т. 10, № 2–3. – С. 193–202.

Т.М. Воробйова, А.В. Шляхова, О.В. Веселовська

МОДЕЛЮВАННЯ ДЕБЮТУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ

Проведено порівняльний аналіз рухової активності у самок і самців інтактних щурів і з модельним розсіяним склерозом. Протягом дослідження за показниками Суок-тесту інтактні самки були більш активними, ніж самці, а в групі після імунізації статевих відмінностей в поведінці тварин не відмічено. Показано, що провісниками клінічних ознак захворювання на розсіяний склероз у тварин були мотосенсорні й вестибулярні дисфункції, а також порушення в емоційній сфері.

Ключові слова: рухова активність, розсіяний склероз, статеві відмінності.

Т.М. Vorobjova, A.V. Shlyachova, E.V. Veselovskaya

MODELLING OF MULTIPLE SCLEROSIS DEBUT IN RATS OF DIFFERENT SEXES

The comparative analysis of motor activity has been conducted in female and male intact rats with the model of multiple sclerosis. Intact females were more active in Suok-test conditions than male ones. The sexual differences in the behavior between the animals were not observed after immunization. Motosensory and vestibular dysfunctions as well as emotional sphere disorders were the first clinical signs of the experimental multiple sclerosis.

Key words: motor activity, multiple sclerosis, sexual differences.

Поступила 01.03.12

УДК 612.82/83:577.1:611-018.8

О.Г. Берченко, Е.И. Усменцева

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ФУНКЦИЙ У КРЫС ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ДОФАМИНСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ ТКАНИ МОЗГА

В эксперименте на крысах с электролитическим разрушением *substantia nigra* исследованы нарушения двигательного поведения и содержания катехоламинов в структурах мозга и плазме крови. Показаны эффекты восстановления движений и уровня дофамина в хвостатом ядре и снижения соотношения адреналина и норадреналина к дофамину под влиянием нейротрансплантации эмбриональных тканей.

Ключевые слова: двигательные нарушения, эмбриональные ткани, катехоламины, трансплантация.

Согласно современным представлениям, развитие экстрапирамидных нарушений при дегенеративной патологии мозга (болезнь Паркинсона) вызвано нарушениями нейромедиаторного обмена. Ключевая роль в этих процессах принадлежит нарушению трансмиссии дофамина в нигростриальной системе, усиливающейся с возрастом. Недостаточность синтеза дофамина в *substantia nigra* (SN) приводит к повышению активности ферментов катаболизма моноамина, гиперактивации глутаматных рецепторов, усилению проницаемости мембран к ионам кальция и их накоплению в дофаминовом нейроне, вызывая его повреждение и гибель [1, 2]. Замедление или прекращение прогрессирования дальнейшей гибели дофаминергических нейронов, восстановление их числа и функции возможно при помощи нейротрансплантации либо введения нейротрофических факторов. В последние годы уделяется внимание трансплантации кусочков эмбриональной ткани мозга в связи с их высоким уровнем приживаемости и минимальной травматизацией нейронов и их отростков [3–5].

Целью настоящего исследования явилось исследование влияния внутримозговой трансплантации эмбриональной дофаминпродуцирующей ткани на динамику восстановления двигательных функций и содержа-

ние биогенных моноаминов при моделировании экстрапирамидной патологии.

Материал и методы. Исследования проведены на 30 крысах-самцах зрелого (8-месячного) возраста массой от 300 до 370 г, разделённых на три группы по 10 особей в каждой: 1-я группа (контроль) – интактные, 2-я – с разрушением SN, 3-я – с разрушением SN и внутримозговой трансплантацией эмбриональной ткани, продуцирующей дофамин. Экстрапирамидные нарушения моделировали путём одностороннего повреждения SN (слева) электрическим током от 3 до 5 мкА в течение 15 с. Спустя 30 дней после разрушения SN животным в области хвостатого ядра проводили стереотаксическую операцию трансплантации эмбриональной дофаминпродуцирующей ткани 19–20-дневного срока гестации [6]. Оценку экстрапирамидных нарушений и их восстановление осуществляли с применением ротационного теста при внутривентрикулярном введении крысам амфетамина в дозе 5 мг/кг массы тела [7]. Двигательные и эмоциональные реакции крыс исследовали с помощью теста «Open field»: регистрировали следующие показатели: латентный период первого пересечения квадрата, латентный период выхода в центр, количество пересечённых периферических и центральных квадратов, вертикальную активность (коли-

© О.Г. Берченко, Е.И. Усменцева, 2012

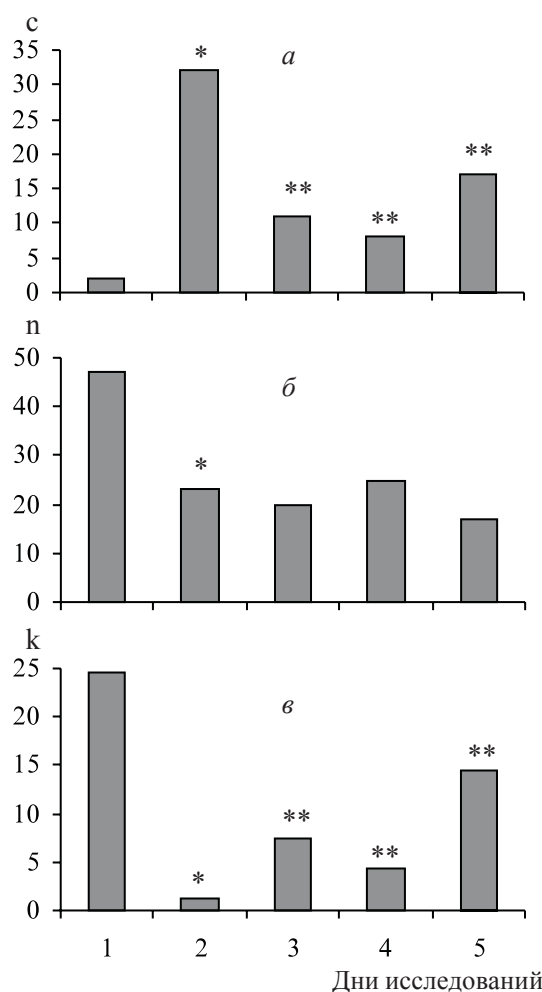
чество вертикальных стоек), груминг, ориентировочно-исследовательские, эмоциональные и вегетативные реакции [8]. Рассчитывали коэффициенты активности [9].

Содержание катехоламинов – адреналина (А), норадреналина (НА) и дофамина (ДА) – определяли в плазме крови и гомогенатах тканей мозга (хвостатое ядро и гипоталамус) твёрдофазным конкурентным иммуноферментным методом на микропланшетах с помощью тест-систем 3 Cat Elisa (LDN, Германия). Оптическую плотность в образцах измеряли на ИФА-ридере (Stat Fax 2100, США) при длине волны 405 нм.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Одностороннее электролитическое разрушение SN у 95 % животных приводило к нарушению статокинетических рефлексов – позной асимметрии в виде наклона головы в сторону, горбовидного изгиба позвоночника и реакции приподнятого хвоста. Животные были заторможенными, нерешительными в осуществлении двигательного акта, топтались на месте либо совершали круговые движения (которые часто прерывались паузами). В ответ на введение амфетамина на 9-й день после разрушения SN количество вращательных движений за 60 с составляло от 4 до 6, а с 17-го по 30-й день двигательный дефицит усиливался. Эти данные согласуются с результатами наших предыдущих исследований [5] и свидетельствуют о гибели на повреждённой стороне от 50 до 70 % дофаминпродуцирующих нейронов. Следует подчеркнуть, что клинические проявления симптомов болезни Паркинсона отмечались при гибели от 70 до 80 % нейронов в стриатуме и 50 % – в компактной части SN [10]. Исследование поведения этих крыс в тесте «Open field» выявило достоверное повышение латентного периода первого пересечения квадрата в сравнении с показателями фона.

Коэффициент активности, горизонтальная и вертикальная активность крыс достоверно ($p < 0,05$) снижались на 17-й и 30-й день после разрушения SN (рисунок). Отмечались вертикальные стойки с упором передних лапок крыс в стенку, что можно рассматривать как проявление адаптивного компонента. Разрушение SN приводило у животных к сниже-



Динамика значений латентных периодов возникновения движения (а), горизонтальной активности (б) и коэффициентов активности (в) у крыс с разрушением *substantia nigra* и после нейротрансплантации:

1 – фон; 2 – на 30-й день после разрушения SN; 3, 4, 5 – на 14, 21 и 30-й дни после нейротрансплантации. * $p < 0,05$ – в сравнении с фоном, ** $p < 0,05$ – в сравнении с разрушением SN

нию ориентировочно-исследовательских реакций, проявлениям тревоги и страха, снижению груминга.

Исследование поведения животных с разрушением SN и имплантацией в хвостатое ядро эмбриональной мозговой ткани, продуцирующей дофамин, позволило выявить в течение 30 дней наблюдений положительную динамику в восстановлении статокинетических рефлексов, двигательных программ целенаправленных поведенческих актов, ориентировочно-исследовательских и эмоциональных реакций. Выраженная положительная

динамика эффектов нейротрансплантации наблюдалась на 14, 21 и 30-й день после имплантации мозговой ткани. Тестирование животных в «открытом поле» выявило достоверное ($p < 0,05$) снижение латентного периода первого пересечения квадрата, повышение коэффициента активности в сравнении с их значениями после разрушения SN (рисунок). В этот период отмечалось повышение уровня ориентировочно-исследовательской реакции и положительного груминга. Введение амфетамина у этих крыс не вызывало вращательных движений. Иногда отмечались редуцированные вращательные движения в виде незначительного поворота тела вокруг оси.

Результаты биохимических исследований свидетельствуют, что содержание адреналина в плазме крови опытных крыс колебалось в пределах нормы. После разрушения SN концентрация норадреналина в плазме крови возрастала на 43 % сравнительно с показателями интактных животных, трансплантация способствовала восстановлению concentra-

ции норадреналина практически до уровня контрольных значений (табл. 1).

Уровень дофамина в плазме крови крыс с разрушением SN уменьшался в 5 раз по сравнению с его уровнем у интактных животных, в то время как нейротрансплантация вызывала повышение его уровня, но значения не достигали контрольных показателей.

У крыс с разрушением SN и трансплантацией эмбриональной ткани на фоне разрушения SN не выявлено достоверных изменений содержания адреналина и норадреналина в хвостом ядре и адреналина в гипоталамусе. Содержание дофамина в хвостом ядре животных с разрушением SN существенно снижалось. Под влиянием трансплантации происходило его повышение до уровня контрольных показателей и отмечалась тенденция к нормализации значений коэффициента суммарного отношения адреналина и норадреналина к дофамину.

Снижение концентрации норадреналина в гипоталамусе животных, вызванное транс-

Таблица 1. Содержание катехоламинов и соотношение их концентраций в плазме крови, хвостом ядре и гипоталамусе крыс ($n=6$)

Катехоламины и их соотношение	Структура мозга	Группы		
		1-я	2-я	3-я
А, пмоль/л	Плазма	21,3±3,9	19,4±3,3	18,3±2,3
	Хвостатое ядро	76,2±22,1	99,9±6,9	81,6±6,9
	Гипоталамус	74,1±14,1	80,1±6,7	92,5±11,8
НА, пмоль/л	Плазма	39,9±2,7	57,1±6,5	45,7±5,4
	Хвостатое ядро	332,4±75,7	307,6±73,1	368,7±103,1
	Гипоталамус	651,7±55,1	567,0±67,5	426,1±70,9* [#]
ДА, пмоль/л	Плазма	197,2±24,1	39,4±10,9*	72,1±10,9* [#]
	Хвостатое ядро	1815,5±374,6	662,7±150,8*	2345,8±550,8 [#]
	Гипоталамус	1034,2±139,1	994,1±139,2	1097,5±102,1
А/НА	Плазма	0,53±0,07	0,34±0,09	0,40±0,09
	Хвостатое ядро	0,25±0,07	0,45±0,15	0,30±0,08
	Гипоталамус	0,11±0,02	0,15±0,03	0,24±0,05*
А + НА/ДА	Плазма	0,31±0,09	1,94±0,29*	0,89±0,15* [#]
	Хвостатое ядро	0,23±0,04	0,60±0,14*	0,27±0,11 [#]
	Гипоталамус	0,71±0,09	0,68±0,12	0,49±0,08 [^]

Примечание. 1. Плазма ($n=6$); хвостатое ядро и гипоталамус, нг/г ткани.

2. $p < 0,05$: изменения достоверны: * по сравнению с нормой, [#] по сравнению с разрушением; [^] $p < 0,1$ – тенденция к достоверности различий по сравнению с нормой.

плантацией, приводило к повышению коэффициента соотношения адреналина к норадреналину и снижению коэффициента суммы адреналина и норадреналина к дофамину (табл. 1).

Следовательно, трансплантация эмбриональной мозговой дофаминсинтезирующей ткани в хвостатое ядро крысам с электролитическим повреждением SN способствовала повышению содержания дофамина и нормализации коэффициента соотношения норадреналина и адреналина к дофамину в хвостатом ядре.

Корреляционным анализом изменений соотношения адреналина к дофамину и норадреналина к дофамину в мозге интактных животных выявлены умеренные связи в обмене этих нейромедиаторов (табл. 2). В хвостатом ядре крыс с разрушением SN обнаружена заметная степень тесноты связи между содержанием адреналина и дофамина, после трансплантации степень этой взаимосвязи возрастала. Изменения соотношения между содержанием адреналина к норадреналину и норадреналина к дофамину в хвостатом ядре животных 3-й группы имели реципрокный характер. Сдвиги в обмене адреналина и дофамина этих крыс были параллельны и однонаправленны (табл. 2). В гипоталамусе интактных животных процес-

сы обмена всех нейромедиаторов имели высокую или заметную степень связи. Разрушение SN приводило к умеренному снижению связи между обменом адреналина и дофамина, после трансплантации степень связи носила также умеренный характер. Сдвиги в обмене адреналина и норадреналина, а также норадреналина и дофамина не коррелируют между собой, то есть изменения в этих процессах протекают независимо один от другого. Корреляционные связи между изменениями соотношения дофамина в плазме крови и хвостатом ядре также имели умеренную степень проявления тесноты сдвигов (табл. 3). У этих животных зафиксирована достаточно высокая степень тесноты связи между показателями дофамина в плазме крови и гипоталамусе, но изменения при этом носили разнонаправленный характер. Сдвиги между процессами обмена дофамина в хвостатом ядре и гипоталамусе имели умеренную степень связи. У животных с разрушением SN выявлена реципрокность изменений в нейромедиаторной системе, в то время как нейротрансплантация приводила к однонаправленным сдвигам.

Таким образом, глубокие экстрапирамидные нарушения двигательного поведения у крыс вследствие электролитического разрушения SN сопровождались снижением уров-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции соотношений катехоламинов в структурах мозга крыс

Соотношение катехоламинов	Структура мозга	Группы		
		1-я	2-я	3-я
А/НА	Хвостатое ядро	0,26	0,39	-0,70
	Гипоталаус	0,86	0,17	-0,01
НА/ДА	Хвостатое ядро	0,50	0,15	-0,87
	Гипоталаус	0,51	0,08	-0,03
А/ДА	Хвостатое ядро	0,44	0,65	0,72
	Гипоталаус	0,53	0,47	0,47

Таблица 3. Коэффициенты корреляции уровней дофамина в структурах мозга крыс

Соотношение структур мозга	Группы		
	1-я	2-я	3-я
Плазма/хвостатое ядро	-0,11	0,47	0,27
Хвостатое ядро/гипоталамус	0,22	-0,36	0,38
Плазма/гипоталамус	0,44	-0,87	-0,38

ня дофамина в хвостатом ядре и повышением коэффициента соотношения норадреналина и адреналина к дофамину в хвостатом ядре и плазме крови.

Внутри мозговая имплантация эмбриональной дофаминпродуцирующей ткани в хвостатое ядро животным с повреждением SN оказывала положительное влияние на двигательное поведение, ориентировочно-исследовательские и эмоциональные реакции у крыс. Корректирующие эффекты нейротрансплантации на двигательную систему прослеживались к 14-му дню после имплантации и сохранялись до 30-го дня исследований. Это обусловлено включением эмбриональной ткани, синтезирующей дофамин, в интегративную деятельность мозга с реализацией генетической программы донорской ткани в структурно и функционально связанном с ней тканевом микроокружении. О функционировании нейротрансплантата и сохранении его нейромедиаторного профиля свидетельствуют данные о повышении уровня дофамина

в хвостатом ядре, восстановлении уровня норадреналина и адреналина в гипоталамусе и снижении соотношения адреналина и норадреналина к дофамину в исследуемых структурах мозга и плазме крови.

Выводы

1. Показано, что электролитическое повреждение *substantia nigra* вызывает нарушения статокINETических позных рефлексов, горизонтальной и вертикальной двигательной активности, усиливает вращательное поведение, тормозит ориентировочно-опытные и эмоциональные реакции. Это сочетается с дисбалансом функционирования дофамин- и норадреналин-трансмиссивных систем.

2. Трансплантация эмбриональной мозговой дофаминсинтезирующей ткани в хвостатое ядро крысам с электролитическим повреждением *substantia nigra* способствует восстановлению двигательной активности и её специфическому нейромедиаторному обеспечению.

Список литературы

1. Карабань И. Н. Применение леводопасодержащих препаратов на современном этапе лечения болезни Паркинсона / И. Н. Карабань // Междунар. неврол. журн. – 2006. – № 6 (10). – С. 16–20.
2. Голубев В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. – М.: Медпресс, 1999. – 416 с.
3. Угрюмов М. В. Экспериментальная и клиническая нейротрансплантация – современное состояние и перспективы / М. В. Угрюмов // Наука долголетия. – 2001. – № 1. – С. 9–17.
4. Бевзюк Д. А. Влияние внутри мозговой имплантации эмбрионального locus coeruleus на условно-рефлекторную реакцию избегания у крыс с экспериментальной атрофией лобно-височной коры головного мозга / Д. А. Бевзюк, Т. М. Воробьева, О. Г. Берченко // Нейрофизиология. – 2000. – Т. 32, № 1. – С. 36–41.
5. Берченко О. Г. Нейробиологічні особливості ефектів дистантної трансплантації комплексу ембріональних нейроспецифічних тканин за умов моделювання екстрапірамідної патології / О. Г. Берченко, А. М. Тіткова, В. В. Гейко // Матер. III з'їзду трансплантологів України. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 247–249.
6. Воробьева Т. М. Техника трансплантации специфической эмбриональной ткани и ее эффективность / Т. М. Воробьева, О. Г. Берченко, В. В. Гейко // Укр. вісник психоневрології. – Харків, 1995. – Т. 3, вип. 2 (6). – С. 241–242.
7. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – М.: Высш. шк., 1991. – 399 с.
8. Hall C. S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity / C. S. Hall // J. Comp. Physiol. Psychol. – 1936. – Vol. 22. – P. 345–352.
9. Берченко О. Г. Нейрофизиологические механизмы трансформации фобий в агрессивное поведение у крыс в условиях алкоголизации и модификаций микросоциума / О. Г. Берченко, Н. А. Кириллова // Эксперим. і кліні. медицина. – 2011. – № 2. – С. 23–28.
10. Кулинский В. И. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Вопр. мед. химии. – 2002. – Т. 48. – № 1. – С. 45–67.

О.Г. Берченко, О.І. Усменцева

ВІДНОВЛЕННЯ ЕКСТРАПІРАМІДНИХ ФУНКЦІЙ У ЩУРІВ ТРАНСПЛАНТАЦІЄЮ ЕМБРІОНАЛЬНОЇ ДОФАМІНСИНТЕЗУЮЧОЇ ТКАНИНИ МОЗКУ

В експерименті на щурах з електролітичним руйнуванням *substantia nigra* досліджені порушення рухової поведінки і вмісту катехоламінів у структурах мозку і плазмі крові. Показані ефекти відновлення рухів і рівня дофаміну в хвостатому ядрі зі зниженням співвідношення адреналіну і норадреналіну до дофаміну під впливом нейротрансплантації ембріональних тканин.

Ключові слова: рухові порушення, ембріональна тканина, катехоламіни, трансплантація.

O.G. Berchenko, O.I. Usmentseva

RECOVER OF EXTRAPYRAMIDAL FUNCTION IN RATS BY TRANSPLANTATION WITH EMBRYONIC DOPHAMINE-SYNTHESIS BRAIN TISSUE

Disturbances of motor behavior and catecholamine contents both in the brain structures and in plasma were investigated in the experiment on rats by electrolytic destroyed of *substantia nigra*. It was shown the effects of recovering of movements and dophamine level in caudate nucleolus and decrease of the correlation of adrenaline and noradrenaline to dophamine by transplantation with embryonic brain tissue.

Key words: motor violations, embryonal tissue, catecholamines, transplantation.

Поступила 14.02.12

УДК 616.36-004.2-092:577.155.08

Н.А. Кравченко

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

МЕХАНИЗМЫ И РОЛЬ ЛИПОТОКСИЧНОСТИ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Тип или «качество» жира играет центральную роль не только как регулятор чувствительности к инсулину и развития жировой печени, но и воспалительных процессов, клеточной смерти, фиброгенеза и фиброза. Аккумуляция триглицеридов в печени может быть защитным механизмом против индуцированной липидами токсичности. Свободные жирные кислоты являются важными медиаторами липотоксичности через рецепторы смерти, митохондриально-лизосомальный путь и стресс эндоплазматического ретикулума. Рецептор TLR4 является связующим звеном между насыщенными жирными кислотами и воспалением печени, индуцированным ожирением. Лучшее понимание роли липидов, а также их возможного взаимодействия в регулировании спектра нарушений при неалкогольной жировой болезни печени может помочь в разработке новых диагностических маркёров, а также обеспечить более рациональные стратегии предупреждения прогрессирования к более тяжёлым формам.

Ключевые слова: *стеатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, холестерин, триглицериды.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает широкий спектр состояний от простого стеатоза до неалкогольного воспалительного стеатогепатита (НАСГ) – метаболических нарушений, связанных с чрезмерным накоплением липидов в печени, повреждением клеток печени, воспалением и с различной степенью фиброза [1–3]. Распространённость НАЖБП в популяции составляет 20–30 %. У большей части пациентов НАЖБП не прогрессирует. НАСГ является наиболее клинически важной формой НАЖБП, его распространённость составляет 2–3 % в общей популяции и 37 % среди лиц с морбидным ожирением. У 25 % лиц прогрессирование заболевания связано с риском развития цирроза и его осложнений. Основным вопросом, который интенсивно исследуется, заключается в том, почему у одних пациентов заболевание не прогрессирует, в то время как у других развиваются стеатогепатит и конечная стадия болезни печени [4].

Накопление липидов в печени предшествует развитию НАЖБП. Включение жирных

кислот (ЖК) в триглицериды (ТГ), а также их окислительная деградация защищают печень от липотоксичности. Механизмы, лежащие в основе развития стеатоза, и потенциальные связующие звенья между стеатозом и повреждением печени в процессе прогрессирования НАЖБП к НАСГ и циррозу не исследованы, в то время как их значение очень важно. Результаты исследования этих механизмов позволят определить новые мишени для фармакотерапии.

Потенциальные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. Основная часть липидов печени сохраняется в форме ТГ [5], другие липидные метаболиты, такие как различные свободные жирные кислоты (СЖК), диацилглицерол, свободный холестерин (СХС), эфиры холестерина (ЭХС), церамиды и фосфолипиды также аккумулируются в печени [4]. У пациентов с НАЖБП перегрузка печени липидами происходит в основном за счёт поступления СЖК из кровотока [6]. Другие потенциально важные механизмы, отвечающие за накопление липидов

© Н.А. Кравченко, 2012

в печени, заключаются в окислении СЖК митохондриями, липогенезе *de novo* из глюкозы и экспорте ТГ в форме липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [1, 6, 7]. Экспериментальными исследованиями установлено, что компартментация липидов в гепатоцитах играет центральную роль в прогрессировании болезни [1]. Эта новая концепция очень важна для развития альтернативной стратегии лечения пациентов с НАЖБП. Также уделяется внимание исследованию потенциальной роли липидных метаболитов, хранящихся в печени, в процессе развития НАЖБП.

Триглицериды печени – «хороший» жир. Аккумуляция ТГ в печени происходит в ответ на перегрузку организма липидами и рассматривается как первая ступень в развитии НАЖБП [8]. Накопление ТГ и ЖК связывают с развитием системной и печёночной инсулинорезистентности (ИР) [1–3]. Но исследованиями последних лет продемонстрировано, что аккумуляция ТГ в печени не является определяющей причиной возникновения ИР. У мышей со сверхэкспрессией фермента диацилглицерол-ацилтрансферазы-2, катализирующего финальный этап синтеза ТГ, развивается стеатоз, но при этом плазменный уровень глюкозы и инсулина не увеличивается, системная или печёночная ИР не развивается [9]. По мнению С.Д. McClain et al. [8], аккумуляция ТГ *per se* не приносит вреда гепатоцитам, более того, может оказывать защитный эффект от индуцированной СЖК липотоксичности. В различных экспериментальных системах показано, что экспозиция культуры клеток с ненасыщенными ЖК повышает внутриклеточное содержание липидов, но не снижает жизнеспособность клеток. Клетки, инкубированные с насыщенными ЖК, в значительной степени подвергаются апоптотической смерти на фоне отсутствия аккумуляции ТГ внутри клеток [10]. Дозаказательства протективной роли аккумуляции печени ТГ также получены *in vivo* [11]. У дефицитных по рецептору лептина мышей db/db (генетическая модель ожирения и стеатоза на фоне метионин- и холиндефицитной диеты – МХДД) развивается стеатоз печени, происходит повреждение клеток печени и апоптоз, увеличивается продукция реактивных форм кислорода и развивается фиброз. Степень повреждения печени усиливается

с продолжительностью диеты, содержание ТГ печени имеет тенденцию к снижению. Блокирование синтеза ТГ ингибированием экспрессии диацилглицерол-ацилтрансферазы-2 вызывало снижение аккумуляции липидов в печени, значительное повышение содержания СЖК, оксидативный стресс, апоптоз клеток печени, усугубляло воспалительный процесс и фиброз печени.

Свободные жирные кислоты печени – «плохой» жир. Избыток СЖК в клетках, отличных от гепатоцитов, приводит к развитию метаболических нарушений, ведущих к дисфункции, вызванной липотоксичностью, и к апоптотической клеточной смерти [10]. СЖК индуцируют эти эффекты посредством нескольких механизмов, которые могут отличаться в разных типах клеток. Ключевые аспекты связи между избыточным накоплением СЖК гепатоцитами, апоптозом клеток печени и повреждением печени описаны в работе [12]. Продемонстрировано, что основным определяющим фактором повреждения клеток после поступления в клетку экзогенных СЖК является отношение ненасыщенных ЖК к насыщенным. Таким образом, структура ЖК, а не их количество определяют стресс печени. Используя различные модели НАЖБП и клеточные модели *in vitro* перегрузки липидами, установили значимую роль стериол-КоА-десатуразы-1 (СКоАД-1), фермента, превращающего насыщенные ЖК в мононенасыщенные. СКоАД-1 является лимитирующим ферментом синтеза мононенасыщенных ЖК из насыщенных, необходимых для нормального синтеза ТГ, ЭХС и фосфолипидов. Активность фермента зависит от многих факторов, в том числе диетарных. Экспрессия гена регулируется полиненасыщенными ЖК и ХС. Мыши, мутантные по гену *Scd1*, кодирующему этот фермент, в меньшей степени аккумулируют липиды в жировой ткани, у них ниже уровень ТГ и ЭХС в печени по сравнению с диким типом. Они защищены от ожирения, индуцированного диетой или дефицитом лептина.

Генетические или фармакологические ингибиторы СКоАД-1 сенсibiliзируют гепатоциты к апоптозу, индуцированному ненасыщенными ЖК. У мышей с оглушённым геном *Scd1*, находящихся на МХДД, аккумуляция ТГ в печени снижалась, но при этом

повышались степень апоптоза и повреждения клеток печени.

Таким образом, поступление большого количества СЖК в печень сопровождается повышением экспрессии и активности СКоАД-1, процессов, которые обеспечивают перевес баланса в сторону образования мононенасыщенных ЖК, сохранения ТГ, адаптации печени и развития изолированного стеатоза печени. В случае дефицита СКоАД-1 печень накапливает избыточное количество ненасыщенных ЖК, способствующих апоптозу клеток печени, повреждению печени и развитию стеатогепатита.

Свободные жирные кислоты и рецепторы клеточной смерти. Апоптоз гепатоцитов является известным морфологическим и патогенетическим признаком НАСГ [13]. Апоптоз может происходить из-за активации рецепторов клеточной смерти (Fas, DR5), расположенных на поверхности мембраны, и вследствие внутриклеточных причин, связанных с повреждением клеточных органелл [14, 15]. При активации рецепторов естественными лигандами запускается каскад внутриклеточных реакций, активирующих протеолитические ферменты (каспазы), индуцирующие смерть клетки. СЖК способны индуцировать экспрессию рецепторов смерти Fas и DR5 [16, 17]. Повышение экспрессии этих рецепторов является одним из потенциальных механизмов, с помощью которого СЖК могут повысить чувствительность клеток печени к апоптотической смерти. Экспрессия рецепторов Fas и DR5 повышается в случае НАСГ [13, 17]. У мышей диета с высоким содержанием углеводов вызывает стеатоз и некоторые признаки метаболического синдрома человека. Также происходит повышение экспрессии Fas в гепатоцитах, повышается чувствительность клеток к Fas-опосредованному апоптозу и повреждению печени [16].

Свободные жирные кислоты и митохондриально-лизосомальные механизмы. Митохондрии вовлечены во многие процессы, важные для выживания клеток печени, включая продукцию энергии, редокс-контроль, гомеостаз кальция и другие метаболические и биосинтетические процессы [18], а также играют важную роль в механизмах клеточной смерти [14, 15]. Повреждение функции митохондрий является центральным про-

цессом, отвечающим за прогрессирование простого стеатоза к стеатогепатиту [19, 20]. Инкубация гепатоцитов с СЖК ведёт к дозозависимой и зависимой от насыщения ЖК дисфункции митохондрий [13]. Насыщенные СЖК индуцируют проницаемость мембран митохондрий и рост продукции кислородных радикалов. Другими исследователями было показано, что насыщенные ЖК индуцируют JNK-зависимый липоапоптоз гепатоцитов, активируя проапоптотические белки Bim и Bax – триггеры митохондриального апоптотического механизма [17].

Помимо митохондриальной дисфункции, важную роль в апоптозе играет проницаемость лизосом. Катепсин В, основная лизосомальная цистеиновая протеиназа, высвобождается в цитозоль в ответ на воздействие СЖК на клетки в системе *in vitro*. Перераспределение катепсина В в цитоплазме также отмечено в тканях печени у пациентов с НАЖБП [21]. Проницаемость лизосом и высвобождение катепсина В в цитозоль предшествуют деполяризации мембран митохондрий и выходу цитохрома С в цитозоль [12]. Фармакологическое ингибирование катепсина В значительно снижает дисфункцию митохондрий, вызванную СЖК.

В процессе развития НАЖБП происходит стресс внутриклеточной системы мембран эндоплазматического ретикулума (ЭР), сохраняющего огромное количество секреторируемых и мембранных белков клетки. Следствием различных нарушений клеточных механизмов является накопление в цитозоле «неупакованных» белков [22]. Эти белки проявляют тенденцию к образованию агрегатов, активирующих компенсаторный ответ клетки, который приостанавливает клеточный цикл, синтез белков, индуцирует шапероны ЭР и связанные с ЭР белки деградации. В дальнейшем все эти события могут вести к изменению гомеостаза ЭР, индуцирующего апоптоз.

Чрезмерная аккумуляция СЖК вызывает стресс в ЭР и приводит к апоптозу [23, 24]. Инкубация клеток гепатомы крыс с СЖК (пальмитиновой или стеариновой) повышает стресс ЭР, индуцирует экспрессию апоптотических митохондриальнозависимых генов CHOP, GADD34 и GRP78, вызывающих впоследствии смерть клетки. Эти механизмы не активировались ненасыщенными ЖК

(олеиновой, линолевой), более того, ненасыщенные ЖК нивелировали стресс ЭК, вызванный насыщенными ЖК. Эксперименты *in vivo* с использованием модели НАЖБП, вызванной диетой, подтвердили результаты, полученные в условиях *in vitro* [23].

Авторы [25] проверяли потенциальную роль стресса ЭР у пациентов с НАЖБП. Они показали различную степень активации ответа на «неупакованные» белки в биоптатах печени пациентов с НАЖБП и НАСГ по сравнению с метаболическим синдромом и с гистологически нормальной печенью.

Сфинголипиды являются структурными компонентами биологических мембран. Церамидам уделяют пристальное внимание в связи с их динамической ролью в клеточном стрессе и смертью [26]. По структуре они сходны со сфинголипидами и синтезируются *de novo* в ЭР. Интенсивность их синтеза зависит от наличия ненасыщенных ЖК с длинной цепью, поэтому ожирение связано с повышением продукции церамидов. Они также образуются со сфингомиелином с помощью сфингомиелазы [27, 28]. Церамиды вовлечены в процесс апоптоза, индуцируя такие лиганды смерти, как ФНО- α и Fas [35]. Церамиды также играют роль в развитии ИР, ингибируя захват глюкозы клетками, индуцированный инсулином, снижают транслокацию переносчика глюкозы GLUT4 и синтез гликогена. Зависимость синтеза церамидов от насыщенных ЖК и их роль в развитии ИР дают основание считать эти сфинголипиды связующим звеном между липидной перегрузкой, развитием метаболического синдрома и НАЖБП. Тем не менее, роль церамидов в патогенезе НАЖБП не исследована. Известно, что гены, имеющие отношение к реализации эффектов и метаболизму церамидов, положительно ассоциируются со степенью стеатоза печени у лиц с НАЖБП [30], а данные экспериментальных исследований свидетельствуют о роли церамидов в стрессе ЭР, индуцированного ненасыщенными ЖК, и в апоптозе [24].

Новые свойства свободного холестерина. Данные исследований последних лет свидетельствуют, что аккумуляция СХС повышает чувствительность гепатоцитов к апоптозу, индуцированному ФНО- α и Fas, способствуя прогрессированию стеатоза в НАСГ. В работе [31] показано, что ХДД или

2%-ный ХС + холат натрия повышают уровень ТГ или ХС в печени. Исследование роли перегрузки гепатоцитов ТГ и СХС в ответ на ФНО- α свидетельствует, что сочетание этих факторов вызывает апоптоз, повышенное образование радикалов кислорода и повреждение печени только в случае присутствия избытка ХС, но не ТГ. Повышение чувствительности клеток к ФНО- α было вторичным по отношению к снижению содержания глутатиона в митохондриях. Отмечают прогрессивное повышение уровня СХС в печени от контроля к простому стеатозу и НАСГ [32, 33]. Аторвастатин снижает уровень СХС в митохондриях и повышает уровень глутатиона. Авторами [34] исследована экспрессия факторов транскрипции ферментов, регулирующих гомеостаз ХС. Экспрессия факторов транскрипции стеролрегулируемого элемента связывающего протеина SREBP-2 и StAR-транспортёра ХС с внешней стороны мембраны митохондрий на внутреннюю была выше у лиц с НАСГ по сравнению с лицами с простым стеатозом. Эти данные подтверждают роль СХС митохондрий в прогрессировании заболевания от стеатоза к стеатогепатиту.

Рецептор TLR4 и иммунная система. Рецепторы TLRs (toll-like) играют критическую роль в иммунной системе, активируя провоспалительные реакции в ответ на патогенные микроорганизмы. TLR4 связывается с липополисахаридами клеточной стенки грамотрицательных бактерий и запускает сигнальный каскад, ведущий к активации NF- κ B и экспрессии провоспалительных генов [35]. Мыши, мутантные по гену рецептора TLR4, защищены от развития воспаления при стеатозе [36], активация TLR4 специфическими лигандами повышает повреждение печени и индуцирует экспрессию цитокинов воспаления у мышей, находящихся на диете с дефицитом холина и метионина [37]. СЖК, включая пальмитат, могут индуцировать NF- κ B через TLR4. Образцы печени мышей, не экспрессирующих TLR4, демонстрируют отсутствие экспрессии воспалительных генов на фоне диеты с высоким содержанием жиров [38]. Результаты этих экспериментов позволяют определить потенциальную связь между СЖК и активацией TLR4 в патогенезе воспаления печени, индуцированного ожирением.

Таким образом, на различных экспериментальных моделях продемонстрирована роль гиперлипидемии в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. Понимание молекулярных механизмов, роли липидов и липотоксичных медиаторов в повреждении клеток печени позволит не только изменить взгляд на проблему, но и открыть новое направление в разработке методов коррекции метаболических нарушений.

Важным фактором риска прогрессирования заболевания печени является «качество» накопившегося жира. Не только количество, но и насыщенность СЖК определяют степень липотоксичности через рецепторы кле-

ток печени, митохондриально-лизосомальные механизмы и стресс эндоплазматического ретикулума. Синтез триглицеридов защищает клетки от липотоксичности, индуцированной липидами. Рецепторы TLR4 могут быть связующим звеном между СЖК и воспалением печени, индуцированным ожирением, а сфинголипиды и церамиды – связующим звеном между избыточным накоплением липидов, развитием метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени. Снижение уровня СХС может быть новым терапевтическим направлением в лечении неалкогольной жировой болезни печени.

Список литературы

1. *Angulo P.* Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.
2. *Brunt E. M.* Pathological features of NASH / E. M. Brunt, D. G. Tiniakos // *Front Biosci.* – 2005. – Vol. 10. – P. 1475–1484.
3. *Wieckowska A.* Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review / A. Wieckowska, A. E. Feldstein // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2005. – Vol. 17. – P. 636–641.
4. *Cheung O.* Abnormalities of lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease / O. Cheung, A. J. Sanyal // *Semin Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 351–359.
5. *Browning J. D.* Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J. D. Browning, J. D. Horton // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 147–152.
6. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K. L. Donnelly, C. I. Smith, S. J. Schwarzenberg [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1343–1351.
7. *Alkhoury N.* Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal / N. Alkhoury, J. L. Dixon, A. E. Feldstein // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 445–451.
8. *McClain C. J.* Good fat/bad fat / C. J. McClain, S. Barve, I. Deaciuc // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1343–1346.
9. Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver / M. Monetti, M. C. Levin, M. J. Watt [et al.] // *Cell. Metab.* – 2007. – Vol. 6. – P. 69–78.
10. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity / L. L. Listenberger, X. Han, S. E. Lewis [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 3077–3082.
11. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis / K. Yamaguchi, L. Yang, S. McCall [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1366–1374.
12. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity / Z. Li, M. Berk, T. M. McIntyre [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1495–1503.
13. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway / A. E. Feldstein, N. W. Werneburg, A. Canbay [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 185–194.
14. An introduction to the molecular mechanisms of apoptosis / S. Delhalle, A. Duvoix, M. Schneckener [et al.] // *Ann. N-Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 10. – P. 1–8.
15. *Yuan J.* A first insight into the molecular mechanisms of apoptosis / J. Yuan, H. R. Horvitz // *Cell.* – 2004. – Vol. 116. – P. S53–S56.

16. Diet associated hepatic steatosis sensitizes to Fas mediated liver injury in mice / A. E. Feldstein, A. Canbay, M. E. Guicciardi [et al.] // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 978–983.
17. Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis / H. Malhi, S. F. Bronk, N. W. Werneburg [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 12093–12101.
18. *Bouchier-Hayes L.* Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death / L. Bouchier-Hayes, L. Lartigue, D. D. Newmeyer // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 2640–2647.
19. Mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease / S. H. Caldwell, C. Y. Chang, R. K. Nakamoto, L. Krugner-Higby // *Clin. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 8. – P. 595–617.
20. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH / B. Fromenty, M. A. Robin, A. Igoudjil [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2004. – Vol. 30. – P. 121–138.
21. Bax inhibition protects against free fatty acid-induced lysosomal permeabilization / A. E. Feldstein, N. W. Werneburg, Z. Li [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. G1339–1346.
22. Transgenic mouse model for monitoring endoplasmic reticulum stress in vivo / C. Mao, D. Dong, E. Little [et al.] // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1013–1014.
23. *Wang D.* Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis / D. Wang, Y. Wei, M. J. Pagliassotti // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147. – P. 943–951.
24. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells / Y. Wei, D. Wang, F. Topczewski, M. J. Pagliassotti // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 291. – P. 275–281.
25. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease / P. Puri, F. Mirshahi, O. Cheung [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 568–576.
26. *Mari M.* Sphingolipid signalling and liver diseases / M. Mari, J. C. Fernandez-Checa // *Liver Int.* – 2007. – Vol. 27. – P. 440–450.
27. *Kolesnick R. N.* Regulation of ceramide production and apoptosis / R. N. Kolesnick, M. Kronke // *Ann. Rev. Physiol.* – 1998. – Vol. 60. – P. 643–665.
28. Sphingolipids and cell death / A. Morales, H. Lee, F. M. Goni [et al.] // *Apoptosis.* – 2007. – Vol. 12. – P. 923–939.
29. *Summers S. A.* Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity / S. A. Summers // *Prog. Lipid Res.* – 2006. – Vol. 45. – P. 42–72.
30. Gene expression in human NAFLD / D. Greco, A. Kotronen, J. Westerbacka [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. G1281–1287.
31. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis / M. Mari, F. Caballero, A. Colell [et al.] // *Cell. Metab.* – 2006. – Vol. 4. – P. 185–198.
32. *Duncan R. E.* Regulation of HMG-CoA reductase in MCF-7 cells by genistein, EPA, and DHA, alone and in combination with mevastatin / R. E. Duncan, A. El-Sohemy, M. C. Archer // *Cancer. Lett.* – 2005. – Vol. 224. – P. 221–228.
33. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease / P. Puri, R. A. Baillie, M. M. Wiest [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1081–1090.
34. Enhanced free cholesterol, SREBP-2 and StAR expression in human NASH / F. Caballero, A. Fernandez, A. M. De Lacy [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 789–796.
35. *Medzhitov R.* Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 135–145.
36. *Igolnikov A. C.* C3H/HEJ mice with mutations of the toll-like receptor 4 (TLR-4) are resistant to the methioninecholine deficient (MCD) diet induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) / A. C. Igolnikov, R. M. Green // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. A404.
37. Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: the role of toll-like receptors 2 and 4 / G. Szabo, A. Velayudham, L. Jr. Romics, P. Mandrekar // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29. – P. 140S–145S.
38. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 3025.

Н.О. Кравченко

МЕХАНІЗМИ І РОЛЬ ЛІПОТОКСИЧНОСТІ В РОЗВИТКУ Й ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Тип або «якість» жиру відіграє центральну роль не тільки як регулятор чутливості до інсуліну й розвитку жирової печінки, але й у запальних процесах, клітинній смерті, фіброгенезі та фіброзі. Акумуляція тригліцеридів печінки може бути захисним механізмом проти індукованої ліпідами токсичності. Вільні жирні кислоти є важливими медіаторами ліпотоксичності через рецептори смерті, мітохондріально-лізосомальний шлях та стрес ендоплазматичного ретикулуму. Рецептор TLR4 здійснює зв'язок між насиченими жирними кислотами та запаленням печінки, індукованим ожирінням. Краще розуміння ролі ліпідів, а також їх можливої взаємодії в регулюванні спектра порушень при неалкогольній жировій хворобі печінки може допомогти у розробці нових діагностичних критеріїв, а також забезпечити більш раціональні стратегії запобігання прогресування до більш тяжких форм хвороби.

Ключові слова: *стеатоз, неалкогольна жирова хвороба печінки, жирні кислоти, холестерин, тригліцериди, запалення.*

N.A. Kravchenko

MECHANISMS AND ROLE OF LIPOTOXICITY IN DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The type or «quality» of lipids appear to play a central role not only as regulators of insulin sensitivity and development of fatty liver, but also in the inflammatory process, cell death, fibrogenesis, and fibrosis. Hepatic triglyceride accumulation may be a protective mechanism against lipid induced toxicity. Free fatty acids are important mediators of lipotoxicity through death receptors, the mitochondrial-lysosomal pathway, and endoplasmic reticulum stress. Receptors TLR4 may provide a link between saturated fatty acids and obesity-induced hepatic inflammation. A better understanding of the role lipids as well as their possible interactions to regulate the spectrum of disorders seen in nonalcoholic fatty liver disease may help in the development of novel diagnostic markers as well as more rational treatment strategies to halt the progression to the more severe forms of the disease.

Key words: *steatosis, nonalcoholic fatty liver disease, fatty acids, cholesterol, triglyceride, inflammation.*

Поступила 06.01.12

УДК 616-008.853.2+576.315.42+616-076.5+616.611-002+616.12-008.46

Л.Є. Ковальчук, В.Я. Камінський, О.С. Ястребова

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ХРОМАТИНУ ЛІМФОЦИТІВ
У ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ПРИ РІЗНИХ СТАДІЯХ
ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК
ІЗ СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА БЕЗ НЕЇ**

Проаналізовано функціональний стан хроматину лімфоцитів у хворих на гломеруло-нефрит при різних стадіях хронічної хвороби нирок із супутньою серцевою недостатністю та без неї. Виявлено його порушення, особливо в пізніх стадіях захворювання та при коморбідній патології.

Ключові слова: *лімфоцити, хроматин, цитологічне дослідження, хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, серцева недостатність.*

В медичній практиці лікарям часто доводиться лікувати хворих із поєднанням кількох синдромів і захворювань. Такі ситуації зумовлені високою частотою останніх та їх тісними патогенетичними взаємозв'язками. Тому дослідження особливостей діагностики та лікування поєднаної патології є практично важливою та недостатньо вивченою галуззю медицини [1].

Поширення коморбідності складає від 69 % у хворих молодого віку (18–44 роки) до 93 % серед осіб середнього віку (45–64 роки) та до 98 % у пацієнтів старшої вікової групи (понад 65 років). Коморбідність посилює важкість стану хворого та погіршує його прогноз [2].

Науковцями встановлено, що існує тісний взаємозв'язок між хронічними захворюваннями нирок і серцево-судинною патологією, що привело до вживання терміну «кардіоренальний синдром» [3]. Застійна серцева недостатність (СН) зустрічається у 10–12 % хворих із хронічною хворобою нирок (ХХН), а серед пацієнтів, яким проводився перитонеальний діаліз або гемодіаліз, СН реєструвалася в 36 % випадків [1].

Уже давно з'ясовано, що гломерулонефрит має автоімунну природу [4], тому ключову роль у його розвитку відіграють імунно-

компетентні клітини – Т-лімфоцити. Їх субпопуляції активуються під впливом певних цитокінів, які діють на фактори активації транскрипції цих клітин, що приводить до відповідної регуляції експресії генів. Однак, окрім цього, в регуляторних процесах функцій лімфоцитів вагоме значення мають епігенетичні модифікації ступеня компактизації ядерного хроматину [5]. Розуміння епігенетичних механізмів диференціації лімфоцитів дозволить у майбутньому запобігати їх пошкодуючому впливу та сприяти утворенню корисних субпопуляцій [6].

Метою даного дослідження було вивчити особливості функціонального стану хроматину лімфоцитів у хворих на гломерулонефрит при різних стадіях ХХН із супутньою СН та без неї за індексами хроматизації, ядерцевим та морфологічно змінених ядер.

Матеріал і методи. Обстежено 75 хворих на гломерулонефрит при різних стадіях ХХН (38 чоловіків і 37 жінок) віком від 19 до 64 років, середній вік – (38,7±9,8) року. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1-ша – із гломерулонефритом без СН (40 хворих), 2-га – із гломерулонефритом і СН (35 хворих). Діагноз гломерулонефриту встановлювали згідно з рекомендованими критеріями (Наказ МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р.). З ме-

© Л.Є. Ковальчук, В.Я. Камінський, О.С. Ястребова, 2012

тою верифікації морфологічної форми захворювання хворим проводили пункційну біопсію нирки за допомогою біопсійного пістолета та одноразових голок фірми Bard Magnum з наступним дослідженням ниркового біоптата методами світлової й електронної мікроскопії та імуногістохімії. Також хворим проводили клініко-інструментальне обстеження згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на хронічну СН (Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.). До контрольної групи увійшли 30 практично здорових людей, порівнянних за віком і статтю до групи хворих.

Для цитогенетичного дослідження виготовляли мазки периферійної крові, які після висушування і фіксації забарвлювали за Фьольгеном у відповідній модифікації. Виявлення змін функціонального стану хроматину проводили шляхом аналізу інтерфазних ядер лімфоцитів. Препарати досліджували методом світлової мікроскопії за допомогою оптико-електронного комплексу Метаскан-2. У кожному препараті вивчали по 100 інтерфазних ядер з наступною оцінкою їх структурних характеристик: 1) індекс хроматизації – співвідношення кількості ядер із перевагою еухроматину до таких із перевагою гетерохроматину; 2) ядерцевий індекс – відсоток клітин із ядерцем; 3) індекс морфологічно змінених ядер – відсоток клітин із морфологічними змінами каріоплазми та/або каріолеми.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію Шапіро–Уїлка. Для ознак, що мають розподіл, відмінний від нормального, обчислювали медіани й інтерквартильні інтервали [Me (25 %; 75 %)]. Для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою застосовували непараметричний критерій Манна–Уїтні. Критичний рівень статистичної значущості вважали рівним 5 %.

Результати та їх обговорення. При порівняльному аналізі показників функціонального стану лімфоцитів у хворих на гломерулонефрит при різних стадіях ХХН і у практично здорових людей було виявлено низку статистично значущих відмінностей (табл. 1).

Першочергово проаналізовано стан конденсації хроматину, що відображає індекс хроматизації [7]. У практично здорових людей процеси переходу гетеро- в еухроматин перебігали активно, з невеликою перевагою

у чоловіків. Статистично значуще зниження індексу хроматизації спостерігалось у жінок при III–V стадіях, тоді як у чоловіків лише при V стадії, на відміну від практично здорових осіб. Вірогідних відмінностей між обома статями у кожній групі зафіксовано не було. Отримані закономірності свідчать про вираженіше гальмування експресії генів у хворих жінок, особливо в пізніх стадіях ХХН. Це можна пояснити більш вираженими компенсаторними можливостями метаболізму лімфоцитів у хворих чоловіків порівняно із такими у жінок.

Оскільки показником трансляційних процесів може бути активність ядерцевого апарату, вивчено зміни ядерцевого індексу залежно від статі у практично здорових людей. Виявлено вищий ядерцевий індекс у чоловіків, ніж у жінок, що вказує на узгодженість у кожній статі між різними етапами реалізації спадкової інформації. У хворих на гломерулонефрит у порівнянні з практично здоровими особами виявлено статистично значуще підвищення ядерцевого індексу у жінок від II, а у чоловіків від III стадії і вище, причому в перших більш виражене. Вагома різниця між статями ($p < 0,05$) за вказаним індексом відзначалася лише при пізніх (IV–V) стадіях. Оскільки у хворих жінок спостерігалось гальмування деконденсації хроматину, то компенсаторно для забезпечення необхідної для клітини кількості білка помітніше активувалися трансляційні процеси.

Функція генотипу лімфоцита безпосередньо залежить і від цілісності його каріолеми, наявності внутрішньоядерних везикул, тобто від морфологічних змін компонентів ядра. Індекс морфологічно змінених ядер статистично значуще підвищувався у пацієнтів обох статей при всіх стадіях порівняно з практично здоровими особами, що в результаті змінювало конденсацію хроматину й процеси транскрипції, причому вираженіше при прогресуванні захворювання.

Водночас за даним індексом спостерігалася вагома різниця ($p < 0,01$) між різними статями лише при II і III стадіях ХХН. При цьому морфологічні зміни компонентів ядра були більш вираженими у жінок, що може вказувати на більшу стійкість ядер лімфоцитів у хворих чоловіків при початкових стадіях захворювання.

Таблиця 1. Цитологічні показники лімфоцитів крові у хворих на гломерулонефрит при різних стадіях хронічної хвороби нирок, Me (25 %; 75 %)

Стадія хронічної хвороби нирок	Стать	Індекси		
		хроматизації, ум. од.	ядерцевий, %	морфологічно змінених ядер, %
I	Обидві (n=16)	0,73 (0,67; 0,98)	5,14 (4,28; 6,10)	5,35 (4,21; 7,71) [^]
	Чол. (n=8)	0,76 (0,70; 0,98)	5,00 (4,28; 6,10)	4,98 (3,89; 7,36) [#]
	Жін. (n=8)	0,72 (0,64; 0,93)	5,23 (4,28; 6,07)	5,59 (4,43; 8,34) [#]
II	Обидві (n=16)	0,77 (0,70; 0,91)	6,25 (5,08; 7,11) [*]	10,81 (9,40; 12,75) [^]
	Чол. (n=8)	0,86 (0,70; 0,94)	5,08 (4,47; 6,72)	9,40 (8,19; 10,81) [^]
	Жін. (n=8)	0,73 (0,70; 0,80)	6,31 (5,77; 7,37) [*]	12,75 (11,35; 13,38) ^{^##}
III	Обидві (n=15)	0,65 (0,55; 0,82)	8,24 (6,51; 9,03) [^]	14,87 (12,86; 16,08) [^]
	Чол. (n=8)	0,81 (0,58; 0,88)	7,42 (5,90; 8,52) [#]	12,87 (12,82; 13,73) [^]
	Жін. (n=7)	0,58 (0,54; 0,77) [*]	8,24 (7,89; 9,91) [^]	16,08 (14,91; 17,05) ^{^##}
IV	Обидві (n=14)	0,61 (0,51; 0,74) [#]	9,43 (8,67; 10,11) [^]	17,90 (17,15; 18,64) [^]
	Чол. (n=7)	0,74 (0,60; 0,87)	8,67 (7,14; 9,43) [#]	17,83 (16,35; 19,06) [^]
	Жін. (n=7)	0,52 (0,48; 0,62) [#]	10,11 (9,15; 11,08) ^{^**}	17,94 (17,38; 18,64) [^]
V	Обидві (n=14)	0,52 (0,43; 0,61) [^]	10,02 (9,37; 10,97) [^]	17,83 (16,89; 18,68) [^]
	Чол. (n=7)	0,58 (0,57; 0,63) [*]	9,37 (8,62; 10,05) [^]	17,71 (16,87; 18,68) [^]
	Жін. (n=7)	0,45 (0,35; 0,46) [#]	10,97 (9,75; 11,41) ^{^**}	18,50 (17,16; 19,89) [^]
Практично здорові	Обидві (n=30)	0,79 (0,62; 1,05)	4,33 (3,19; 6,14)	2,97 (1,78; 4,02)
	Чол. (n=15)	0,82 (0,61; 1,10)	4,38 (3,19; 6,74)	2,87 (1,78; 3,25)
	Жін. (n=15)	0,78 (0,62; 1,01)	4,29 (3,15; 5,41)	3,07 (1,72; 4,35)

Примітка. 1. * p<0,05; # p<0,01; ^ p<0,001; достовірно у порівнянні з групою практично здорових; 2. ** p<0,05; ## p<0,01; достовірно у порівнянні з жінками у кожній групі хворих.

При поділі хворих на дві групи залежно від наявності чи відсутності у них супутньої СН також було виявлено статистично значущі відмінності функціонального стану хроматину лімфоцитів (табл. 2).

Статистично суттєве зниження індексу хроматизації зафіксовано лише у хворих із супутньою СН порівняно зі здоровими особами і хворими без СН. Описані зміни виявилися більш вираженими у жінок. Значущою була різниця між статями в групі хворих із СН (p<0,05). Встановлені зміни індексу хроматизації лімфоцитів пов'язані з більш важким станом хворих через супутню СН.

У хворих обох груп відзначалося статистично вагоме підвищення ядерцевого індексу, причому суттєвіше в групі без супутньої патології. Це свідчить про певне виснаження

компенсаторної активації біосинтетичних процесів у пацієнтів із СН. Значуща різниця між групами спостерігалася тільки у чоловіків (p<0,05). Суттєвою виявилася й різниця між статями в групі хворих із СН (p<0,05).

Вірогідні зміни морфологічно змінених ядер лімфоцитів відзначалися в обох групах (p<0,001), причому вагоміше підвищення зафіксовано у пацієнтів із супутньою СН, що зумовлено вираженішими порушеннями організму внаслідок асоціації двох патологій. Вагомі порушення нормальної структури ядер спостерігалися у жінок (p<0,05), що вказує на кращі компенсаторні можливості метаболізму лімфоцитів у чоловіків.

Висновки

1. Проведеним порівняльним аналізом цитогенетичних характеристик лімфоцитів

Таблиця 2. Цитологічні показники лімфоцитів крові у хворих на гломерулонефрит з СН та без неї, Ме (25 %; 75 %)

Група дослідження	Стать	Індекси		
		хроматизації, ум. од.	ядерцевий, %	морфологічно змінених ядер, %
Практично здорові	Обидві (n=30)	0,79 (0,62; 1,05)	4,33 (3,19; 6,14)	2,97 (1,78; 4,02)
	Чол. (n=15)	0,82 (0,61; 1,10)	4,38 (3,19; 6,74)	2,87 (1,78; 3,25)
	Жін. (n=15)	0,78 (0,62; 1,01)	4,29 (3,15; 5,41)	3,07 (1,72; 4,35)
Хворі на гломерулонефрит без СН	Обидві (n=40)	0,76 (0,63; 0,90)	8,42 (6,43; 9,95) [^]	12,82 (7,97; 15,57) [^]
	Чол. (n=21)	0,83 (0,72; 0,92)	8,33 (6,28; 9,37) [^]	12,64 (7,49; 14,09) [^]
	Жін. (n=19)	0,71 (0,62; 0,81)	8,94 (7,06; 10,76) [^]	12,94 (8,74; 17,15) [^]
Хворі на гломерулонефрит з СН	Обидві (n=35)	0,58 (0,46; 0,72) ^{^1^}	6,28 (5,09; 8,72) ^{^1*}	16,87 (10,18; 18,03) ^{^1#}
	Чол. (n=17)	0,65 (0,56; 0,79) ^{*1*}	5,91 (4,91; 7,92) ^{*1*}	16,35 (9,28; 17,94) [^]
	Жін. (n=18)	0,52 (0,46; 0,62) ^{^**1#}	8,07 (5,43; 9,97) ^{^**}	17,09 (13,86; 18,49) ^{^1*}

Примітка. 1. * p<0,05; # p<0,01; ^ p<0,001; достовірно у порівнянні з групою практично здорових;
2. ** p<0,05, між чоловіками та жінками у кожній групі хворих із різними синдромами;
3. ^{1*} p<0,05; ^{1#} p<0,01; ^{1^} p<0,001, між групами хворих з СН та без неї.

крові хворих на гломерулонефрит при різних стадіях хронічної хвороби нирок та при наявності супутньої серцевої недостатності і без неї виявлено порушення співвідношення конденсації/деконденсації хроматину, активності ядерцевого апарату та нормальної структури ядер залежно від тяжкості перебігу коморбідної патології. Доведено, що більш виражені зміни функціонального стану хроматину лімфоцитів відзначаються у пацієнтів із пізніми стадіями хронічної хвороби нирок

та при наявності супутньої серцевої недостатності, причому частіше у хворих жіночої статі.

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у пошуку нових лікарських засобів, які б могли позитивно впливати на змінений функціональний стан хроматину лімфоцитів у хворих на гломерулонефрит, та вивченні взаємозв'язків між цитогенетичними маркерами лімфоцитів і вираженістю їх апоптозу.

Список літератури

1. *Белялов Ф. И.* Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности : монография / Ф. И. Белялов. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2011. – 308 с.
2. Коморбидность / А. Л. Вёрткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников [и др.] // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 42–49.
3. *Berbari A. E.* Cardiorenal syndrome: mechanisms, risk and treatment / A. E. Berbari, G. Mancina. – Milan : Springer-Verlag, 2010. – 396 p.
4. Autoimmunity and glomerulonephritis / R. Saxena, C. Johansson, P. Bygren, J. Wieslander // Postgrad. Med. J. – 1992. – № 68. – P. 242–250.
5. Helper T-cell differentiation and plasticity: insights from epigenetics / K. Hirahara, G. Vahedi, K. Ghoreschi [et al.] // Immunology. – 2011. – № 134 (3). – P. 235–245.
6. *Lopez-Granados E.* Epigenetic control of lymphocyte differentiation / E. Lopez-Granados // Adv. Exp. Med. Biol. – 2011. – № 711. – P. 26–35.
7. *Гвоздев В. А.* Гетерохроматин и его функциональные характеристики / В. А. Гвоздев, Л. А. Усакин, Р. Л. Коган // Мед. генетика. – 2003. – Т. 2, № 7. – С. 290–296.

Л.Е. Ковальчук, В.Я. Каминский, О.С. Ястребова

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ХРОМАТИНА ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И БЕЗ НЕЁ

Выполнен анализ функционального состояния хроматина лимфоцитов у больных гломерулонефритом при разных стадиях хронической болезни почек с сопутствующей сердечной недостаточностью и без неё. Обнаружено его нарушение, особенно в поздних стадиях заболевания и при коморбидной патологии.

Ключевые слова: лимфоциты, хроматин, цитологическое исследование, хроническая болезнь почек, гломерулонефрит, сердечная недостаточность.

L. Ye. Kovalchuk, V. Ya. Kaminskiy, O. S. Yastrebova

ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL STATE OF LYMPHOCYTES' CHROMATIN IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS AT DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH ACCOMPANYING HEART FAILURE AND WITHOUT IT

After spending analysis of the functional state of lymphocytes' chromatin in patients with glomerulonephritis at different stages of chronic kidney disease with accompanying heart failure and without it, we found its violations, especially in the advanced stages of the disease and at the comorbid pathology.

Key words: lymphocytes, chromatin, cytological study, chronic kidney disease, glomerulonephritis, heart failure.

Поступила 15.03.12

УДК 576.80.73.3:615.28:546.89

І.Ю. Кучма

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

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕШЕРИХІЙ, ВИЛУЧЕНИХ ПРИ ХРОНІЧНИХ РЕЦИДИВУЮЧИХ ЦИСТИТАХ У ЖІНОК

Обстежено 210 жінок з хронічним бактеріальним циститом. Проведено серотипування *E. coli* та визначено їх чутливість до протимікробних засобів. Встановлено що у 67 % хворих з хронічними циститами бактеріурія виявляється на рівні формально нормативних показників (нижче 10^5 КУО/мл). У *E. coli* – ведучого збудника хронічних циститів – визначено високу антилізоцимну активність і адгезивність. При хронічних циститах вилучено переважно уропатогенні серотипи *E. coli*. Наявність патогенних властивостей, перш за все антилізоцимної активності та високої адгезивності *E. coli*, навіть при бактеріурії 10^2 – 10^3 , свідчить про етіологічну роль *E. coli* та потребує ерадикації збудника.

Ключові слова: хронічні цистити, *E. coli*, чутливість до антибактеріальних засобів, антилізоцимна активність, адгезивність.

Неспецифічні бактеріальні цистити – найбільш розповсюджені інфекції сечових шляхів. Серед хворих на цистити переважають жінки, що обумовлено особливістю анатомічної будови сечостатевої системи у жінок. На гострий цистит впродовж життя хворіє до 25 % жінок. У 10–20 % хворих цистит переходить в хронічну форму. Актуальність проблеми інфекцій сечових шляхів обумовлена не лише їх поширеністю, але й помітною зміною клінічної картини. За останні десятиліття збільшилося у декілька разів число малосимптомних і латентних форм захворювання. При циститі в період клінічного одужання в 40–50 % випадків не відбувається повної елімінації збудників, спостерігається лише зниження ступеня бактеріурії в 10–1000 разів до формально нормативних показників [1–12]. Загальновідомо, що серед збудників гнійно-запальних хвороб в урологічній клініці преважує кишкова паличка. За даними міжнародного дослідження 1998–2005 рр. ECO-SeNS (проведені на основі аналізу клініко-лабораторних даних 252 клінік 16 країн Європи і Канади), *E. coli* є провідним збудником циститів (77 %).

Метою роботи було визначити ступінь бактеріурії, найбільш розповсюджені серо-

типи, чутливість до антибактеріальних засобів, антилізоцимну активність та адгезивні властивості *E. coli* – збудників хронічних циститів у жінок м. Харкова.

Матеріал і методи. Обстежено 210 жінок з хронічним циститом, які спостерігалися протягом 2009–2011 рр. Клініко-лабораторне обстеження хворі проходили на базі Харківської міської поліклініки № 28; мікробіологічні, серологічні дослідження, визначення чутливості та патогенних властивостей *E. coli* виконано в лабораторії протимікробних засобів Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова. Виділено та ідентифіковано культури мікроорганізмів, вилучених із сечі, проведено серотипування штамів *E. coli*, вивчено чутливість до антибактеріальних засобів і продукції беталактамаз розширеного спектра, антилізоцимну активність та адгезивні властивості *E. coli*.

Мікробіологічні дослідження виконано у відповідності до Наказу МОЗ України № 500 від 28.12.2002 «Про затвердження примірних положень в бактеріологічній службі МОЗ України» та ДСП-9.9.5–2001 МОЗ України «Правила влаштування і безпеки в лабораторіях мікробіологічного профілю». Для посіву матеріалу та ідентифікації культур викорис-

© І.Ю. Кучма, 2012

товували методики, що викладені в Наказі № 535 від 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораторных лечебно-профилактических учреждениях». Чутливість до антибіотиків та продукцію беталактамаз розширеного спектра (БЛРС) визначали відповідно до Наказу № 167 від 05.04.2007 «Методичні вказівки по визначенню чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. МВ 9.9.5-143– 2007». Приготування реактивів, поживних середовищ проводили згідно з ГОСТ 10444.1– 84 (СТ СЗВ 3833–82) «Приготовление растворов, реактивов, красок, индикаторов и питательных сред, применяемых в микробиологическом анализе» та ГОСТ 4919.1–77 «Методические рекомендации по организации хранения, учёта и применения химических реактивов в лабораториях санэпидстанций для внедрения в работу бактериологических лабораторий».

Ідентифікацію бактерій здійснювали згідно з Визначником бактерій Берджі (2007), виділення та ідентифікацію культур ентеробактерій – згідно з «Настановою з лабораторної діагностики ешерихіозу» (Київ, 1996). Для культивування ешерихій і вивчення їх гемолітичних і біологічних властивостей використовували поживні середовища МПБ, МПА, МПА з 5 % дефібринованої крові барана, Ендо, Гіса, Хоттінгера.

Визначення антилізоцимної активності проведено за рекомендаціями О.В. Бухаріна (1984). Для визначення антилізоцимної активності розчин лізоциму (в концентрації від 10 до 100 мкг/мл) змішували з живильним агаром, засівали досліджувану добову культуру і інкубували 18–24 год при 37 °С. Культуру інактивували парами хлороформу протягом 30 хв, а потім заливали другим шаром агару, який містив 1-мільярдну суспензію добової індикаторної культури *M. luteus var. lysodeikticus* АТСС 2665. Інактивацію лізоциму визначали за ростом на середовищі індикаторної культури біля колоній антилізоцимоактивних штамів *E. coli*. Кількісну оцінку антилізоцимної активності ізоляту проводили по максимальній концентрації інактивованого лізоциму.

Визначення адгезивних властивостей проведено згідно з рекомендаціями В.І. Бріліс (1986). Наявність адгезивних властивостей у

бактерій давно вважається підтвердженням їх патогенності і є важливою для оцінки біологічної активності симбіонта. Для цього використовували формалізовані еритроцити людини I (0) групи крові Rh+. На предметне скло наносили суспензію досліджуваної культури в буферному розчині, змішували з еритроцитами, після інкубації у вологій камері протягом 30 хв при 37 °С суміш фіксували і забарвлювали за Романовським–Гімзою. Реєстрацію наявності/відсутності адгезивних властивостей проводили за допомогою світлового мікроскопа. При оцінці адгезивних властивостей у *E. coli* враховували середній показник адгезії (СПА, середню кількість мікробів, що прикріпилися до одного еритроциту), коефіцієнт адгезії (КА, відсоток еритроцитів, які мають на своїй поверхні адгезивні мікроби) та індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ, середня кількість мікробних клітин на одному еритроциті, що бере участь в адгезивному процесі). Критерії оцінки адгезивних властивостей: мікроорганізм вважали неадгезивним при ІАМ = 1,75; з низькою адгезивністю – при ІАМ = 1,76–2,5; з середньою – при ІАМ = 2,51–4,0; високоадгезивним – при ІАМ > 4,0.

Результати. З сечі жінок, хворих на хронічний рецидивуючий цистит, вилучено, ідентифіковано та досліджено 95 ізолятів (45 % від масиву виділених патогенів) бактерій роду *Escherichia*, які за культуральними, тинкторіальними та біохімічними ознаками віднесені до типового виду *E. coli*.

Оцінено ступінь бактеріурії: у кількості 10⁶ мікроорганізмів на 1 мл *E. coli* вилучено у 5 хворих (5,3 %), 10⁵ – у 25 (26,3 %), 10⁴ – у 33 (34,7 %), 10³ – у 22 (23,2 %), 10² – у 10 (10,5 %).

У 67 хворих *E. coli* вилучено в монокультурі (70,5 %), у 28 хворих – в асоціаціях: з *E. faecalis* (у 12 випадках/12,6 %), з *P. mirabilis* (у 8 випадках /8,5 %), з *S. epidermidis* (3/3,2 %), *K. pneumoniae* (3/3,2 %), *K. oxytoca* (1/1 %), *P. aeruginosa* (1/1 %).

З вилучених ізолятів *E. coli* β-гемоліз давало 59 штамів (62 %).

Всі культури *E. coli* диференційовано за антигенною структурою. Відомо, що до уропатогенних відносять переважно серотипи O1, O2, O4, O6, O7, O11, O18, O25, O75. В наших дослідженнях за полісахаридним

O-антигеном превалювали кишкові палички O1 (15 культур/15,8 %), O2 (14/14,7 %), O6 (13/13,7 %), O25 (9/9,5 %) і O9 (7/7,4 %) серотипів, у порядку зменшення зустрічались культури з антигенними детермінантами O4 (6/6,3 %), O75 (5/5,3 %), O22 (2/2,1 %). За даними Визначника бактерій Берджі, серотип O22 зустрічається переважно при бактерієміях. Означено наявність ентеротоксигенної O128 (1/1 %) та ентероінвазивної O144 (1/1 %) кишкових паличок. Не типувались O-сироватками стандартного набору 22 культури *E. coli* (23,2 %).

Визначено чутливість ізолятів кишкової палички до антибактеріальних препаратів (таблиця).

зоцимної активності і рівень адгезивності. Багаточисленні дослідження показали, що ступінь антилізоцимної активності корелює із вірулентністю і здатністю бактерій до внутрішньоклітинного паразитування і цей показник може використовуватися як маркер уропатогенності.

При дослідженні антилізоцимної активності виявлено високий рівень у 23 ізолятів *E. coli* (35,4 %), середній – у 35 (53,8 %) і низький – лише у 7 культур (10,8 %).

При дослідженні адгезивності встановлено, що високоадгезивних штамів було майже половину – 32 (49,2 %), середньоадгезивних – 19 (29,2 %), низькоадгезивних – 14 (21,6 %).

Чутливість *E. coli* до антибактеріальних препаратів

Препарат	Ізоляти					
	резистентні		помірно-чутливі		чутливі	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Ампіцилін	76	80,0±9,7	6	6,3±9,5	13	13,7±3,7
Амоксиклав	36	38,0±6,1	8	8,4±2,8	51	53,6±7,3
Ко-тримоксазол	58	61,0±7,8	12	12,6±9,7	25	26,3±9,7
Норфлуксацин	11	11,5±11,7	17	17,8±9,7	67	72,0±9,3
Ципрофлоксацин	11	11,5±11,7	13	13,6±9,7	71	74,7±9,7
Фосфоміцин	21	22,1±9,7	9	9,5±9,7	65	68,4±9,7
Нітрофурантоїн	28	29,4±9,7	7	7,3±9,7	60	63,15±9,7
Цефуроксим	33	34,7±9,7	11	11,5±9,7	51	53,7±9,7
Цефтриаксон	3	3,1±9,7	7	7,2±9,7	85	89,4±9,9
Гентаміцин	48	48,5±9,7	11	11,5±9,7	36	38,0±6,1
Амікацин	6	6,3±9,5	5	5,2±5,1	84	89,4±9,9

У 32 культур *E. coli* виявлено полірезистентність (резистентність до п'яти і більше антибактеріальних препаратів). У 10 ізолятів *E. coli*, резистентних і помірно-чутливих до цефтриаксону (цефалоспорину 3-го покоління), визначали продукцію БЛРС методом «подвійних дисків». У шести штамів виявлено наявність продукції БЛРС. У полірезистентних штамів *E. coli* та штамів продуцентів БЛРС визначали чутливість до меропенему (100 % чутливі) й азтреонаму (100 % чутливі).

У 65 хворих з бактеріурією нижче 10^5 визначено деякі фактори патогенності – антилі-

Висновки

1. У 67 % хворих з хронічними циститами бактеріурія виявляється на рівні формально нормативних показників – нижче 10^5 мікроорганізмів на 1 мл.

2. Серед збудників бактеріальних хронічних циститів у жінок превалює *E. coli* (45 % від загальної кількості збудників).

3. При хронічних циститах вилучено переважно уропатогенні серотипи *E. coli* O1, O2, O4, O6, O25, O75; однак зустрічаються серотипи O9, O22 та навіть ентеропатогенні O128 і O144.

4. Чутливість до Ко-тримоксазолу (препарату, який рекомендовано для лікування та профілактичного прийому при рецидивуючих циститах) дуже низька (чутливі лише 26 % штамів). Чутливість до нітрофурантоїну значно вища (63 % штамів). До ципрофлоксацину клінічні ізоляти кишкової палички достатньо чутливі. Із рекомендованих препаратів ефективними є цефтріаксон і амікацин; до меро-

пенему та азтреонаму чутливі 100 % досліджених ізолятів. У хворих з полірезистентністю до антибактеріальних препаратів з метою запобігання рецидивів і ускладнень циститу (пієлонефриту тощо) бажано проводити ерадикацію *E. coli* названими антибіотиками.

5. Збудникам хронічних циститів *E. coli* притаманні патогенні властивості: висока антилізоцимна активність і адгезивність.

Список літератури

1. Клініко-мікробіологічна характеристика інфекцій сечової системи у жінок / Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругликов [та ін.] // Клин. антибиотикотерапия. – 2005. – Т. 38, № 6. – С. 33–35.
2. Зиновьев А. С. Эпителиальный барьер слизистых оболочек в динамике хронического воспаления / А. С. Зиновьев, А. В. Кононов // Архив патологии. – 1994. – Т. 56, № 6. – С. 32–37.
3. Иремашвили В. В. Инфекции мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему / В. В. Иремашвили // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 29. – С. 43–47.
4. Кочетова Т. В. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування хворих з хламідійними цервіцитами / Т. В. Кочетова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 2. – С. 91–93.
5. Кругликов В. Т. Диагностическое значение иммуноферментного анализа при урологических и гинекологических заболеваниях воспалительного генеза / В. Т. Кругликов, А. В. Руденко, О. В. Ромащенко // Лаб. диагностика. – 2000. – № 1. – С. 39–42.
6. Макарова М. А. Биологические свойства *E. coli* серологических групп O1, O144 и O157, регистрируемых как возбудители острых кишечных инфекций : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 03.00.07 «Микробиология» / М. А. Макарова. – СПб, 2007. – 21 с.
7. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление : монография / Д. Н. Маянский. – М. : Медицина, 1991. – 272 с.
8. Рафальский В. В. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II / В. В. Рафальский, Л. С. Страчунский, О. И. Кречикова // Урология. – 2004. – № 2. – С. 13–17.
9. Медицинская микробиология : монография / под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. – М. : ГЭОТАР-Медицина, 1999. – 1220 с.
10. Стан місцевого імунітету статевих та сечовивідних шляхів у жінок в нормі та за наявності патології / О. В. Ромащенко, А. В. Руденко, Л. О. Лебідь [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 5. – С. 93–97.
11. Руденко А. В. Стан епітеліальних клітин слизових оболонок сечовивідних та статевих шляхів у хворих, що страждають на урогенітальні інфекції / А. В. Руденко, А. Є. Кузьменко // Лаб. діагностика. – 2006. – Т. 35, № 1. – С. 49–56.
12. Dieterle S. Urogenital infections in reproductive medicine / S. Dieterle // Andrologia. – 2008. – № 2. – P. 117–119.

И.Ю. Кучма

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭШЕРИХИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЦИСТИТАХ У ЖЕНЩИН

Обследовано 210 женщин с хроническим бактериальным циститом. Проведено серотипирование *E. coli* и определена их чувствительность к антибактериальным средствам. Установлено что у 67 % больных с хроническими циститами бактериурия определяется на уровне формально нормативных показателей (ниже 10^5 КОЕ/мл). У *E. coli* – ведущего возбудителя хронических циститов – выявлено высокую антилизоцимную активность и адгезивность. При хронических циститах выделены преимущественно уропатогенные серотипы *E. coli*. Наличие патогенных свойств, прежде

всего антилизоцимной активности и высокой адгезивности *E. coli*, даже при бактериурии 10^2 – 10^3 , свидетельствует об этиологической роли *E. coli* и требует эрадикации возбудителя.

Ключевые слова: хронические циститы, *E. coli*, чувствительность к антибактериальным средствам, антилизоцимная активность, адгезивность.

I. Yu. Kuchma

BIOLOGICAL PROPERTIES OF ESHERICHIA, SELECTED AT CHRONIC CYSTITISES FOR WOMEN

210 women are inspected with a chronic bacterial cystitis. The serotyping of *E. coli* is conducted and determination of their sensitiveness to antiinfectives facilities. It is showed, that in 67 % patients with chronic cystitises bacteriuria appears at level legalistically normative indexes (below 10^5 CFU/ml). In *E. coli* – exciter of chronic cystitises – certainly high antiliscim activity and adgesial activity. At chronic cystitises it is withdrawn mainly uropathogenic serotypes of *E. coli*. Presence of pathogenic properties, foremost to antiliscim activity and high adgesial of *E. coli*, even at 10^2 – 10^3 testifies to the etiologic role of *E. coli* and needs the eradication of exciter.

Key words: chronic cystitises, *E. coli*, sensitiveness to the anti-infectives, antiliscim activity, adgesial activity.

Поступила 03.04.12

УДК 611.314:616-092.9

П.А. Гасюк, Н.В. Ройко, Т.В. Новосельцева**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

**Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

ВТОРИННА БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЯ В ХОДІ ЕМБРІОГЕНЕЗУ КОРОНКИ ІКОЛ КОШЕНЯТ

Показано, що вторинна біомінералізація відбувається в стадію дзвону зубного фолікула, трофіка якого здійснюється завдяки мікросудинам проміжного шару пульпи емалевого органа. У цей період утворюються два типи диференційованих амелобластів.

Ключові слова: біомінералізація, амелобласти, ена멜ін.

Емаль є високоспеціалізованою структурою, твердість і міцність якої зумовлена особливостями тканинної організації, що відбувається в ході амелогенезу. Згідно з даними літератури, її біомінералізація відбувається в три етапи: 1-й – первинна мінералізація на початкових стадіях формування зачатка зуба в стадії купола; 2-й – вторинна мінералізація на стадії утворення дзвону при формуванні емалевого органа; 3-й – мінералізація, пов'язана із прорізуванням коронки зуба.

Процес біомінералізації емалі на біохімічному рівні представлений в літературі досить добре, але морфологічна характеристика даного процесу вивчена недостатньо [1–3]. Нами зроблена спроба більш поглибленого дослідження 2-го етапу біомінералізації в ході ембріогенезу емалі зубів. Необхідно відмітити, що в процесі первинної мінералізації вздовж емалево-дентинного кордону утворюються слабомінералізовані тканинні структури, при цьому первинна эмаль є незрілою і складається на 30 % із органічного матриксу і на 70 % із мінеральних солей. В ході вторинної мінералізації емалі відбувається поступове зменшення органічного матриксу на кристали гідроксиапатиту [4, 5].

Метою даного дослідження було вивчення морфології зачатка зуба в стадії дзвону.

Матеріал і методи. Досліджували чотири зуби – ікла з нижньої щелепи новонароджених кошенят. Для цього забирали шматочки нижньої щелепи, фіксували в 10%-вому

розчині нейтрального формаліну, використовували парафінову проводку, потім зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізон, ШИК+альціановим синім та за Хартон.

Результати та їх обговорення. Вторинна мінералізація емалі відбувається при утворенні зачатка зуба в стадії дзвону. При цьому формуються горбик зуба та його бокові грані. На верхівці горбика зуба пульпа емалевого органа атрофується і навколо чітко вираженого шару амелобластів формуються кровоносні судини в збереженому проміжному шарі пульпи емалевого органа. Саме завдяки наявності цих судин відбувається трофіка диференційованих амелобластів і утворення призмової емалі. Між амелобластами і призмовою емаллю виявляються залишки наносферів, забарвлених в темно-фіолетовий колір. Під призмовою емаллю визначаються гомогенні темно-фіолетового кольору ділянки безпризмової емалі. Шар дентину забарвлюється в червоний колір, при цьому одонтобласти розміщуються в більш глибоких ділянках пульпи зубного сосочка і мають дещо атрофоване ядро. Дана будова емалевого органа спостерігається на бокових поверхнях дзвону, в той час як безпосередньо в ділянках горбика амелобласти мають звивистий хід і в більшому ступені виражені ділянки призмової емалі (рис. 1).

З метою більш глибокого вивчення процесу амелогенезу та вторинної мінералізації

© П.А. Гасюк, Н.В. Ройко, Т.В. Новосельцева, 2012

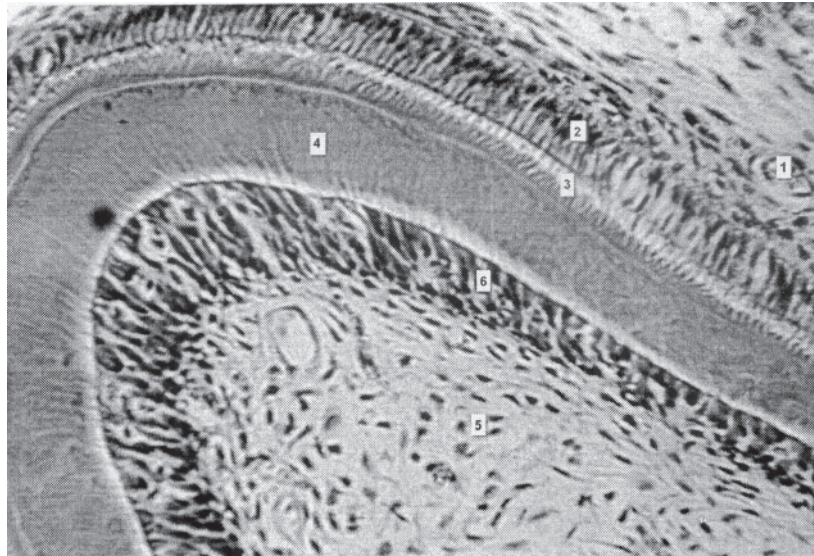


Рис. 1. Зачаток зуба в стадію дзвону:

1 – кровоносні судини проміжного шару пульпи емалевого органа; 2 – амелобласти; 3 – емаль; 4 – дентин; 5 – зубний сосочок; 6 – одонтобласти. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$

емалі нами проведені мікроскопічні дослідження при великому імерсійному збільшенні. Встановлено, що на бокових гранях дзвону спостерігаються утворення двох диференційованих типів амелобластів.

Перший тип характеризується наявністю на узурованій апікальній поверхні секреторних гранул у вигляді наносферитів. Ядра цих амелобластів базофільні, витягнутої форми і займають дещо ексцентричне положення відносно чітко вираженої базальної мембрани пульпи емалевого органа. Безпосередньо до цієї мембрани підходять мікросудини. Враховуючи гістологічну будову диференційованих амелобластів першого типу, можна думати, що вони приймають участь в активному транспорті неорганічних іонів із капілярів через цитоплазму, формуючи кристали гідроксиапатиту. Другий тип амелобластів має гладку апікальну поверхню, в їх цитоплазмі виявляються різних розмірів вакуолі. Ядра амелобластів другого типу пікнотичні, безпосередньо прилягають до базальної мембрани, мають овальну, іноді витягнуту форму. Спостерігається розширення міжклітинних просторів між амелобластами другого типу та прилеглими емалевими призмами (рис. 2).

Вторинна мінералізація емалі, згідно з даними літератури, супроводжується значним зниженням вмісту органічних компонентів. Відбувається майже 100–200-кратне змен-

шення кількості білків, а також змінюється їх амінокислотний склад. На фоні розпаду амелогеніну затримується деградація ена멜іну, який тісно зв'язаний з кристалами апатитів. Даний білок емалі містить високу концентрацію серину й аспарагіну, що фосфорилюються і являються потенційними нуклеаторами мінералізації. Виходячи з даних літератури, можна стверджувати, що білок енамельін синтезується диференційованими амелобластами першого типу і утворює бокові грані кристалів гідроксиапатиту. Синтезований в попередній стадії ембріогенезу, білок амелогенін частково або повністю руйнується і епітоксично витісняється іонами кальцію та фосфору [2, 4–6].

Наші дослідження призмової емалі зубів показали виражену посмугованість емалевих призм (рис. 3).

За даними літератури, світлі смужки, які розташовуються між темними смужками призмової емалі, відповідають локалізації білка енамельіну. В роботі [7] даний процес розцінюється як добовий ритм в діяльності амелобластів.

Отже, можна стверджувати, що процес вторинної мінералізації емалі супроводжується секрецією енамельобластами білків енамельінів, які приводять до руйнування амелогеніну. Крім того, за рахунок енамельіну відбувається ріст кристалу гідроксиапатиту в ширину.

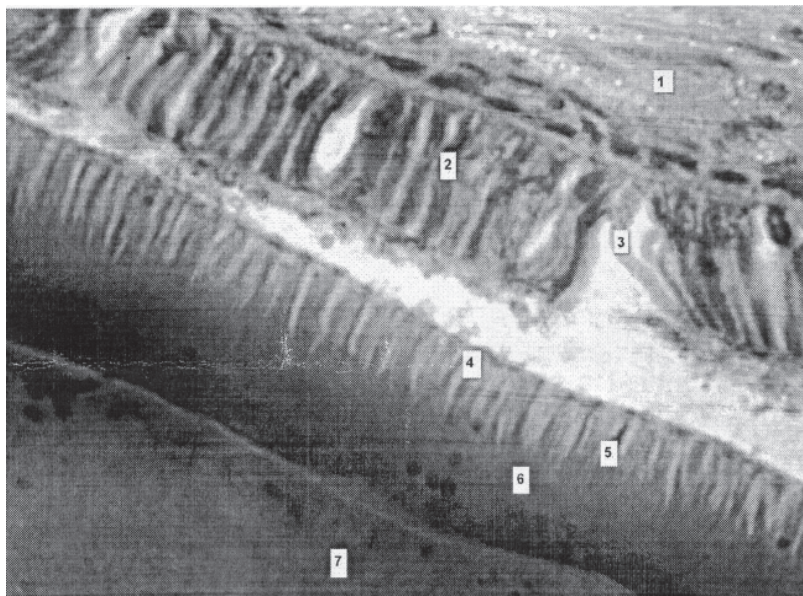


Рис. 2. Руйнування наносферів диференційованими амелобластами 1-го та 2-го типів: 1 – судини проміжного шару пульпи емалевого органа; 2 – амелобласти 1-го типу; 3 – амелобласти 2-го типу; 4 – емалеві призми зі слабкою мінералізацією; 5 – емалеві призми з сильною мінералізацією; 6 – безпризмова емаль; 7 – дентин. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 1000$

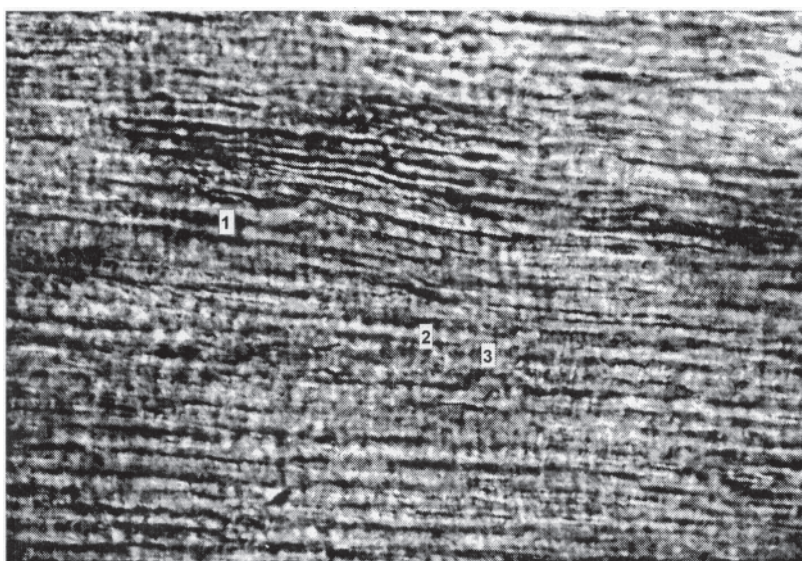


Рис. 3. Призмова емаль ікол:
1 – емалеві призми; 2 – темні смужки призмової емалі; 3 – світлі смужки призмової емалі.
Забарвлення ШИК + альціановий синій, $\times 1000$

За даними Л.І. Фаліна та його послідовників [3, 7], емалевий орган не має судин. Однак, як свідчать отримані нами дані в стадію дзвону при вторинній мінералізації, чітко визначаються кровоносні судини проміжного шару пульпи емалевого органа. Ці судини анастомозують по краю дзвону з судинами мезенхімального мішечка.

Висновки

1. Дослідження показали, що, на відміну від первинної, вторинна біомінералізація емалі зубного зачатка здійснюється в стадію дзвону. Трофіка амелобластів на цьому етапі відбувається завдяки мікросудинам проміжного шару пульпи емалевого органа.

2. При вторинній біомінералізації утворюються два типи диференційованих амелобластів. Перший тип синтезує енаmelін і формує кристали гідроксиапатиту, другий – має гладку апікальну поверхню та в цитоплазмі вакуолі різних розмірів, що свідчить про адсорбційну функцію цих клітин.

3. Завдяки ритмічному функціонуванню диференційованих амелобластів відбувається утворення поперечної смугастості в емалевих призмах.

Перспективи подальших досліджень: планується вивчити морфологічні прояви третинної біомінералізації емалі.

Список літератури

1. Быков В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В. Л. Быков. – СПб., 1998. – 248 с.
2. Вавилова Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т. П. Вавилова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 205 с.
3. Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – М. : Медицина, 1995. – 224 с.
4. Interaction of dendrimers (artificial proteins) with biological hydroxiapatite crystals / H. Chen, Holl M. Banaszak, B. G. Orr [et al.] // J. Dent Res. – 2003. – Vol. 82, № 6. – P. 443–448.
5. Thesleff I. Signalling networks regulating dental development / I. Thesleff, P. Sharpe // Mech. Dev. – 1997. – Vol. 67, № 2. – P. 111–123.
6. Ter Cate A. R. Development of the tooth and its supporting structures St. Louis / A. R. Ter Cate. – Mosby-Years Book Inc., 1988. – 219 p.
7. Фалин Л. И. Гистология и эмбриология полости рта и зубов / Л. И. Фалин. – М. : ГИМЛ, 1963. – 217 с.

П.А. Гасюк, Н.В. Ройко, Т.В. Новосельцева

ВТОРИЧНАЯ БИОМИНЕРАЛИЗАЦИЯ В ПРОЦЕССЕ ЭМБРИОГЕНЕЗА КОРОНКИ КЛЫКОВ КОТЯТ

Показано, что вторичная биомінералізація происходит в стадию колокола зубного фолликула, трофика которого осуществляется благодаря микрососудам промежуточного слоя пульпы эмалевого органа. В этот период образуются два типа дифференцированных амелобластов.

Ключевые слова: биомінералізація, амелобласты, энаmelин.

P.A. Gasyuk, N.V. Royko, T.V. Novosel'ceva

SECOND BIOMINERALIZATION IN THE PROCESS OF EMBRYOGENY OF CROWN OF DOG-TEETH OF KITTENS

Second biomineralization takes place in the stage of bell of dental follicle the trophism of which is carried out due to the microvessels of intermediate layer of mash of enamel organ. Two types of differentiated ameloblasts appear in this period.

Key words: biomineralization, ameloblasts, enamel.

Поступила 31.01.12

УДК 57.012.4:611.71:616.379-008.64-092.9"465.02"

А.В. Івченко

Луганський державний медичний університет

УЛЬТРАСТРУКТУРА МІНЕРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА КІСТКИ, ЩО ФОРМУЄТЬСЯ В МІСЦІ ДЕФЕКТУ НА ТЛІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ ПЕРІОДУ СТАРЕЧИХ ЗМІН

На 105 білих щурах старечого віку визначена ультраструктура мінерального компонента кістки, що формується в місці дефекту в умовах експериментального діабету. Для ініціації цукрового діабету щурам вводили стрептозоточин. На 17-й день від початку експерименту наносили дефект проксимального метафізу великогомілкової кістки. У досліджуваних щурів на тлі стрептозоточинового діабету спостерігалось уповільнення формування кристалічної решітки кісткового мінералу регенерату. Динаміка фазового складу біомінералу регенерату свідчить, що його утворення на тлі стрептозоточинового діабету значно уповільнюється.

Ключові слова: щури старечого віку, стрептозоточинний діабет, дефект великогомілкової кістки, рентгеноструктурний аналіз.

Доведено, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) швидкість загоєння переломів кісток зменшується внаслідок гальмування процесів формування кісткового регенерату [1]. Деякі автори висловлюють припущення, що крім тканинного складу кісткового регенерату в умовах ЦД порушується й ультраструктура новоствореного кісткового біомінералу [2]. Проте детальних досліджень ультраструктури мінерального компонента кісткового регенерату, що формується на тлі ЦД, не проводилось [3].

Метою дослідження було вивчити ультраструктуру мінерального компонента кістки, що формується в місці дефекту на тлі стрептозоточинового діабету у щурів старечого віку.

Матеріал і методи. З метою вивчення перебігу особливостей репаративної регенерації кісткової тканини в умовах діабету проведений експеримент на 105 білих щурах-самцях. Початкова маса щурів складала (311,57±6,01) г. Усі щури були розподілені на три групи по 35 тварин у кожній. Першу (контрольну К) групу склали інтактні тварини; другу (Д) – щури, яким наносили дірчастий дефект у ділянці проксимального метафізу великогомілкової кістки (ВГК), дефект без діабету; третю

(ДД) – щури, яким на тлі стрептозоточинового діабету наносили дірчастий дефект у ділянці проксимального метафізу ВГК. Роботу з тваринами здійснювали у відповідності до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2001) та «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Для ініціації ЦД щурам вводили стрептозоточин (2-дезоксиметил-нітрозомочевина глюкозопіранозу). На 17-й день від початку експерименту проведено операцію з нанесення дефекту ВГК. Моделювання кісткового дефекту в ділянці проксимального метафізу ВГК лабораторних щурів при збереженні функціонального навантаження на кінцівку здійснювали за методикою В.І. Лузіна з співавт. [4]. Щурів розміщували в клітки відповідно групам і утримували в умовах віварію. Утримання і харчування тварин здійснювали згідно з «Санитарними правилами по уст-ройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» від 06.04.73 р. і доповненням від

© А.В. Івченко, 2012

04.12.78 р. до Наказу МЗ СРСР № 163 від 10.03.66 р. «О суточных нормах кормления животных и процедур» [5]. Вірогідного розходження в темпах приросту маси тіла тварин усіх піддослідних груп протягом усього періоду спостереження не відзначалося. Щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом через 7, 15, 30, 60 та 90 діб після операції. Визначали масу тварини, потім препарували та скелетували ВГК, які зважували на аналітичних вагах ВЛА-200 з точністю до 0,1 мг. Для дослідження ультраструктури мінерального компонента кістки використовували метод рентгеноструктурного аналізу [6–8]. Дослідження виконано на базі УкрНДІ вуглезбагачення (м. Луганськ) з використанням апарату ДРОН-2,0 з гоніометричною приставкою ГУР-5 та К α -випромінювання міді з довжиною хвилі 0,1542 нм. Напруга і сила струму на рентгенівській трубці складали відповідно 30 кВ і 10 мА. Дифраговані рентгенівські промені реєстрували в кутовому діапазоні від 3 до 37 ° зі швидкістю запису 10 мм/хв. На отриманих дифрактограмах вивчали кристалографічні характеристики гідроксиапатиту – основного кальційутримуючого мінералу кістки. Для гідроксиапатиту досліджували найбільш виражений дифракційний пік, розташований в кутовому діапазоні 30–34 °, визначали його амплі-

туду [8, 9]; по кутовому положенню дифракційних піків розраховували міжплощинні відстані в кристалах гідроксиапатиту. Обчислювали розміри блоків когерентного розсіювання (кристалітів) за формулою Селякова–Шерера [7], розраховували коефіцієнт мікротекстурування за методом співвідношення рефлексів [10] і визначали параметри кристалічних ґрат гідроксиапатиту з урахуванням гексагональної сингонії кристалів. Крім цього, на отриманих дифрактограмах досліджували вміст у мінералі карбонату кальцію (кальциту), аморфного фосфату кальцію (вітлокіту) і кристалічного фосфату кальцію (апатиту) [11, 12].

Результати та їх обговорення. При нанесенні дефекту (група Д) на 7-й та 15-й день ультраструктура біомінералу регенерату характеризувалась ознаками активної біорезорбції кісткових уламків і материнської кістки. Це проявлялось у збільшенні розмірів елементарних комірок та їх конгломератів – кристалітів (табл. 1).

З 30-ї доби ультраструктура мінералу регенерату характеризувалась ознаками утворення нового мінералу, що проявлялось в малих розмірах комірок і кристалітів, які в подальшому поступово збільшувались та поступово наближувались до величин, характерних для інтактної кістки. Коефіцієнт мік-

Таблиця 1. Кристалографічні характеристики кісткового мінералу проксимальної метадіафізарної ділянки великогомілкової кістки щурів старечого віку в залежності від виду впливу ($M \pm m$)

Група	Строки, день	Розмір елемент. комірок вздовж осі a , 10^{-10} М	Розмір елемент. комірок вздовж осі c , 10^{-10} М	Співвідношення c/a , 10^2	Розмір блоків когер. розсіювання, нМ	Коефіцієнт мікротекстурування, ум. од.
Д (дефект без діабету)	7-й	9,447 \pm 0,003	6,895 \pm 0,003	72,98 \pm 0,04	43,83 \pm 0,79	0,3259 \pm 0,0070
	15-й	9,441 \pm 0,004	6,890 \pm 0,003	72,98 \pm 0,06	43,26 \pm 0,85	0,3181 \pm 0,0086
	30-й	9,421 \pm 0,002	6,878 \pm 0,004	73,01 \pm 0,04	37,90 \pm 0,65	0,3850 \pm 0,0120
	60-й	9,426 \pm 0,005	6,886 \pm 0,003	73,05 \pm 0,02	40,12 \pm 0,55	0,3653 \pm 0,0099
	90-й	9,441 \pm 0,003	6,892 \pm 0,002	73,03 \pm 0,03	42,12 \pm 0,77	0,3499 \pm 0,0098
ДД (дефект з діабетом)	7-й	9,453 \pm 0,002	6,902 \pm 0,002	73,01 \pm 0,04	44,74 \pm 0,81	0,2912 \pm 0,0042 [#]
	15-й	9,432 \pm 0,005 [#]	6,900 \pm 0,003	73,00 \pm 0,04	46,00 \pm 0,71 [#]	0,2888 \pm 0,0076 [#]
	30-й	9,434 \pm 0,005 [#]	6,902 \pm 0,00 [#]	73,16 \pm 0,04 [#]	41,53 \pm 0,49 [#]	0,3033 \pm 0,0119 [#]
	60-й	9,436 \pm 0,004	6,896 \pm 0,002 [#]	73,08 \pm 0,03	40,97 \pm 0,96	0,3270 \pm 0,0112 [#]
	90-й	9,440 \pm 0,003	6,905 \pm 0,002 [#]	73,15 \pm 0,03 [#]	43,81 \pm 0,64	0,3384 \pm 0,0071

Примітка. [#] $p < 0,05$; вірогідне розходження з групою Д.

ротекстурування був найменшим на 15-й день і також поступово збільшувався.

У тому випадку, коли дефект ВГК наносили на тлі стрептозотоцинового діабету (група ДД), спостерігалось уповільнення формування кристалічної решітки кісткового мінералу регенерату в порівнянні з показниками тварин групи Д.

Розміри елементарних комірок вздовж осі *a* були більшими за контрольні з 15-го по 60-й день експерименту відповідно на 0,11; 0,14 та 0,11 % ($p > 0,05$), а розміри елементарних комірок вздовж осі *c* – з 30-го по 90-й день відповідно на 0,34; 0,15 та 0,15 %. В результаті співвідношення *c/a* також було більшим за контрольне на 30-й та 90-й день експерименту відповідно на 0,20 та 0,16 %. Це є проявом уповільнення резорбції мінералу кісткових уламків у ранні терміни експерименту та уповільнення формування і росту новостворених елементарних комірок біомінералу регенерату пізніше.

Це припущення підтверджується динамікою як коефіцієнта мікротекстурування, так і розмірів кристалітів. Коефіцієнт мікротекстурування був меншим за контрольний (група Д) з 7-го по 60-й день експерименту від-

повідно на 10,67 і 8,22 %, 21,22 і 10,51 %. Розміри блоків когерентного розсіювання переважали контрольні на 15-й та 30-й день експерименту відповідно на 6,33 і 9,57 %.

Аналіз фазового складу біомінералу ВГК показав, що у інтактних тварин старечого віку в ході спостереження вміст аморфних фаз кісткового мінералу в метадіафізарній ділянці ВГК поступово зростав – кальциту з (12,73±0,22) до (13,90±0,17) %, вітлокіту з (15,10±0,47) до (16,59±0,26) %, а вміст гідроксиапатиту зменшувався з (72,17±0,42) до (69,51±0,40) % (табл. 2). Це пояснюється збільшенням ступеня аморфності кісткового мінералу внаслідок розвитку сенільного остеопорозу. Фазовий склад біомінералу регенерату, що формується в ділянці дефекту ВГК, характеризувався збільшенням ступеня аморфності з 7-го по 30-й день спостереження.

Відсотковий вміст кальциту в контрольній групі переважав показники групи Д у ці терміни відповідно на 32,21; 29,07 та 11,47 %, а вміст вітлокіту – на 17,40; 23,90 та 13,13 %. Разом з тим відсотковий вміст гідроксиапатиту був меншим за контрольний відповідно на 9,52; 10,38 та 5,10 %.

Таблиця 2. Фазовий склад кісткового мінералу проксимальної метадіафізарної ділянки великогомілкової кістки щурів періоду старечих змін в залежності від виду впливу ($M \pm m$)

Група	Строки, дні	Склад в мінеральному компоненті, %		
		кальцит	гідроксиапатит	вітлокіт
Контрольна	7-й	12,73±0,22	72,17±0,42	15,10±0,47
	15-й	12,87±0,34	71,65±0,53	15,47±0,83
	30-й	13,49±0,24	70,77±0,42	15,74±0,42
	60-й	13,57±0,34	69,94±0,35	16,49±0,35
	90-й	13,90±0,17	69,51±0,40	16,59±0,26
Д (дефект без діабету)	7-й	16,83±0,42*	65,44±0,61*	17,73±0,29*
	15-й	16,61±0,43*	64,22±0,71*	19,16±0,43*
	30-й	15,03±0,50*	67,16±0,64*	17,81±0,44*
	60-й	14,24±0,35	70,04±0,67	15,71±0,35
	90-й	14,39±0,34	69,95±0,67	15,94±0,26
ДД (дефект з діабетом)	7-й	16,87±0,28*	64,50±0,27*	18,62±0,27*#
	15-й	16,52±0,16*	64,44±0,21*	19,04±0,16*
	30-й	18,22±0,39*#	62,50±0,67*#	19,29±0,71*
	60-й	17,73±0,71*#	65,14±0,83*#	17,13±0,35#
	90-й	16,00±0,26*#	66,39±0,42*#	17,61±0,26*#

Примітка. $p < 0,05$; * вірогідне розходження з групою інтактних тварин; # розходження з групою Д.

Отже, отримані результати можна пояснити тим, що в старечому віці в інтактних тварин розвивається вікозалежний остеопороз, що веде до збільшення аморфності кісткового мінералу ВГК. У тому випадку, коли дефект ВГК у щурів старечого віку наносили на тлі стрептозотоцинового діабету, вміст кальциту в біомінералі регенерату перевищував показники тварин групи Д на 7, 30, 60 та 90-й день експерименту відповідно на 5,05; 8,30 ($p>0,05$); 9,03 та 10,48 %.

Вміст кальциту був більшим за показники щурів групи Д з 30-го по 90-й день відповідно на 21,18; 24,50 та 11,19 %, а вміст гідроксиапатиту меншим за них відповідно на 6,94; 7,01 та 4,71 %.

Динаміка фазового складу біомінералу регенерату в щурів групи ДД також підтвер-

джує висновок про те, що його утворення на тлі стрептозотоцинового діабету значно уповільнюється.

Висновки

1. У щурів періоду старечих змін на тлі стрептозотоцинового діабету спостерігалось уповільнення формування кристалічної решітки кісткового мінералу регенерату.

2. Має місце уповільнення резорбції мінералу кісткових уламків у ранні терміни експерименту та уповільнення формування і росту новостворених елементарних комірок біомінералу регенерату пізніше.

3. Динаміка фазового складу біомінералу регенерату свідчить, що його утворення на тлі стрептозотоцинового діабету значно уповільнюється.

Список літератури

1. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома / Н. А. Корж, Н. В. Дедух, О. А. Никольченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 2. – С. 93–99.
2. Bone regeneration in cranioplasty and clinical complications in rabbits with alloxan-induced diabetes / E. M. Vieira, C. S. Ueno, V.N. Valva [et al.] // Braz. Oral Res. – 2008. – Vol. 22 (2). – P. 184–191.
3. Аналіз первинної інвалідності при переломах кісток кінцівок та їх наслідків за матеріалами травматологічного МСЕК м. Києва / Г. В. Гайко, А. В. Калашніков, А. А. Курило [та ін.] // Матер. пленуму асоціації ортопедів-травматологів України. – Київ–Вінниця, 2004. – С. 7.
4. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных / В. И. Лузин, Д. В. Ивченко, А. А. Панкратьев [и др.] // Укр. мед. альманах. – 2005. – № 2, додаток. – С. 162.
5. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М. : Высш. шк., 1980. – 293 с.
6. Структурные изменения костного минерала при деминерализации / С. Н. Данильченко, К. Мозеке, Л. Ф. Суходуб, Б. Сулкио-Клефф // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 3. – С. 35–39.
7. Миркин Л. И. Рентгеноструктурный анализ. Индексирование рентгенограмм (Справочное руководство) / Л. И. Миркин. – М. : Наука, 1981. – 496 с.
8. Подрушняк Е. П. Ультраструктура минерального компонента и прочность костной ткани позвонков у людей различного возраста / Е. П. Подрушняк, А. И. Новохацкий // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1983. – № 8. – С. 15–18.
9. Лузин В. И. Ультраструктура костного минерала, формирующегося при нанесении сквозного дырчатого дефекта большеберцовой кости у белых крыс различного возраста / В. И. Лузин, В. Н. Прочан, Р. Н. Глущенко // Галицьк. лікарськ. вісник. – 2010. – Т. 17, вип. 2 (2). – С. 70–73
10. Пономарев В. В. Рентгеноструктурные методы исследования в инженерной геологии / В. В. Пономарев. – М. : Недра, 1981. – 194 с.
11. Лузин В. И. Применение рентгеноструктурного анализа для исследования фазового состава костного минерала / В. И. Лузин // Укр. морфол. альманах. – 2005. – Т. 3, № 4. – С. 61–64.
12. Фазовый состав минерала, формирующегося при заполнении костных дефектов керамическим гидроксипапатитом и деминерализованным костным матриксом / В. И. Лузин, Е. П. Березной, С. Л. Кучеренко [и др.] // Укр. морфол. альманах. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 56–58.

А.В. Івченко

УЛЬТРАСТРУКТУРА МИНЕРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА КОСТИ, ФОРМИРУЮЩЕГОСЯ В МЕСТЕ ДЕФЕКТА НА ФОНЕ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДИАБЕТА У КРЫС ПЕРИОДА СТАРЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

На 105 крысах периода старческих изменений определена ультраструктура минерального компонента кости, формирующейся на месте дефекта в условиях экспериментального диабета. Для инициации сахарного диабета крысам вводили стрептозоточин. На 17-й день от начала эксперимента наносили дефект проксимального метафиза большеберцовой кости. У подопытных крыс на фоне стрептозоточинового диабета наблюдалось замедление формирования кристаллической решётки костного минерала регенерата. Динамика фазового состава биоминерала регенерата свидетельствует, что его образование на фоне стрептозоточинового диабета значительно замедляется.

Ключевые слова: крысы периода старческих изменений, стрептозоточинный диабет, дефект большеберцовой кости, рентгеноструктурный анализ.

A.V. Ivchenko

ULTRASTRUCTURE OF THE MINERAL BONE COMPONENT, ORIGINATING ON DEFECT AREA ON THE BACKGROUND OF STREPTOZOTOCIN DIABETES IN RATS OF ELDERLY CHANGES PERIOD

The ultrastructure of mineral bone component originating in defect area in conditions of experimental diabetes was determined on 105 mature rats. Streptozotocin was injected to initiate diabetes mellitus. Proximal tibia metaphysis defect was conducted on the 17th day of the experiment. The retardation in formation of crystalline lattice of bone mineral regenerate has been observed among rats of elderly period on the background of streptozotocin diabetes. Biomineral regenerate phase contents dynamics testifies that its formation on the background of streptozotocin diabetes is considerably retarded.

Key words: rats of elderly changes period, streptozotocin diabetes, shin-bone defect, roentgen structural analysis.

Поступила 15.06.12

УДК 616.692:612.014.482:615.256.4:616-08

Н.М. Бречка

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України», м. Харків*

СТАН СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ РАДІАЦІЙНОГО УРАЖЕННЯ ЯЄЧОК ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНОМ ХОНДРОЇТИНСУЛЬФАТОМ

Вивчали показники морфофункціонального стану сперматозоїдів і стану сперматогенезу при моделюванні загального одноразового опромінювання дозою 3 Гр і корекції патологічного процесу хондроїтинсульфатом у дозі 60 мг/кг. За умов моделювання радіаційного ураження загальним одноразовим опромінюванням виникає гонадопатія, яка супроводжується вираженим порушенням морфофункціонального стану сім'яників щурів. Встановлено, що при застосуванні хондроїтинсульфату, який вводили щурам у лікувально-профілактичному режимі, підвищується стійкість популяції сперматогоній, знижується відстрочена загибель цих клітин. Наслідком указанного є підвищення не тільки чисельності канальців із відновленими статевими клітинами, а й наявність серед них більш пізніх, ніж у контрольній патології, стадій розвитку статевих клітин. Хондроїтинсульфат має радіоадаптаційну дію щодо морфофункціонального стану чоловічих гонад.

Ключові слова: сперматогенез, гонади, опромінювання, хондроїтинсульфат.

Протягом останніх років відбувається суттєве погіршення здоров'я чоловіків (загального, соціального, психоемоційного, репродуктивного тощо). Важливою складовою останнього є збереження фертильності. Серед причин безпліддя значне місце займають: збільшення частоти запальних захворювань, безконтрольне вживання лікарських засобів, гіподинамія та умови навколишнього середовища (хімічні агенти, кліматичні фактори, радіація). Усі ці фактори призводять до зростання безплідних шлюбів, розлучень і погіршення демографічних показників у країні [1–3].

Для моніторингу чоловічого репродуктивного потенціалу важливою є оцінка стану сперматогенезу як чутливого біологічного індикатора виявлення і попередження можливої загрози зниження якості чоловічої гаметти внаслідок зростаючого шкідливого навантаження [4, 5]. Відомо, що радіаційне опромінення викликає порушення в клітинах, тканинах і органах, зокрема в гонадах. Відносно малі та середні дози іонізуючої радіації (0,5; 1; 2; 3 Гр) здатні викликати ушкодження

сперматогенезу, які проявляються не тільки в ранні (через місяць після опромінення), але й в пізні терміни (через рік і більше) [6]. Щоб протистояти цьому, ведеться пошук засобів адекватної корекції порушень генеративної функції та дослідження сполук з новими механізмами радіопротекторної дії щодо відновлення якісного функціонування репродуктивної системи. При лікуванні різних форм безпліддя, як правило, використовують гормональні та рослинні препарати, біогенні стимулятори, вітаміни тощо [3, 7]. Дані останніх років показали важливе значення для реалізації генеративної функції чоловіків глікозаміногліканів [8–10]. Це обумовило можливість розробки методів санації розладів репродуктивного здоров'я за допомогою хондроїтинсульфату [11]. Доведено, що цей препарат впливає позитивно на показники спермограми щурів з експериментальною патоспермією різного генезу [11]. Гонадопротективна дія хондроїтинсульфату полягає у здатності стабілізувати клітинні мембрани, у тому числі й мембрани клітин Сертолі, усу-

© Н.М. Бречка, 2012

вати ішемічні розлади, що виникають під впливом серотоніну. Внаслідок цього нормалізується кровопостачання гонад, збільшується і, відповідно, відновлюється порушена трофіка статевих клітин. Підтвердженням зниження дистрофічних процесів у яєчках щурів є відновлення морфоструктури тестикулярної тканини, збільшення чисельності стовбурових клітин у сім'яних каналцях і резерву сперміогенезу (поява більшої кількості каналців з наявністю зрілих сперматозоїдів, що відображає зростання індексу сперматогенезу), зниження виразності злучення статевих клітин [11]. Однак невідомо, як відображається введення препарату на сперматогенезі та морфометричних показниках гістологічної картини гонад у тварин із пострадіаційною спермопатією. Тому метою дослідження стало вивчення показників морфофункціонального стану сперматогенезу при моделюванні радіаційного ураження яєчок і корекція патологічного процесу хондроїтинсульфатом.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на статевозрілих самцях щурів популяції Вістар з початковою масою 250–350 г. Тваринам після загального одноразового опромінення дозою у 3 Гр вводили досліджувані препарати [12]. Загальне радіаційне ураження відбувалося в лабораторії метрології іонізуючих опромінь Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України. Вимірювання проводили універсальним дозиметром UNIDOS № 1002-20360 у комплекті з циліндричною іонізаційною камерою TW30001-2127 у повітрі, в якості джерела іонізуючого опромінення використовували рентген-апарат РУМ-17. Параметри опромінення: напруга на трубі $U=190$ кВ, анодний струм $I=10$ мА, фільтр $0,5$ мм $Cu+1$ мм Al , тубус $F=50$ см, поле 20×20 см. Геометрія опромінення: на відстані $L=80$ см розташовувалася клітка для щурів $30 \times 30 \times 30 \times 7$ см. При вимірюваннях у повітрі іонізаційну камеру закріплювали в спеціальному штативі та розміщували в дев'яти симетричних точках клітки. Час для проведення опромінення даних експериментальних тварин з загальною масою 280 г складав 12 хв 36 с для 3 Гр.

При моделюванні загального радіаційного ураження тварин було розподілено на такі групи: 1-ша – негативний контроль (інтактні

щурі); 2-га – позитивний контроль (контрольна патологія – тварини з модельованим загальним радіаційним ураженням); 3-тя та 4-та групи – тварини, яким за три доби до опромінення і протягом 30 днів поспіль вводили субстанцію хондроїтинсульфату в дозі 60 мг/кг і препарат порівняння Трибестан (виробництва компанії Sopharma, Болгарія) у дозі 60 мг/кг. На 31-шу добу експерименту проводили швидку еутаназію щурів. Дозу референтного препарату розраховували за допомогою коефіцієнта видової стійкості, виходячи з добової дози для людини [13]. У всіх тварин виділяли і зважували гіпофіз, сім'яники та їх придатки, вентральну частину передміхурової залози та сім'яні пухирці. У суспензії придатків сім'яників оцінювали показники морфофункціонального стану сперматозоїдів (кількість, рухливість, патологічні форми та час збереження рухливості спермій) [13]. Сім'яники щурів усіх груп фіксували у 10%-вому розчині формаліну, проводили по спиртах зростаючої міцності, заливали у целюїдин-парафін [14]. На зрізах, які забарвлювали гематоксиліном і еозином, окрім оглядової мікроскопії, робили морфометричну оцінку процесу сперматогенезу [15, 16]. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з «Положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [17]. Статистичну обробку цифрових даних проводили параметричними та непараметричними методами з використанням критеріїв Стьюдента та Вілкоксона–Манна–Уїтні [18, 19].

Результати та їх обговорення. Моделювання радіаційного ураження яєчок не супроводжувалося зміною маси органів-мішеней для андрогенів (табл. 1).

Дослідження стану сперматогенезу під впливом хондроїтинсульфату і трибестану в умовах радіаційного ураження показало відсутність негативного впливу загального одноразового опромінювання дозою 3 Гр на морфофункціональні показники сперматозоїдів (табл. 2). У той же час через 30 днів після одноразового загального опромінення у сім'яниках щурів (2-га група) виявлені виразні якісні та кількісні порушення процесу утво-

Таблиця 1. Вплив хондроїтинсульфату на масу органів щурів-самців ($n=8$) з гонадопатією, яку викликали радіацією

Група тварин	Маса органів, ($X \pm Sx$) мг				
	сім'яники	вентральна частина передміхурової залози	сім'яні пухирці	придатки яєчок	гіпофіз
1-ша – негативний (інтактний) контроль	2893,75±60,83	827,50±39,82	1118,75±66,80	1129,38±52,41	7,13±0,35
2-га – позитивний контроль (радіаційне ураження яєчок)	2797,5±116,58	806,25±41,66	1156,25±74,66	1068,75±71,92	7,43±0,42
3-тя – радіаційне ураження яєчок + трибестан	2931,25±58,20	893,75±45,75	1218,75±101,74	1118,75±71,30	7,25±0,37
4-га – радіаційне ураження яєчок + хондроїтинсульфат	2762,50±81,15	862,50±48,87	1050,00±65,47	1112,503±67,31	7,25±0,76

Таблиця 2. Вплив досліджуваних препаратів на морфофункціональні показники сперматозоїдів у щурів ($n=8$) з гонадопатією, що викликані загальним радіаційним ураженням ($X \pm Sx$)

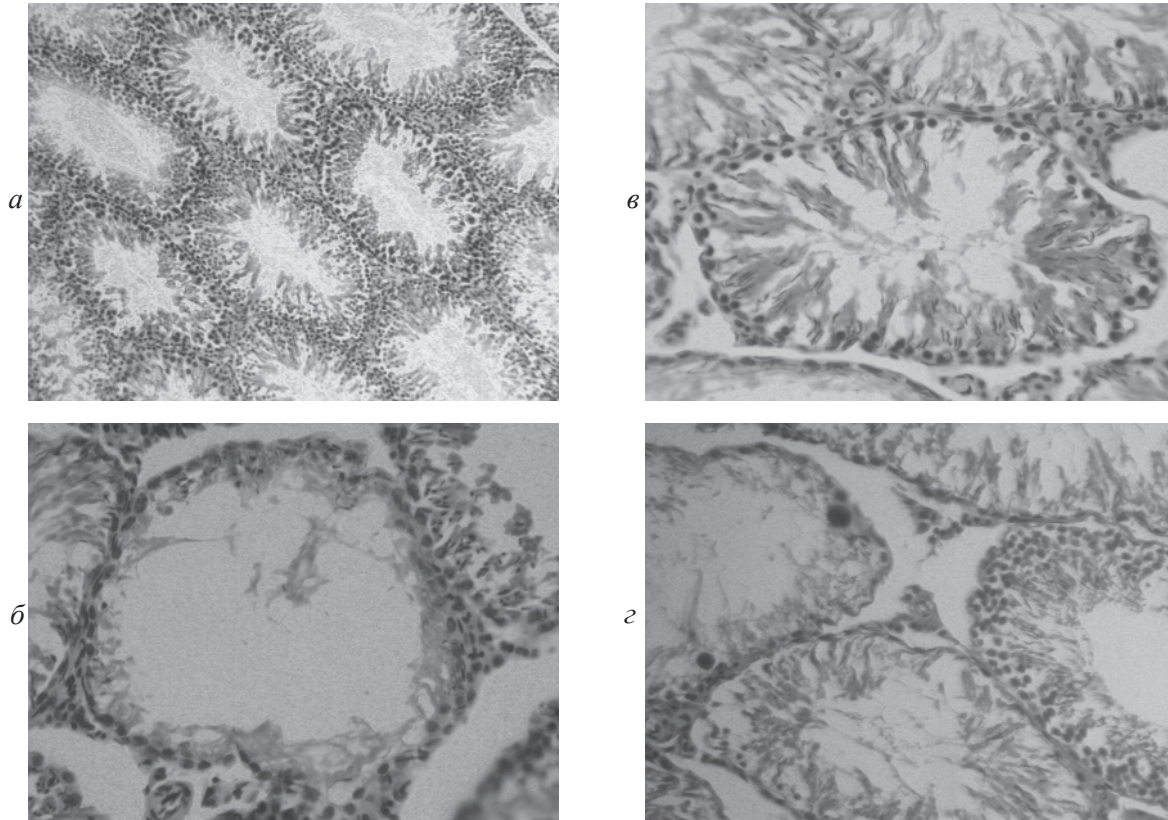
Група тварин	Кількість сперматозоїдів, млн/мл	Патологічні форми, %	Рухомість спермій, %	Час збереження рухливості спермій, хв
1-ша – негативний (інтактний) контроль	52,00±2,81	19,00±1,52	71,88±3,26	288,75±15,97
2-га – позитивний контроль (радіаційне ураження яєчок)	51,13±3,92	19,88±1,84	69,38±3,83	293,75±20,87
3-тя – радіаційне ураження яєчок + трибестан	50,25±4,22	20,75±1,85	71,63±4,07	277,50±20,13
4-га – радіаційне ураження яєчок + хондроїтинсульфат	47,00±3,46	18,63±1,83	72,63±4,10	290,63±17,38

рення сперматозоїдів. Незважаючи на те, що розмір звивистих сім'яних каналців майже не змінено, у стінці сім'яних каналців практично відсутні статеві клітини, спостерігаються тільки доволі численні суспенцити, які не змінені та лежать рівним рядом, і одиничні темні сперматогонії типу А.

В деяких каналцях видно прилеглий до них шар клітинного детриту та/чи шар сперматиду пізнього строку дозрівання у тій чи іншій стадії деградації, сперматозоїди (ймовірно, розвинуті зі статевих клітин, що вже були у каналцях або до або під час опромінення), поодинокі клітини-кулі. Зовсім у невеликій частині каналців, окрім сперматогоній типу А темних, простежені й сперматого-

нії типу А світлі. Окремі сперматогонії типу А світлі знаходяться у стані поділу, деякі з дегенеративними ядрами. Поодинокі каналці містять окремі сперматоцити 1-го порядку у стадіях профазі (невизначні початкові ознаки регенерації). У міжканалцевих локусах інтерстиціальні ендокриноцити не змінені ні за чисельністю, ні за морфологічним станом ядер (рисунки а, б). Морфологічні ознаки глибокого порушення процесу сперматогенезу підтверджувалися морфометрично.

Так, індекс сперматогенезу знизився майже у 6,5 рази (при визначенні його враховували тільки ті шари клітин, що відносилися, судячи за часом появи їх, до відновлених вже після опромінення, бальна оцінка кож-



Сім'яники самців щурів, які на тлі опромінення отримували різні препарати: *а* – інтактні; нормальний розмір сім'яних канальців, статеві клітини подані у повному обсязі; *б* – загальне опромінення, повна відсутність статевих клітин у канальцях, видно лише поодинокі сперматогонії та деградовані пізні сперматиди; *в* – після введення хондроїтинсульфату відновлені всі генерації статевих клітин до сперматозоїдів включно; *г* – після введення трибестану видно спустошені канальці зі статевими клітинами пізніх етапів розвитку включно

ного шару клітин проводилася тільки при наявності у ньому не менше 7 клітин), чисельність сперматогоній впала у 5,7 раза.

При дослідженні сім'яників щурів, яким вводили хондроїтинсульфат (3-тя група), на відміну від тварин із групи контрольної патології, у багатьох канальцях простежені доволі виразні прояви відновлення фази розмноження і фази росту в процесі сперматогенезу, хоча мають місце й канальці з дегенерацією статевих клітин, поодинокими клітинами-кулями, вони спустошені повністю, з присутністю залишків клітин попереднього циклу. Так, значно збільшена кількість сім'яних канальців, у яких диференціювали сперматогонії. Вони шаром лежали на базальній мембрані канальця, серед них багато світлих типу А, які часто знаходились у стані поділу. В частині канальців видно сперматоцити 1-го порядку, переважно на стадіях профазі, і навіть поділ їх (метафаза 1-го поділу мейо-

зу), а деякі канальці містили морфологічно повноцінний практично весь пул статевих клітин (рисунок, *а, в*). Слід відмітити, що канальці з тим чи іншим ступенем відновлення процесу сперматогенезу доволі рівномірно простежувалися на всій площині препарату. Крім того, в канальцях, у стінці яких присутні статеві клітини пізніх етапів розвитку (припустимо з тими, що вижили після опромінення), доволі виразно зменшені прояви їх дегенерації. Чисельність і морфологія суспенцитів, інтерстиціальних ендокриноцитів не змінювалися. Кількісна оцінка стану сперматогенного епітелію підтвердила покращення деяких показників сперматогенезу: відносно контрольної патології зростав індекс сперматогенезу (в 1,98 раза), на 90 % збільшилася чисельність відновлених стовбурових клітин на один каналець.

Дослідження сім'яників щурів, яким на тлі опромінення вводили трибестан (4-та гру-

па), також виявило часткове відновлення сперматогенного епітелію (в основному перших фаз сперматогенезу) в частині сім'яних каналців більшості тварин. Так, одні ділянки паренхіми містили практично тільки спустошені каналці, на інших у каналцях відмічено ознаки відновлення, при цьому дуже виразним був діапазон розбіжностей цих ознак. Доволі часто «відновлені» статеві клітини (сперматогонії й сперматоцити) були у стані дегенерації, у ряді каналців видні клітини-кулі. Стан інтерстиціальних ендокриноцитів залишався стабільним. У двох щурів з групи виявлено виразне зменшення розміру каналців, майже тотальне спустошення каналцевого епітелію, з оголенням базальної мембрани. Поодинокі каналці містять недиференційовані клітини, що розміщені хаотично або шаром. Сустиноцити поодинокі, інтерстиціальні клітини дрібні, проліферують. При кількісній оцінці стану сперматогенного епітелію виявлено збільшення чисельності відновлених сперматогоній у каналці на 55,6 % відносно контрольної патології, індекс сперматогенезу збільшився в 1,6 раза. Відомо, що найбільш чутливими до рентгеновського опромінення з популяції чоловічих статевих клітин є стовбурові клітини – сперматогонії типу А світлі та типу В. При цьому загибель клітин може бути як швидкою, так і відстроченою [20, 21]. Тому зрозуміло, чому після опромінення в деяких сім'яних каналцях відмічена повна редукція сперматогенного епітелію – загибель сперматогоній була швидкою, подальшого розвитку клітин не відбувалося (немає з чого). Потім загинули сперматоцити та ранні сперматиди, які зазнали опромінення. Тому в каналці видні були тільки сустиноцити і клітинний детрит. Частина сперматогоній, очевидно, загинула з відстрочкою, тому встигла вступити у подальші фази поділу. З них утворилися і диференціювалися сперматоцити й сперматиди. Оскільки ці клітини розвилися з раніш пошкоджених сперматогоній, вони теж виявилися або зовсім нежиттєздатними (сперматоцити), або вижили (сперматиди) та у деградованому вигляді (дегенеративні ядра, клітини-кулі) лежали шаром поблизу базальної мембрани. Щодо сперматозоїдів, то вони відносяться до доволі резистентних до опромінення клітин [20] і у каналцях зовні мало змі-

нені. Гормональна функція сім'яників щурів виявилася більш резистентною до опромінення, ніж сперматогенез. Інтерстиціальні ендокриноцити не змінювалися ні морфологічно, ні кількісно.

До 30-го дня після опромінення у деяких каналцях виявлено ознаки часткового відновлення статевих клітин самих ранніх етапів розвитку. Це в основному нечисленні світлі сперматогонії типу А та поодинокі сперматоцити 1-го порядку. Можливо, вони «виникають» із темних сперматогоній типу А, що є резервними та залишаються у спокої до виникнення аварійних ситуацій (глибоке пошкодження епітелію сім'яних каналців), і саме в цих випадках індукується їх поділ з виникненням стовбурових клітин, що оновлюються [22].

Можливо, хондроїтинсульфат, який вводили щурам у лікувально-профілактичному режимі, підвищує «стійкість» популяції сперматогоній, знижує відстрочену загибель цих клітин. Наслідком цього є підвищення не тільки чисельності каналців із відновленими статевими клітинами, а й наявність серед них більш пізніх, ніж у групі контрольної патології, стадій розвитку статевих клітин. Таким чином, є підстава говорити про певну радіоадаптаційну дію дослідженого препарату – хондроїтинсульфату. Препарат порівняння Трибестан поступається за впливом на процеси відновлення сперматогенезу дослідженому препарату.

Висновки

1. За умов моделювання радіаційного ураження загальним одноразовим опромінюванням (доза 3 Гр) виникає гонадопатія, яка супроводжується вираженим порушенням морфофункціонального стану сім'яників щурів.

2. Хондроїтинсульфат, який вводили щурам у лікувально-профілактичному режимі, підвищує «стійкість» популяції сперматогоній, знижує відстрочену загибель цих клітин. Наслідком цього є підвищення не тільки чисельності каналців із відновленими статевими клітинами, а й наявність серед них більш пізніх, ніж у групі контрольної патології, стадій розвитку статевих клітин.

3. Хондроїтинсульфат має радіоадаптаційну дію стосовно морфофункціонального стану чоловічих гонад.

Список літератури

1. Лечение экскреторно-токсического бесплодия, вызванного хламидийной инфекцией / В. Н. Лесовой, А. В. Аркатов, А. В. Книгавко, Н. С. Пономаренко // *Здоровье мужчины*. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 129–132.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В. И. Кулакова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
3. *Калинченко С. Ю.* Практическая андрология / С. Ю. Калинченко, И. А. Тюзиков. – М. : *Практ. медицина*, 2009. – 399 с.
4. *Гончаров Н. П.* Атлас морфологических форм / Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева, М. В. Корякин. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – 96 с.
5. *Коренева Е. М.* Экологические факторы, влияющие на мужскую репродуктивную систему, экзогенные эндокринные деструкторы / Е. М. Коренева, Н. А. Карпенко, Н. М. Бречка // *Биологические системы: Устойчивость, принципы и механизмы функционирования* : сб. матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 1–5 марта 2010 г., г. Н. Тагил. – Н. Тагил, 2010. – Ч. 1. – С. 317–320.
6. Анализ влияния общего облучения на сперматогенез и систему кроветворения крыс. Подходы к первичной профилактике радиационного облучения, приводящей к коррекции индуцированных нарушений / Л. Ф. Курило, Ю. Н. Королев, Л. А. Никулина [и др.] // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2004. – № 1–2. – С. 64–66.
7. Корекція порушень генеративної функції сім'яників препаратом «Біоглобін-У» / Н. М. Бречка, В. О. Бондаренко, Н. Г. Малова [та ін.] // *Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Десяті Данилевські читання)* : матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 3–4 березня 2011 р. – Харків, 2011. – С. 24–25.
8. *Зупанець И. А.* Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.03.05 / И. А. Зупанец. – Купавна, 1993. – 90 с.
9. Glucosamine, a naturally occurring aminomonosaccharide, suppresses the ADP-mediated platelet activation in humans / J. Hua, S. Suguro, K. Iwabuchi [et al.] // *Inflammatory Res.* – 2004. – Vol. 53, № 12. – P. 680–688.
10. Корекція порушень генеративної функції сім'яників глюкозаміну гідрохлоридом в експерименті / Г. В. Зайченко, Н. М. Бречка, Є. М. Коренева [та ін.] // *Проблеми ендокринної патології*. – 2009. – № 1. – С. 65–71.
11. Пат. 58018 UA, МПК(2011.01) А61К 31/737. Застосування хондроїтину сульфату для корекції порушень сперматогенезу у шурів / Бречка Н. М., Бондаренко В. О., Малова Н. Г. [та ін.] ; заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України» (UA). – № u 2010 10983 ; заявл. 13.09.10; опубл. 25.03.2011, Бюл. № 6. – 10 с.
12. Вплив аргініну гідрохлориду на морфологічні показники сперматогенезу у шурів при опроміненні / Ю. Б. Ларьяновська, О. М. Вертяєва, Ю. В. Меркулова, Л. А. Чайка // *Ліки*. – 1997. – № 2. – С. 98–103.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
14. *Меркулов Г. А.* Курс патолого-гистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Медицина, Ленингр. отд., 1969. – 424 с.
15. Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин : метод. рекомендації / І. Р. Барияк, Л. В. Неумержицька, Т. Ф. Бишовець, В. С. Даниленко. – К., 2000. – 24 с.
16. *Райцина С. С.* Современные проблемы сперматогенеза / С. С. Райцина. – М. : Медицина, 1982. – С. 73–107.
17. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія*. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
18. *Салимов Р. М.* Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / Р. М. Салимов // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349–454.

19. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – М. : Медицина, 2001. – 320 с.
20. Люлько А. А. Влияние ионизирующего излучения на половую функцию и сперматогенез / А. А. Люлько, В. П. Стусь. – Днепропетровск : Пороги, 1995. – 258 с.
21. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия ионизирующих облучений / Ю. И. Москалев. – М. : Медицина. – 1991. – 464 с.
22. Хэм А. Гистология / пер. с англ. // А. Хэм, Д. Кормак. – М. : Мир, 1983. – Т. 5. – 296 с.

Н.М. Бречка

СОСТОЯНИЕ СПЕРМАТОГЕНЕЗА КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЯИЧЕК И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОМ ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТОМ

Изучали показатели морфофункционального состояния сперматозоидов и состояние сперматогенеза при моделировании общего однократного облучения дозой 3 Гр и коррекции патологического процесса хондроитинсульфатом в дозе 60 мг/кг. При моделировании радиационного поражения общим одноразовым облучением возникает гонадопатия, которая сопровождается выраженным нарушением морфофункционального состояния семенников крыс. Установлено, что применение хондроитинсульфата, который вводили крысам в лечебно-профилактическом режиме, повышает устойчивость популяции сперматогоний, снижает отсроченную гибель этих клеток. Следствием названного является повышение не только численности канальцев с восстановленными половыми клетками, но и наличие среди них более поздних, чем в группе контрольной патологии, стадий развития половых клеток. Хондроитинсульфат обладает радиоадаптационным действием в отношении морфофункционального состояния мужских гонад.

Ключевые слова: сперматогенез, гонады, облучение, хондроитинсульфат.

N.M. Brechka

SPERMATOGENESIS CONDITION WHILE MODELLING OF THE TESTICLES RADIATION DAMAGE AND ITS CORRECTION WITH GLYCOSAMINOGLYCAN CHONDROITIN SULFATE

The studying of the spermatogenesis and spermatozooids morphological and functional indices while modelling of general single irradiation with 3 Gr dose and correcting of the pathological process with chondroitin sulfate in dose of 60 mg/kg has been carried out. The pathological condition of the gonads with marked morphological and functional disturbances of the rat's testicles arises while modelling of the radiation damage with general single irradiation. It has been established that using of the chondroitin sulfate which has been brought in rats in medicinal and prophylactic regimen increases the stability of the spermatogonies and decreases the remote cell death. As a result the increasing of the canal amount with renewed gonads and more developed gonads among them comparatively with control pathology has been observed. It should be emphasized that chondroitin sulfate has radio-adaptable activity in relation to morphofunctional condition of the males gonads.

Key words: spermatogenesis, gonads, irradiation, chondroitin sulfate.

Поступила 23.03.12

УДК 616.351-006.6-036.17:616-018.1]-07

В.І. Жуков, С.В. Перепадя*, К.В. Баранніков, Ю.О. Вінник*,
О.В. Зайцева, В.Г. Книгавко, А.С. Моїсеєнко**

Харківський національний медичний університет

**Харківська медична академія післядипломної освіти*

***Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ*

СПРЯЖЕНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА, ЙОГО БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ ТА РІВНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК

У хворих на колоректальний рак (КРР) з різною анатомічною локалізацією і стадіями пухлинного процесу досліджено склад кишкової мікрофлори, визначені показники метаболічної активності мікробіоценозу товстого кишечника (вміст ряду карбонових і дикарбонових кислот, ароматичних сполук, біогенних амінів). Бар'єрну функцію епітелію кишечника оцінювали за вмістом овалбуміну в сироватці крові до та після тестування некоагульованим нативним курячим яєчним білком. Рівень ендогенної інтоксикації визначали за вмістом продуктів перекисного окиснення ліпідів і пероксидації білків, молекул середньої маси та величиною лейкоцитарного індексу. Встановлено інгібування захисної і активація умовно-патогенної мікрофлори, ведучим метаболічним показником мікробіоценозу при КРР є значне накопичення біогенних амінів. Виявлено при КРР гостре зростання проникності епітелію кишечника. КРР протікає на фоні дисбіозу травного тракту та порушення бар'єрної функції товстого кишечника, що може бути найважливішою ланкою індукції канцерогенезу, а також зниження специфічної і неспецифічної імунологічної резистентності організму.

Ключові слова: колоректальний рак, мікробіоценоз кишечника, метаболічні показники, ендогенна інтоксикація.

У процесі еволюційного розвитку світу при формуванні нормальної мікрофлори людини і тварин відбувалося взаємне пристосування до бактерій як навколишнього середовища, так і макроорганізму. В результаті відповідного відбору утворилася симбіотична «мікробна сім'я» – необхідна умова існування організму людини і тварин [1]. Відомо, що з порушенням ендоекології мікробіоценозу кишечника відбуваються численні структурні, функціональні та метаболічні зміни, які лежать в основі формування різноманітних патофізіологічних станів організму, зокрема колоректального раку [1–3].

Дослідження показують, що розвиток ендогенної інтоксикації супроводжується збільшенням концентрації молекул середньої

маси і корелює з тяжкістю стану хворих, що може служити показником ступеня токсифікації організму [4]. До субстратів ендогенної інтоксикації відносяться активні форми кисню, продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і окислювальної модифікації білків, перекисів, гідроперекисів, дієнових кон'югат, малонового діальдегіду, кетонів, спиртів, альдо- і кетогідрозонів та ін. [3, 5]. Підвищення їх вмісту в крові є прогностично несприятливою ознакою, що свідчить про деградацію біополімерів, надмолекулярних комплексів і порушення структурно-метаболічних і фізико-хімічних процесів у клітинних мембранах. Дослідження метаболічної активності мікробіоценозу кишечника та рівня ендогенної інтоксикації при новоутвореннях травно-

© В.І. Жуков, С.В. Перепадя, К.В. Баранніков та ін., 2012

го тракту висвітлює новий аспект в проблемі профілактики і терапії канцерогенезу – обґрунтування системи заходів з ендоекологічної реабілітації хворих.

Метою роботи було вивчення профілю мікробіоценозу кишечника у хворих на колоректальний рак і обґрунтування залежності між типом метаболічного профілю «мікробної сім'ї», рівнем розвитку ендогенної інтоксикації та імовірністю розвитку канцерогенезу товстого кишечника.

Матеріал і методи. Обстежено і проведено лікування 239 пацієнтів віком від 35 до 76 років з встановленим діагнозом колоректальний рак, підтвердженим клініко-інструментальними та клініко-морфологічними методами. Хворі поступали на стаціонарне лікування до Харківського обласного клінічного онкологічного центру протягом січня 2005 р. – липня 2011 р. В залежності від локалізації патологічного процесу рак прямої кишки (РПК) встановлений у 54 хворих (29 чоловіків і 25 жінок), рак сигмоподібної кишки (РСК) – у 62 (37 чоловіків і 25 жінок), рак сліпої кишки (РСК) – у 27 (15 чоловіків і 12 жінок), рак поперечно-ободової кишки (РПОК) – у 66 (48 чоловіків і 18 жінок), рак товстої кишки (РТК) – у 30 (17 чоловіків і 13 жінок). Стадія захворювання I виявлена у 6 пацієнтів, II – у 34, III – у 161 і IV – у 38 онкологічних хворих (неоперабельні форми РТК). Група порівняння (референтна, n=43) була представлена умовно-здоровими пацієнтами аналогічного віку і статі (23 чоловіки і 20 жінок).

Для з'ясування рівня дисбіозу кишечника загальноприйнятим бактеріологічним методом визначали у фекаліях кількість біфідобактерій, бактероїдів, лактобацил, ешерихій, цитратсинтезуючих бактерій, синьогнійних паличок, ентерококів, стафілококів, пептострептококів, дріжджеподібних грибів. Метаболіти мікробіоценозу кишечника – карбонові кислоти (оцтова, пропіонова, масляна, молочна); дикарбонові кислоти (α -кетоглутарова, щавлевооцтова); ароматичні сполуки (п-крезол, індол, скатол, фенілпропіонова кислота); аміни (метиламін, гістамін, серотонін) вивчали методом газорідинної хроматографії на хроматографі «Цвет 1000». Бар'єрну функцію кишечника оцінювали за методикою І.В. Гмошинського [6], суть якої полягає у визначенні твердофазним двовалентним імуно-

ферментним методом у сироватці крові рівня овалбуміну через три години після прийому хворими натще нативного курячого яєчного білка з розрахунку 1 г білка на 1 кг маси тіла. З великої кількості ризик-факторів розвитку онкопатології травного тракту серйозної уваги заслуговує питання вивчення вмісту низькомолекулярних токсичних продуктів обміну речовин, які при тривалому впливі здатні пошкоджувати біомембрани і забезпечувати трансформацію нормальної тканини в пухлину. У зв'язку з цим програма дослідження передбачала вивчення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), визначення у сироватці крові продуктів ПОЛ – дієнових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) та окисної модифікації білків – 2,4-динітрофенілальдогідразонів (2,4-ДНФАГ) і 2,4-динітрофеніл-кетогідразонів (2,4-ДНФКГ), а також молекул середньої маси (МСМ). ПОЛ і окислювальну модифікацію білків досліджували також за рівнями інтенсивності біохемілюмінесценції (БХЛ) і фосфоресценції (ФС) сироватки крові [5, 7]. Рівень МСМ у сироватці крові визначали скринінговим методом [4] з наступним вимірюванням на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі $\lambda=254$ нм. Отримані результати виражали в умовних одиницях. ЛІІ оцінювали за Я.Я. Кальф-Каліф. Інтенсивність H_2O_2 -індукованої БХЛ (ІБХЛ) сироватки крові реєстрували на медичному біохемілюмінометрі ХЛМЦ1-01. Вміст МДА в сироватці крові визначали флюориметричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, ДК досліджували спектрофотометричним методом [8]. Рівень окислювальної модифікації білків оцінювали за концентрацією карбонільних груп, що реагують з 2,4-динітрофенілгідразоном. За вмістом продуктів реакції 2,4-ДНФАГ і 2,4-ДНФКГ робили висновки про стан перекисного окиснення білків [7]. Оцінку структурно-функціонального стану білків проводили шляхом дослідження інтенсивності фосфоресценції сироватки крові [3, 5]. Маркери ендогенної токсифікації вивчали у перші три доби після прийому хворих до відділення перед проведенням відповідного лікування.

Отримані цифрові дані обробили методами варіаційної статистики з оцінкою вірогідності відмінностей за критерієм Стьюдента – Фішера.

Результати та їх обговорення. Вивчення мікробіоценозу хімусу товстого кишечника у хворих на колоректальний рак у порівнянні з референтною групою виявило значне зниження кількості біфідобактерій, бактероїдів, лактобацил і цитратсинтезуючих ентеробактерій (табл. 1) відповідно на 70,9; 82,5; 66,0 і 52,4 %. Разом з тим встановлено підвищення загальної кількості *Esherichia coli* (кишкова паличка) на 27,2 %, із них лактозонегативних – на 33,1 %; гемолітичних форм – на 124,6 %. Ці дані вказують на зміну метаболічної активності і вірулентності бактерій *Esherichia coli* та набуття ними умовно-патогенних властивостей.

Таблиця 1. Мікробіоценоз кишечника у хворих на колоректальний рак

Види мікроорганізмів	Кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) на 1 г фекалій (Lg) в групах (M±m)	
	хворі (n=239)	умовно-здорові (n=43)
Біфідобактерії	2,83±0,36	9,73±0,65
Бактероїди	1,65±0,22	9,45±0,82
Лактобацили	2,46±0,17	7,24±0,44
Ешерихії	11,35±0,86	8,92±0,53
з них лактозонегативні	8,97±0,45	6,74±0,32
гемолітичні	2,83±0,27	1,26±0,15
Цитратосинтезуючі ентеробактерії	2,16±0,19	4,53±0,27
Синьогнійна паличка	3,75±0,28	0
Ентерококи	7,22±0,54	5,43±0,48
з них гемолітичні	2,34±0,36	0
Стафілококи	8,25±0,94	2,86±0,35
з них коагулазопозитивні	3,42±0,35	0
Пептострептококи	7,28±0,52	4,82±0,37
Клостридії	8,36±0,78	3,65±0,46
Дріжджеподібні гриби	12,24±1,15	2,74±0,32
з них <i>Candida albicans</i>	3,66±0,23	0

Примітки: 1. Lg – десятичний логарифм від КУО/г.

2. $p < 0,05$ у порівнянні з даними референтної групи (умовно-здорові).

Серед неферментуючих мікроорганізмів спостерігалось збільшення числа колоній ентерококів на 32,9 %; стафілококів на 188 %; пептострептококів на 43,8 %; клостридій на 129,0 % і дріжджеподібних грибів на 346,7 %. Серед умовно-патогенних мікроорганізмів у хворих на рак товстого кишечника визнача-

лися синьогнійна паличка, гемолітичні ентерококи, коагулазопозитивні стафілококи і дріжджові гриби роду *Candida albicans*.

Дослідження мікробіоценозу при колоректальному раку свідчать про порушення міжвидових відносин мікрофлори у травному тракті, зрив динамічної рівноваги між мікроорганізмом і мікробними асоціаціями, що заселяють товстий кишечник [9].

Дані дозволяють вважати, що у хворих на колоректальний рак активується прозапальна (пробластомна) мікрофлора, яка інгібує у нормальної мікрофлори канцеролітичні властивості, а також канцеролітичні властивості різних органів і тканин.

Вивчення протипухлинної активності мікробіоценозу кишечника може бути перспективним напрямом канцеролітичного захисту організму.

Виявлено значне зниження в екстракті фекалій вмісту карбонових кислот: оцтової, пропіонової, масляної та молочної відповідно

на 75,0; 60,0; 66,3 і 77,8 %, що узгоджується зі зниженням кількості захисної анаеробної кишкової мікрофлори (біфідобактерії, бактероїди, лактобацили), табл. 2. Спостерігалось зниження фізіологічних рівнів дикарбонових кислот: α -кетоглутарової, щавлевооцтової на 51,5 і 62,0 % відповідно, що підтверджує слабку біохімічну активність як аеробних, так і анаеробних кишкових бактерій, особливо щодо перетворення вуглеводів. Оцінка співвідношення в екстрактах фекалій вмісту похідних ароматичних амінокислот у порівнянні з референтною групою виявила підвищення активності представників товстокишкової мікрофлори. При цьому мікробіологічний профіль фекальних сполук характеризувався збільшенням більш ніж у 4 рази загальної кількості ароматичних субстратів – *p*-крезолу, індолу, скатолу і фенілпропіонової кислоти. Так, наприклад, кількість *p*-крезолу підвищена на 377,2 %; індолу – на 368,2 %; скатолу – на 414,2 % і фенілпропіонової кисло-

ти – на 331,3 %. При дослідженні амінів – метиламіну, гістаміну і серотоніну – встановлено підвищення декарбоксилазної активності представників мікробіоценозу товстого кишечника у відношенні циклічних амінокислот (гістидин, триптофан). В екстрактах фекалій хворих на колоректальний рак у порівнянні з референтною групою виявлено збільшення вмісту метиламіну у 8 разів (на 690 %); гістаміну в 9 разів (на 850 %) і серотоніну в 5 разів (на 408 %).

Разом з тим слід зазначити, що при оцінці метаболічного профілю мікробіоценозу товстого кишечника у референтній групі спостереження було встановлено підвищення до рівнів хворих на колоректальний рак у трьох пацієнтів вмісту метиламіну, гістидину, серотоніну та у чотирьох – *p*-крезолу, індолу, скатолу, що характеризувало порушення у частини здорових пацієнтів міжвидових відношень, біохімічної активності мікрофлори і розвиток гнильних процесів. Ці дані дозво-

Таблиця 2. Метаболічні показники товстого кишечника у хворих на колоректальний рак

Метаболічні показники	Вміст, (M \pm m) мг/л	
	хворі (n=239)	умовно-здорові (n=43)
Карбонові кислоти:		
оцтова	345,62 \pm 15,38	1385,37 \pm 18,82
пропіонова	78,43 \pm 6,25	194,72 \pm 16,43
масляна	54,27 \pm 4,52	143,86 \pm 9,26
молочна	86,33 \pm 7,14	382,40 \pm 12,34
Дикарбонові кислоти:		
кетоглутарова	68,34 \pm 4,92	140,15 \pm 8,62
щавлевооцтова	8,33 \pm 2,15	19,37 \pm 2,14
Ароматичні сполуки:		
<i>p</i> -крезол	5,44 \pm 0,26	1,14 \pm 0,04
індол	6,18 \pm 0,35	1,32 \pm 0,03
скатол	6,53 \pm 0,42	1,27 \pm 0,02
фенілпропіонова кислота	4,96 \pm 0,37	1,150 \pm 0,012
Аміни:		
метиламін	2,53 \pm 0,22	0,320 \pm 0,014
гістамін	2,66 \pm 0,18	0,280 \pm 0,018
серотонін	8,24 \pm 0,57	1,62 \pm 0,15

Примітка. $p < 0,05$ у порівнянні з даними референтної групи (умовно-здорові). Тут і в табл. 4, 5.

ляють з урахуванням літературних і власних досліджень віднести таких умовно-здорових пацієнтів до групи ризику можливого розвитку онкопатології товстого кишечника.

Результати проведених досліджень свідчили про розвиток у хворих на колоректальний рак дисбактеріозу кишечника, який характеризується пригніченням захисної і активацією умовно-патогенної мікрофлори на тлі порушення процесів перетворення вуглеводів, жирів, білків та накопичення токсичних продуктів обміну, що є важливим патогенетичним фактором активації, індукції, проліферації і метаплазії пухлинної тканини.

Дослідження бар'єрної функції кишечника виявило суттєві порушення проникності тонкого кишечника і його метаболічної активності у хворих на колоректальний рак. У табл. 3 наведені результати вивчення вмісту овальбуміну в сироватці крові до і після харчового навантаження яєчним білком як у хворих, так і в умовно-здорових пацієнтів.

Результати вивчення бар'єрної функції тонкого і товстого кишечника свідчили про порушення структурно-функціонального і метаболічного станів епітелію, яке пов'язане зі збільшенням його проникності при колоректальному раку і може служити однією з провідних причин розвитку токсифікації організму метаболітами травлення і продуктами життєдіяльності мікробіоценозу, що, у свою чергу, може бути преморбідним станом розвитку канцерогенезу травного тракту.

Дослідження рівня ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак виявили на тлі дисбіотичних явищ кишечника не тільки порушення його проникності, але й широкий спектр метаболітів обміну, яким властива мембранотропна активність (табл. 4).

Залежно від локалізації онкопатології рівень МДА в найбільшій мірі підвищувався у хворих при РПОК і РСЛК (відповідно на 105,6 і 96,2 %) у порівнянні з показниками умовно-здорових пацієнтів. Концентрації ДК

Таблиця 3. Вміст овальбуміну в сироватці крові хворих на колоректальний рак до і після харчового навантаження яєчним білком в залежності від локалізації пухлинного процесу та статі

Локалізація раку	n	Вміст овальбуміну (M±m)			
		чоловіки		жінки	
		до харчового навантаження	після харчового навантаження	до харчового навантаження	після харчового навантаження
РПК	54	0,97±0,34	22,6±4,3	0,86±0,30	23,4±5,6
РСЛК	27	0,85±0,28	24,3±4,1	0,82±0,34	22,8±4,5
РСК	62	0,93±0,32	28,4±5,8	0,90±0,27	27,9±6,3
РПОК	66	0,86±0,30	23,6±4,7	0,82±0,29	24,5±4,3
РТК	30	0,98±0,35	23,2±3,8	0,92±0,36	22,6±4,1
Умовно-здорові	43	0,56±0,13	0,75±0,19	0,52±0,17	0,68±0,21

Примітка. $p < 0,05$ у порівнянні як з даними референтної групи, так і з підгрупою «до харчового навантаження».

У хворих на колоректальний рак чоловіків вміст досліджуваного білка в сироватці крові у порівнянні з початковим рівнем збільшувався при РПК у 23,2, при РСК у 28, при РСЛК у 30,5, при РПОК у 27,4 та при РТК у 23,6 раза. Подібна динаміка зміни концентрації овальбуміну в сироватці крові спостерігалась і у жінок: при РПК у 27,2, при РСЛК у 27,8, при РСК у 31, при РПОК у 29,8 та при РТК у 24,5 раза.

були значно збільшені при РПК, РПОК і РТК (на 194, 144 і 162 % відповідно). Вміст продуктів окисної модифікації білків 2,4-ДНФАГ і 2,4-ДНФКГ в усіх випадках підвищувався більш ніж на 100 %. Особливо високі рівні 2,4-ДНФКГ відзначались у хворих на РПК, РСК і РПОК (відповідно на 173, 180 і 169 %).

Наявність МСМ істотно зростала при РСЛК, РПОК і РТК (відповідно на 181,8; 200,0 і 186,3 %). ЛШ при всіх формах коло-

Таблиця 4. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак в залежності від локалізації пухлинного процесу ($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження					Умовно-здорові
	РПК	РСЛК	РСК	РПОК	РТК	
МДА, мкмоль/л	3,8±1,5	4,2±1,6	3,7±1,4	4,4±1,3	3,6±1,5	2,10±0,18
ДК, ммоль/л	27,2±4,4	15,3±3,9	19,8±4,3	22,6±4,5	24,3±4,2	9,20±0,67
2,4-ДНФАГ, од. опт. щільн./1 г білка ($\lambda=370$ нм)	58,4±5,7	61,5±5,3	56,7±4,9	60,3±4,2	55,3±4,5	27,30±1,87
2,4-ДНФКГ, од. опт. щільн./1 г білка ($\lambda=380$ нм)	65,3±8,7	60,8±8,2	66,8±7,5	64,2±6,6	57,2±5,8	23,80±2,19
Молекула середньої маси, ум. од.	0,58±0,19	0,62±0,24	0,53±0,25	0,66±0,22	0,63±0,26	0,22±0,03
ЛП	3,8±1,8	4,1±1,7	4,8±1,2	4,4±0,8	4,6±1,3	1,30±0,08

ректального раку підвищувався у 2,92–3,69 рази.

Встановлені метаболічні порушення на тлі збільшення МСМ і лейкоцитарного індексу інтоксикації можуть вказувати на посилення ендогенної інтоксикації і формування мембранної патології у хворих на колоректальний рак. Це знайшло підтвердження при дослідженні динаміки показників ендогенної інтоксикації в залежності від стадії канцерогенезу (табл. 5).

при I стадії на 23 %; при II – на 47 % і особливо при III і IV – відповідно на 204,7 і 308,0 % у порівнянні з групою умовно-здорових пацієнтів. Схожа картина була і відносно концентрації ДК. Так, при стадіях I–IV рівні ДК збільшувались на 226,0; 286,9; 307,6 і 343,0 % відповідно. Вміст продуктів окисної модифікації білків (альдо- і кетогідразони) підвищувався при всіх стадіях канцерогенезу від 200 до 300 %. Рівні середньомолекулярних пептидів залежно від стадії

Таблиця 5. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак в залежності від стадії канцерогенезу ($M \pm m$)

Показник	Стадія розвитку пухлин				Умовно-здорові
	I	II	III	IV	
Інтенсивність БХЛ, імп/с	548,2±37,8*	452,4±49,6*	347,2±65,4*	146,5±73,2*	752,6±149,7
Фосфоресценція, імп/с	3450,6±150,3	4170,7±180,4	5960,3±220,5	6804,6±153,4	2785,70±53,52
МДА, мкмоль/л	2,6±0,2	3,1±0,4	4,3±0,5	4,9±0,8	2,10±0,18
ДК, ммоль/л	20,8±1,3	26,4±1,8	28,3±1,5	31,6±2,3	9,20±0,67
2,4-ДНФАГ од. опт. щільн./1 г білка ($\lambda=370$ нм)	52,6±1,9	56,2±2,3	59,4±3,8	62,7±1,4	27,30±1,86
2,4-ДНФКГ, од. опт. щільн./1 г білка ($\lambda=380$ нм)	52,4±3,7	63,7±4,9	66,5±3,2	71,2±2,5	23,8±2,1
Молекула середньої маси, ум. од.	0,52±0,06	0,57±0,08	0,62±0,05	0,68±0,09	0,22±0,02
ЛП	2,5±0,3	3,9±0,4	4,7±0,6	5,1±0,7	1,30±0,07

Аналіз динаміки вмісту МДА у хворих на колоректальний рак виявив збільшення концентрації цього показника в сироватці крові

пухлинного процесу збільшувались більш ніж у два рази, а ЛП зростав від 1,92 (I стадія) до 3,92 (IV стадія) рази. В усіх випадках від-

значалась чітка залежність між стадією розвитку пухлини і показниками МДА, ДК, 2,4-ДНФАГ, 2,4-ДНФКГ, МСМ і ЛШ ($p < 0,05$).

При I–IV стадіях величини інтенсивності БХЛ перебували відповідно в межах наступних значень: (578,2±37,8); (452,4±49,6); (347,2±65,4) і (146,5±73,2) імп/с. Така динаміка інтенсивності БХЛ може відображати інгібування процесів біоенергетики, яке найбільш виражено у пацієнтів при III і IV стадіях канцерогенезу.

Інтенсивність ФС підвищувалась при I стадії на 23,8 %, при II – на 49,7 %, при III – на 113,9 % і при IV – на 144,2 % у порівнянні з даними референтної групи, що вказує на збільшення кількості молекул, які знаходяться у триплетному збудженому стані, вони реакційно-здатні і можуть пошкоджувати макромолекули, мембрани клітин і внутрішньоклітинні структурно-функціональні одиниці (мітохондрії).

Висновки

1. Рак товстого кишечника супроводжується пригніченням захисної і активацією умовно-патогенної мікрофлори, якій властива пробластомна дія, що потенціює розвиток

канцерогенезу. Провідним метаболічним профілем мікробіоценозу при раку товстого кишечника є амінний тип, що супроводжується накопиченням біогенних амінів – метиламіну, серотоніну і гістаміну. Пацієнти, у яких мікробіоценоз кишечника має амінний метаболічний тип, можуть бути групою ризику розвитку колоректального раку.

2. Колоректальний рак протікає на тлі дисбіозу травного тракту і порушення бар'єрної функції товстого кишечника, що супроводжується збільшенням його проникності і зміною метаболічної активності залозистого апарату і функції травлення, що може виступати найважливішою ланкою індукції канцерогенезу і зниження специфічної і неспецифічної імунологічної резистентності організму. В усіх випадках відзначається спряженість профілю мікробіоценозу, бар'єрної функції кишечника та рівня ендогенної інтоксикації.

Перспективність подальших досліджень: планується провести оцінку стану білкового обміну у хворих на рак товстого кишечника з визначенням його можливої прогностичної ролі.

Список літератури

1. *Бабак О. Я.* Синдром дисбіотичних порушень мікрофлори кишечника: сучасний погляд на проблему / О. Я. Бабак // *Сімейна медицина*. – 2006. – № 2. – С. 4–6.
2. *Делекторская В. В.* Клинические значения содержания молекулярно-биологических маркеров в зонах инвазивного фактора рака толстой кишки / В. В. Делекторская, Д. А. Головкин, Н. Е. Кушлинский // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2008. – Т. 146, № 11. – С. 552–555.
3. *Зайцева О. В.* Анализ мониторинговых метаболических показателей у больных псориазом / О. В. Зайцева, Н. В. Жукова, Е. Г. Татузян // *Эксперим. і клініч. медицина*. – 2009. – № 1. – С. 89–93.
4. *Николайчук В. В.* «Средние молекулы» – образование и способы определения / В. В. Николайчук, Б. В. Корковский, Г. А. Лобычева // *Лаб. дело*. – 1989. – № 8. – С. 31–33.
5. *Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов* / В. И. Жуков, В. В. Мясоєдов, Ю. И. Козин [и др.]. – Белгород : Белвитамины, 2000. – 450 с.
6. *Прогностическое значение проницаемости кишечного барьера при заболеваемости желудочно-кишечного тракта* / А. А. Низов, И. В. Гмошинский, А. С. Луняков [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1996. – № 3. – С. 26–29.
7. *Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, методы ее определения* / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистрова, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // *Вопр. мед. химии*. – 1995. – Т. 41, № 4. – С. 24–26.
8. *Федорова Т. К.* Реакция тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида в крови методом флюориметрии / Т. К. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Т. Ларская // *Лаб. дело*. – 1983. – № 3. – С. 25–28.
9. *Gellad Z. F.* Colorectal cancer: national and international perspective on the burden of disease and public health impact / Z. F. Gellad, D. Provenzale // *Gastroenterology*. – 2010. – № 138. – P. 2177–2190.

В.И. Жуков, С.В. Перепадя, К.В. Баранников, Ю.А. Винник, О.В. Зайцева, В.Г. Книгавко, А.С. Моисеенко

СОПРЯЖЁННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА, ЕГО БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ И УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

У больных колоректальным раком (КРР) с различной анатомической локализацией и стадиями опухолевого процесса исследован состав кишечной микрофлоры, определены показатели метаболической активности микробиоценоза толстого кишечника (содержание ряда карбоновых и дикарбоновых кислот, ароматических соединений, биогенных аминов). Барьерную функцию эпителия кишечника оценивали по содержанию овальбумина в сыворотке крови до и после тестирования некоагулированным нативным куриным яичным белком. Уровень эндогенной интоксикации определяли по содержанию продуктов перекисного окисления липидов, перекисидации белков, молекул средней массы, величине лейкоцитарного индекса. Установлено ингибирование защитной и активация условно-патогенной микрофлоры, ведущим метаболическим показателем микробиоценоза при КРР является существенное накопление биогенных аминов. Выявлено при КРР резкое увеличение (более чем в 20 раз) проницаемости эпителия кишечника. КРР протекает на фоне дисбиоза пищеварительного тракта и нарушения барьерной функции толстого кишечника, что может быть важнейшим звеном индукции канцерогенеза, а также снижения специфической и неспецифической иммунологической резистентности организма.

Ключевые слова: колоректальный рак, микробиоценоз кишечника, метаболические показатели, эндогенная интоксикация.

V.I. Zhukov, S.V. Perepadya, K.V. Barannikov, Yu.A. Vinnic, O.V. Zaytseva, V.G. Knigavko, A.S. Moiseenko

CONJUGATION OF INTESTINE MICROBIOCYNOSES METABOLIC ACTIVITY, ITS BARRIER FUNCTION AND LEVEL OF THE ENDOGENIC TOXIFICATION IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

In patients receiving colorectal cancer (CRC) with different anatomic localization and stages of tumoric process it was investigated content of intestinal microflora, indices of intestine microbiocynosis metabolic activity (concentrations of some carbonic and dicarbonic acids; aromatic compounds; biogenic amines). We estimated barrier function of intestine epithelium according to ovalbumen concentration in blood serum before and after uncoagulable natural egg-white test. Endogenic toxification power was determined according to the concentrations of lipid peroxidation products, the products of the oxidative protein modification, the average weight molecules, value of intoxication leukocytal index. It was detected the inhibition of the protective microflora and activation of relative pathogenic one, leading metabolic index of microbiocynosis under CRC is significant accumulation biogenic amines. We determined sharp augmentation of intestine epithelium permeability. CRC manifests against a background of gastrointestinal tract dysbiosis and large intestine epithelium barrier function disorder, that may be the major link in carcinogenesis induction as the same in lowering of organism specific and nonspecific immunologic resistance.

Key words: colorectal cancer, intestine microbiocynosis, metabolic indices, endogenic toxification.

Поступила 23.03.12

УДК 504.055(043.5)

А.А. Ковалёва

*ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
НАМН Украины», г. Харьков*

ПРОБЛЕМА ТУБЕРКУЛЁЗА И НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ЕГО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Рассмотрены общая тенденция эпидемиологической ситуации по туберкулёзу, скрининговые методы выявления этого заболевания, вопрос достоверности бактериоскопического исследования мазков мокроты, причины и следствия ошибок. Предложен вариант количественной оценки результата бактериоскопии.

Ключевые слова: туберкулёз лёгких, бактериоскопия мазков мокроты, кислотоустойчивые микобактерии.

Заболеваемость туберкулёзом фактически вышла из-под контроля во всём мире и приобрела характер глобальной опасности. По далеко не полным статистическим данным ВОЗ, от туберкулёза ежегодно погибает 3 млн человек, на сегодня это одна из опаснейших и самых распространённых в мире инфекционных социально значимых болезней. «Туберкулёзный кризис» в полной мере развернулся и усугубляется на фоне экологических катастроф, политических и социальных неурядиц, а также мирового экономического кризиса последних лет. Несомненно, сочетание СПИДа с туберкулёзом при неуклонном понижении иммунной защиты популяции людей в целом уже в обозримом будущем будет иметь резко негативные последствия.

С 1995 г. Украина официально считается страной, охваченной эпидемией туберкулёза. Согласно данным ВОЗ, наша страна резко опережает другие европейские государства как по уровню заболеваемости, так и по её распространённости [1].

В условиях эпидемии, под воздействием экологических факторов, при несоблюдении международных протоколов химиотерапии и химиофилактики существенно изменяются и основные биологические свойства возбудителей. За последние годы количество заболеваний туберкулёзом, вызванных атипичными по морфологическим характеристикам возбудителями с сохранившимися вирулент-

ными и патогенными признаками, неуклонно возрастает. При этом несвоевременно выявленные больные продолжают в течение длительного времени элиминировать микобактерии, оставаясь активным источником инфекции. Ситуация осложняется тем, что общепринятыми методами не всегда возможно своевременно бактериологически определить и культурально выделить возбудителя патологического процесса. Необходимость существенного усовершенствования методов детекции атипичных микобактерий несомненна. В последние годы для обнаружения возбудителя достаточно широко используются методы генетического и иммунологического анализа, к сожалению, они пока ещё не всегда доступны. Невзирая на численность методов многофакторного исследования, интерпретация результатов всегда неоднозначная, а нередко и противоречивая. «Золотым стандартом» лабораторной диагностики туберкулёза на сегодня остаётся микробиологическое исследование – бактериоскопия и посев на питательные среды. Необходимы постоянный мониторинг лекарственной чувствительности микобактерий, а также более совершенные питательные среды для их изучения, стабильного, длительного сохранения наиболее интересных изолятов.

Названное обуславливает необходимость настойчивого и целенаправленного поиска эффективных, надёжных и доступных прак-

© А.А. Ковалёва, 2012

тическому бактериологу методов и средств индикации и детекции возбудителей туберкулёза и его атипичных форм.

В последние 30–40 лет для выявления туберкулёза широко использовалось массовое обследование с помощью флюорографии. В Украине это так называемое «активное выявление» больных широко применяется до настоящего времени, однако получаемое рентгенологическое изображение далеко не всегда специфично для туберкулёза, а эффективность метода крайне низка (по данным разных авторов, от 0,004 до 0,03 %) [2]. Подавляющее большинство развитых стран уже на протяжении около 20 лет флюорографию массово не используют.

Микроскопия мазка мокроты является наиболее доступным и достаточно эффективным методом выявления источников туберкулёзной инфекции. Этот метод чаще всего используется для диагностики заболевания у лиц с подозрением на лёгочную патологию, а также для установления источников инфекции среди лиц с жалобами на кашель, обратившихся в лечебные учреждения по самым различным поводам. Микроскопию мокроты используют также для оценки динамики патологических изменений в процессе лечения и с целью контроля его эффективности [3–5].

Основное внимание следует обращать на взрослых, пришедших в лечебные учреждения с жалобами на длительно сохраняющийся кашель. Именно среди них следует проводить тщательный скрининг, применяя прежде всего метод бактериоскопического исследования мазка мокроты и проводя её культуральное исследование.

Количество кислотоустойчивых микобактерий, обнаруженных при микроскопическом исследовании, является очень важным показателем, поскольку во многих случаях коррелирует со степенью эпидемической опасности больного и тяжестью заболевания. Поэтому результат микроскопического исследования должен быть охарактеризован не только качественно, но обязательно и количественно.

При правильном приготовлении мазка количество бактерий в препарате с высокой вероятностью будет соответствовать их количеству в мокроте. Количественные взаимоотношения между этими двумя показателями

были изучены многими исследователями [6–9]. Приведём следующий пример.

Количество мокроты в мазках на предметном стекле составляет около 0,01 мл. Мокрота в мазке распределена на поверхности стекла площадью приблизительно 200 мм² (10×20 мм). Поскольку площадь поля зрения микроскопа при использовании объектива с иммерсией составляет около 0,02 мм², для исследования всего мазка необходимо исследовать 10 000 таких полей зрения при увеличении в 1000 раз (в 100 раз иммерсионный объектив и в 10 раз окуляр). Правда, размеры поля зрения при флюоресцентной микроскопии в 15 раз больше, если используется объектив с увеличением в 25 раз и окуляр с увеличением в 10 раз.

При скрининге по одной линии мазка (20 мм) можно просмотреть 100–120 микроскопических полей зрения, или около 1 % площади всего мазка. Приведённые расчёты относятся к мазкам размерами 10×20 мм. Таким образом, если в 1 мл образца мокроты содержится около 5000 бактерий, то во всём мазке (если он приготовлен в соответствии со стандартом) будет находиться около 50 бактерий. При условии равномерного распределения по всем 10 000 полям зрения на 200 полей зрения придётся всего одна кислотоустойчивая бактерия. При исследовании 100 полей зрения достоверность выявления туберкулёзных микобактерий будет составлять всего 50 %. Следовательно, для того, чтобы обнаружить три кислотоустойчивые микобактерии (минимальное количество, которое рекомендовано ВОЗ для того, чтобы результат анализа считать положительным), придётся исследовать около 600 полей зрения. При исследовании примерно 300 полей зрения достоверность выявления трёх кислотоустойчивых микобактерий составит около 50 % [10–12].

Для того, чтобы была возможность обнаруживать одну бактериальную клетку в каждом 10 полях зрения (или 10 бактериальных клеток в 100 полях зрения), необходимо, чтобы во всём мазке (1000 полей зрения) было около 1000 таких бактерий, что эквивалентно содержанию 100 000 (10⁵) бактерий в 1 мл мокроты (табл. 1).

Количество кислотоустойчивых микобактерий в мазках, концентрация микобактерий

Таблиця 1. Порядок выдачи результатов бактериоскопического исследования при окрашивании мазков по методу Циля–Нильсена

Количество микобактерий в мазке	Количество полей зрения (п/з)	Результат	Оценка степени обсеменения и форма ответа
Отсутствуют	300	Отрицательный	Не обнаружено в 300 п/з
4–9	100	Положительный (недостаточное количество)	Указать точное число обнаруженных микобактерий (4–9 на 100 п/з)
10–99	100	Положительный	1+ (10–99 в 100 п/з)
1–10	В п/з	»	2+ (1–10 в 50 п/з)
> 10	В п/з	»	3+ (> 10 в 20 п/з)

в мокроте и достоверность получения положительного результата бактериоскопического исследования были установлены авторами [9]. Полученные ими результаты показали, что достоверность выявления кислотоустойчивых бактерий в мазках тем выше, чем больше этих микроорганизмов присутствует в биологическом материале. Уменьшение количества бактерий в мокроте ниже определённого уровня снижает достоверность того, что эти бактерии будут перенесены из мокроты в материал мазка, и, соответственно, достоверность их выявления при бактериоскопическом исследовании приближается к нулю.

Анализ данных, полученных нами и авторами [9], показывает 50%-ную достоверность выявления кислотоустойчивых микобактерий в мазках при наличии около 6000 микроорганизмов в 1 мл мокроты. Аналогичные результаты исследований были опубликованы ранее в работах [7, 8].

Хотя учёные утверждают, что при оптимальной лабораторной технике положительные результаты бактериоскопии мазка могут быть получены при наличии 100–1000 кислотоустойчивых микобактерий в 1 мл мокроты [13], на практике позитивные ответы микроскопии мазка можно получить при содержимом не менее 10 000 микобактерий в 1 мл мокроты.

Для выявления по одной бактериальной клетке в каждом поле зрения в 1 мл образца биологического материала должно содержаться 10^6 кислотоустойчивых микобактерий. Обычно же образцы материала, в которых выявляются микобактерии при световой бактериоскопии, содержат не менее 10^5 микробных тел в 1 мл.

Понятно, что лаборанту пересмотреть все поля зрения невозможно физически, тем более в условиях большой нагрузки и нехватки времени. Согласно рекомендациям ВОЗ, необходимо исследовать не менее 100 полей зрения и для этого достаточно 5 минут. Если при таком исследовании микобактерии не обнаружены, материал оценивают как негативный.

Согласно «Инструкции по бактериологической диагностике туберкулёзной инфекции» [14], при окраске мазков по методу Циля–Нильсена следует пересмотреть не менее 300 полей зрения в течение 15 минут, прежде чем дать ответ. Рекомендованный порядок выдачи результатов представлен в табл. 1.

При исследовании качественно отобранного биологического материала такой расчёт вполне уместен. Однако опытные лаборанты и микроскописты учитывают качество материала по микроскопической картине, предыдущему диагнозу, цели направления пациента на исследование (диагностика заболевания или контроль лечения). Поэтому далеко не в каждом случае специалист в состоянии уверенно выдавать отрицательный или положительный ответ после исследования лишь 300 полей зрения. На практике часто исследуется 600 и более полей зрения, что является более достоверным и надёжным.

В соответствии с отмеченным приказом положительный ответ можно выдать при обнаружении четырёх кислотоустойчивых микобактерий. Не определено, как следует поступать в тех случаях, если при исследовании было обнаружено от 1 до 3 кислотоустойчивых микобактерий: считать результат положительным или отрицательным. К тому

же при выявлении от 4 до 9 микобактерий в 100 полях зрения следует отмечать их точное количество. Пока не совсем ясно, в какой форме записать результат, если 4–9 микобактерий обнаружено при исследовании большего количества полей зрения.

Следовательно, рекомендации по оценке результатов бактериоскопического исследования, обозначенные в названном приказе, должны быть пересмотрены с учётом отмеченных расчётов соответствия содержимого кислотоустойчивых микобактерий в мазках и материале, особенностей приготовления препаратов, формы записи результатов. На наш взгляд, более целесообразно использовать оценку бактериоскопического исследования, приведённую в табл. 2.

- ошибки в маркировке стёкол или регистрации материала;
- повторное использование контейнеров для сбора мокроты или предметных стёкол после положительных мазков;
- недостаточно отфильтрованный фуксин;
- контаминация иммерсионного масла;
- неадекватное обесцвечивание;
- контаминация воды микобактериями-сапрофитами окружающей среды.

Получение таких ложноположительных результатов влечет за собой ряд негативных клинических и социальных последствий, в числе которых

- излишняя и даже совсем ненужная терапия для пациента и дополнительный расход химиопрепаратов, возможность проявле-

Таблица 2. Оценка результатов бактериоскопического исследования и форма записи ответа

Количество микобактерий	Минимальное число полей зрения, обязательных для пересмотра	Результат	Форма записи результата
Отсутствуют	300	Отрицательный	Не обнаружено в 300 п/з
1–9	300	Положительный (недостаточное количество)	«←» в 300 п/з*
10–99 в 100 п/з	100	Положительный	1+**
1–10 в каждом п/з	50	»	2+**
> 10 в каждом п/з	20	»	3+**

Примечание. * Отметить точное количество микобактерий; ** соответствие градаций: точное число – единичные микобактерии в препарате; 1+ – единичные кислотоустойчивые бактерии в поле зрения; 2+ – умеренное количество микобактерий; 3+ – значительное количество микобактерий.

Информативность и чувствительность однократного исследования мазка из материала колеблется в широких пределах и составляет 22–43 %. Однако при многократных исследованиях частота выявления микобактерий существенно возрастает. Например, при исследовании двух–трёх мазков мокроты, полученной на протяжении двух дней у больных активным туберкулёзом лёгких, число положительных ответов увеличивается до 50–70 % [15].

Исследователям и практикам следует также помнить, что не так редко встречаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты [1–4]. Среди причин, с которыми могут быть связаны ложноположительные результаты при окраске мазка, наиболее часто встречаются следующие:

• побочного действия препаратов; если такой же результат получен при повторном исследовании, например, в конце 2-го месяца лечения, то проводится необоснованное продление интенсивной фазы;

- пациенты теряют доверие к медперсоналу и лабораторной службе.

Среди возможных причин ложноотрицательных результатов – ошибки в маркировке или регистрации материала, плохое качество собранной мокроты или использование вместо мокроты других материалов, чрезмерное обесцвечивание препаратов при окраске, некачественная микроскопия и просмотр менее чем 100 полей зрения. Указанное ведёт к тому, что больные туберкулёзом не получают своевременно необходимого лечения, страдают пациенты, неконтро-

лируемо розповсюджується інфекція і др. Якщо ложноотрицательний результат отримано при повторному дослідженні (в кінці 2-го місяця), то інтенсивна фаза лікування не продовжується, хоча це необхідно, в результаті лікування неефективне.

В разі виявлення змінених форм кислотоустойчивих бактерій позитивний відповідь повинен бути підтверджено доповненими методами досліджень.

Персонал лабораторій повинен бути відповідальним образом навчено, досвідчено, його роботу необхідно контролювати, щоб приготування, фарбування і дослідження мазків мокроты на наявність кислотоустойчивих мікобактерій проводилося точно і на-

дійсно. Якісний контроль за цією роботою обов'язковий.

Возможно, ми надто докладно виклали загальновідомий матеріал, багаторазово і во всіх деталях описаний в підручниках, методических розробках і інформаційних листах, міжнародних і вітчизняних протоколах обстеження і лікування хворих туберкульозом, однак сам факт, як правило, пізньої діагностики цього важкого захворювання, частіше всього з атипичним перебігом, ховається під різними «масками», свідчить про далеко не повне і правильне використання навіть елементарних і найлегших методів лабораторної діагностики (наприклад, бактеріоскопії).

Список літератури

1. *Фещенко Ю. І.* Менеджмент у фтизіатрії / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, А. В. Лірник. – К. : Здоров'я, 2007. – С. 680.
2. Виявлення заразних форм туберкульозу легень в лікувальних закладах загально-медичної мережі : посібник для лікарів. – К. : Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України, 2002. – С. 18.
3. Лабораторна діагностика туберкульозу та контроль за якістю бактеріоскопічних досліджень / Г. М. Ліпкан, В. Г. М'ясніков, Т. Л. Скакун [та ін.]. – К. : Медицина, 2006. – С. 15–30.
4. Методические рекомендации по контролю качества лабораторной диагностики туберкулеза методом прямой микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Цилю–Нильсену. – Донецк, 2004. – С. 14–16.
5. *Скакун Т.* Лабораторна діагностика туберкульозу в клініко-діагностичних лабораторіях методом мікроскопії : навчальний посібник для медичних працівників лікувально-профілактичних установ загальної лікувальної мережі / Т. Скакун, І. Заїка, К. Кіскініс. – ВООЗ, 2006. – С. 9–11.
6. *De Carvalho E.* Was leistet die mikroskopische Untersuchung, das Kulturverfahren und der Tierversuch bei der Ermittlung kleinster Tuberkelbazillenmengen im Untersuchungsmaterial? [How useful are microscopy, culture methods, and animal experiments in determining the smallest amounts of tubercle bacilli in samples?] Zeitschrift für Tuberkulose. – 1932. – Vol. 63. – P. 305–317.
7. *Cruikshank D. B.* Bacteriology: Modern practice of tuberculosis: Vol. 1 / D. B. Cruikshank, T. H. Sellors, J. L. Livingstone // London, Butterworths, 1952. – P. 53–77.
8. *Hobby G. L.* Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis / G. L. Hobby, M. P. Grinspun, L. G. Rojas // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1973. – Vol. 4. – P. 94–104.
9. *David H. L.* Bacteriology of the mycobacterioses / H. L. David. – Atlanta, GA, US Department of Health, Education and Welfare, Communicable Disease Center, 1976. – P. 147.
10. *Smithwick R. W.* Laboratory manual for acid-fast microscopy / R. W. Smithwick. – Atlanta, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
11. Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries, 5th ed. – Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
12. American Thoracic Society, Scientific Assembly on Tuberculosis. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and mycobacterial diseases. – N.Y., Am. Lung Association, 1974.
13. *Wolinsky E.* Conventional diagnostic methods for tuberculosis / E. Wolinsky // Clinical Infectious Diseases. – 1994. – Vol. 19. – P. 396–401.
14. Приказ МЗ України от 06.02.2002 № 45.

15. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children // Am. J. Respiratory and Critical Care Medicine. – 2000. – Vol. 161. – P. 1376–1395.

Г.О. Ковальова

ПРОБЛЕМА ТУБЕРКУЛЬОЗУ І ДЕЯКІ ПІДСТУПИ ДО УДОСКОНАЛЕННЯ ЙОГО ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Розглянуті загальна тенденція епідеміологічної ситуації з туберкульозу, скринінгові методи виявлення цього захворювання, питання достовірності бактеріоскопічного дослідження мазків мокротиння, причини та наслідки помилок. Запропонований варіант кількісної оцінки результату бактеріоскопії.

Ключові слова: туберкульоз легень, бактеріоскопія мазків мокротиння, кислотостійкі мікобактерії.

А.А. Kovaleva

PROBLEM OF TUBERCULOSIS AND SOME APPROACHES TO IMPROVEMENT OF HIM LABORATORY DIAGNOSTICS

In the article is considered the general tendency of epidemiological situation by tuberculosis, screening methods for detection of this disease, question of reliability bacterioscopic smear sputum, causes and consequences of errors. The proposed version of quantitative estimation results of bacterioscopy.

Key words: tuberculosis, bacterioscopy of smear sputum, acid-resisting.

Поступила 13.03.12

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 614 (091) (477)

Р.В. Богатирьова

Міністерство охорони здоров'я України

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ СТАНОВЛЕННЯ КАФЕДР СОЦІАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ ТА ОРГАНІЗАЦІЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я (СОЦІАЛЬНОЇ ГІГІЄНИ) В УКРАЇНІ (ДО 90-РІЧЧЯ ПОЧАТКУ ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІНИ ТА СТВОРЕННЯ КАФЕДР В УКРАЇНІ)

Виділення соціальної гігієни в самостійну науку відбулося в кінці XIX – на початку XX ст., коли для цього були створені відповідні історичні умови. Думка про необхідність заснування кафедр соціальної гігієни в українських ВНЗ з'явилася на початку 1920-х років. Перша в Україні кафедра соціальної гігієни була створена в Харківському медичному інституті 27 жовтня 1923 р. У тому ж році кафедра соціальної гігієни була організована в Одеському медичному інституті, потім у Київському, у Катеринославському (Дніпропетровському). Організація кафедр була позитивно оцінена медичною громадськістю. Одночасно було змінено характер клінічного викладання – впроваджено поліклінічний та диспансерний методи. Це був важливий крок уперед у подальшому розвитку соціальної гігієни як науки та предмета викладання. Створена широка мережа наукових, навчальних і практичних соціально-медичних установ стала передумовою інтенсивного розвитку соціальної медицини в Україні в наступні роки. Історичний розвиток соціальної медицини й організації охорони здоров'я в Україні свідчить, що цю галузь слід удосконалювати та розвивати з урахуванням сучасних досягнень в науці.

Ключові слова: кафедри соціальної медицини, викладання соціальної гігієни.

Досліджуючи історію виникнення і розвиток кафедр соціальної медицини та організації охорони здоров'я в сучасній медицині, слід підкреслити, що перші медико-соціальні заходи проводилися скоріше не заради науки, а більшою мірою з практичних міркувань, частіше за все для покращення стану здоров'я населення.

Людина історично прагнула покращити стан свого здоров'я шляхом проведення різноманітних соціальних заходів. Особливо високого розвитку оздоровчі заходи досягли в епоху стародавніх греків і римлян. Це насамперед гігієнічні заходи, спрямовані на загартовування організму шляхом фізичних

вправ, а також підтримання тіла в чистоті й охайності. У розвитку соціально-гігієнічного уявлення про природу здоров'я і хвороб велике значення мали праці Гіппократа-Косського (460–377 рр. до н. е.).

В історії становлення соціальної медицини важливе значення мала поява так званих громадських (народних) лікарів, які перебували на службі у держави і надавали медичну допомогу простому народу. Вперше вони з'явилися у стародавніх єгиптян, потім у греків і римлян.

Сам термін соціальна гігієна вперше був застосований в першій половині XIX ст. Він зустрічається в дисертації доктора Ж. Рошу

© Р.В. Богатирьова, 2012

(J.A. Rochoux, 1838), який стверджував, «що гігієну можна поділити на дві великі частини: приватну, або особисту, яку можна залишити на ініціативу самого індивідуума, і суспільну, або соціальну, яка вимагає законодавчих і адміністративних дій. У 1888 р. у Франції в Парижі вийшла книга Ж. Рошара (J. Rochard) «Трактат з соціальної гігієни та санітарної профілактики», вона вважається однією з перших у світі книг із соціальної гігієни. У ній підкреслено, що гігієна є основною серед соціальних наук, що вона займається всіма проблемами, які стосуються життя людини, і пов'язана з адміністрацією і політичною економією.

Таким чином, виділення соціальної гігієни в самостійну науку відбулося в кінці XIX – на початку XX ст., коли для цього були створені відповідні історичні умови.

Найбільш швидко соціальна гігієна стала формуватися в Німеччині. Молодий лікар Альфред Гротьян (A. Grotjahn, 1869–1931 рр.) розпочав видавати спеціальний журнал з соціальної гігієни (1903 р.), заснував у Берліні наукове товариство соціальної гігієни та медичної статистики (1905 р.), домігся доцентури за спеціальністю (1912 р.) і створив у Берлінському університеті першу у світі кафедру соціальної гігієни (1920 р.).

В цей же період у Києві був уведений курс «Основи соціальної гігієни та громадської медицини» (1906 р.), який читав один із засновників соціальної медицини в Україні А.В. Корчак-Чепурківський. З 1908 р. подібні курси читав у Петербурзі А.І. Шингарев, у Відні з 1909 р. Людвіг Телекі, у Мюнхенському університеті з 1912 р. І. Кауп.

Думка про необхідність заснування кафедр соціальної гігієни в українських ВНЗ з'явилася на початку 1920-х років.

У червні 1920 р. на I Всеукраїнському з'їзді бактеріологів і епідеміологів, що проходив у Харкові, була висловлена думка про необхідність почати у медичній вищій школі викладання громадської медицини, санітарної статистики та соціальної патології [1]. На сторінках журналу «Врачебное дело» у 1921 р. Е.М. Каган надрукував статтю, в якій відстоював нагальну потребу ввести у вищій школі соціальну гігієну, оскільки «ми в теперішній час маємо справу з достатньо гостро окресленим колом питань, що входять до

сфери ведення соціальної гігієни, науки з цілковито визначеною методологією» [2]. Е.М. Каган виділив «ряд першочергової важливості проблем», що складають коло діяльності соціальної гігієни: проблеми харчування, житла та інші питання раціональної соціально-гігієнічної організації суспільного життя; вплив складних соціальних взаємовідношень на здоров'я населення; патологію та гігієну міста і села; патогенез соціальних хвороб і соціально-гігієнічну боротьбу з ними; питання патології та гігієни особливих груп населення (дітей, матерів); широку систему заходів щодо охорони праці, соціального забезпечення й опікування та ін.

Засвоєння соціальної гігієни та гігієни праці, яку Е.М. Каган вважав частиною соціальної гігієни, «повинно стати обов'язковим для всієї маси тих, хто готується до лікарської діяльності» [2]. Крім того, на думку автора, слід ввести викладання цих дисциплін в технологічних інститутах і інститутах народного господарства. Завдяки цьому «буде вихований кадр інженерів, економістів, державних діячів, які сумісно з лікарем багато що зможуть зробити для оздоровлення раціональної соціально-гігієнічної організації господарської діяльності» [2].

Створення кафедр соціальної гігієни випереджали пошуки шляхів викладання предмета. У 1922 р. відділ медичної освіти звернувся до методичної комісії Українського головного комітету профтехнічної та спеціально-технічної освіти (Укрголовпрофос) з пропозицією внести зміни до навчального плану медичних інститутів. Зокрема, було рекомендовано значно розширити викладання гігієни, розподіливши її на три частини: загальну гігієну, соціальну та професійну. Особливо важливим було визнано викладання соціальної і професійної гігієни. До складу предмета соціальної гігієни пропонувалося включити історію її розвитку, демографію з медичною статистикою, вчення про соціальні хвороби, громадську організацію охорони здоров'я в Росії й на Заході [3]. Пропозицію було прийнято, і з 1922/23 навчального року Головнопрофос провів розподіл викладання гігієни на вказані частини [4].

Відділ медичної освіти запропонував також перебудувати викладання клінічних дисциплін. З цією метою у пояснювальній запис-

ці до навчального плану медичних інститутів України на 1922/23 навчальний рік було вказано, що слід надати соціально-профілактичний напрямок курсам акушерства, дитячих, венеричних та інших хвороб [5].

У 1923/24 навчальному році на V курсах медичних інститутів для спеціалізації лікарів, якої вимагали невідкладні потреби охорони здоров'я, були введені лікувальний та санітарно-профілактичний ухили [6]. У програмах викладання були широко представлені соціально-гігієнічні питання.

У 1923 р. Народний комісаріат охорони здоров'я і відділ медичної освіти Наркомату освіти України висунули як одну з актуальних задач створення самостійних кафедр соціальної гігієни. За планом відділу медичної освіти на 1923/24 навчальний рік на організацію й методологічну постановку роботи кафедр соціальної та професійної гігієни належало звернути особливу увагу [6].

Перша в Україні кафедра соціальної гігієни була створена в Харківському медичному інституті [7]. 27 жовтня 1923 р. правління ХМІ доручило викладання соціальної гігієни М.Г. Гуревичу, санітарної статистики – С.А. Томіліну, охорони материнства та дитинства – Є.А. Федеру. На тому ж засіданні правління М.Г. Гуревича було затверджено завідувачем кафедри соціальної гігієни [8]. Те, що саме М.Г. Гуревич став організатором першої в Україні кафедри соціальної гігієни, не було випадковим. Як народний комісар охорони здоров'я УРСР він у своїх друкованих і усних виступах підкреслював значення профілактичної медицини і соціальної гігієни у вирішенні задач, що стояли перед системою охорони здоров'я. З початку 1924/25 навчального року до штату кафедри були зараховані Ф.Й. Гроссер та З.А. Гуревич. М.Г. Гуревич очолював кафедру соціальної гігієни ХМІ до весни 1925 р. Після цього керівництво кафедрою перейшло до професора С.А. Томіліна, який був затверджений на цій посаді Укрголовпрофосом 12 червня 1925 р. [9].

У 1923 р. кафедра соціальної гігієни була організована також в Одеському медичному інституті. Але викладання соціально-гігієнічних питань там почалося раніше, ще на кафедрі загальної гігієни. У фонді Наркомату освіти УРСР зберігаються програми загальної, професійної та соціальної гігієни, які

були представлені до факультетської комісії ОМІ у червні 1923 р. завідувачем кафедри гігієни професором М.М. Костяміним. Програма з соціальної гігієни [10] містила уявлення про соціальну гігієну, її історію, предмет, задачі та методи; основи санітарної статистики; соціальні чинники, що впливають на здоров'я професійних і соціальних груп населення; проблеми колективного життя – праця і спосіб життя, харчування, житло, одяг і відпочинок; соціальні хвороби – туберкульоз, венеричні хвороби, алкоголізм, промислові отруєння та ін.; загальні заходи соціальної гігієни щодо зміцнення здоров'я, охорони праці, страхування материнства тощо. Більшість питань, що були включені до програми, входять і до сучасного курсу соціальної гігієни та організації охорони здоров'я.

Самостійну кафедру соціальної гігієни в Одесі очолив Л.В. Громашевський, який водночас завідував і кафедрою епідеміології. Він «...розробив програму викладання з обох предметів, підготував необхідні кадри помічників і сформував навчально-допоміжні заклади» [11]. Л.В. Громашевський на засіданні факультетської комісії зробив заяву про початок читання лекцій з соціальної гігієни з 31 жовтня 1923 р. [12]. З лютого 1924 р. штат кафедри поповнився виконуючим обов'язки старшого асистента Дайлісом [13], його обрання за конкурсом відбулося у липні 1924 р. [14]. Л.В. Громашевський також завідував організованою у 1922 р. науково-дослідною кафедрою епідеміології та бактеріології при Одеському медичному інституті [15]. Він був одним із ініціаторів об'єднання кафедри з кафедрою профілактичної медицини [16]. Об'єднану кафедру очолив Л.В. Громашевський, він же керував секцією епідеміології та соціальної гігієни, що входила до її складу [17].

Підкреслювався тісний зв'язок епідеміології, якій віддавалось головне місце в діяльності кафедри, з соціальною медициною та гігієною. У програмі кафедри виголошувалось: «Непосредственно соприкасающейся с эпидемиологией областью профилактической медицины, изучающей общие, предрасполагающие к массовой заболеваемости условия социальной жизни современного человеческого общества и изыскивающей приемы к устранению этих вредных влияний, является социальная медицина. Социальная

гигиєна жилищ и питания масс населения в связи с голодом и современным состоянием жилищного вопроса, борьба с социальными болезнями, ... социальная охрана детского возраста – таковы те основы, наряду с целым рядом других ..., которые ... определяют круг научно-исследовательской работы в области социальной медицины» [18].

Цю програму Л.В. Громашевський поклав в основу діяльності як науково-дослідної кафедри профілактичної медицини, так і навчальної кафедри соціальної гігієни. Він очолював збирання матеріалів, що стосувались епідемій холери в Одесі у 1918–1922 рр. [19]. Опубліковані ним пізніше роботи з цього питання були зразком комплексного епідеміологічного та соціально-гігієнічного дослідження. Під керівництвом Л.В. Громашевського проводилось вивчення травматизму на промислових підприємствах, загальної захворюваності застрахованих Одеси, житла та ін. Соціально-гігієнічним питанням була приділена серйозна увага у навчальному плані Одеського медичного інституту на 1924/25 навчальний рік.

У Київському медичному інституті тимчасове виконання обов'язків завідувача кафедри соціальної гігієни 7 грудня 1923 р. було доручено старшому асистенту С.С. Кагану (протокол засідання бюро інституту) [20]; затвердження цього рішення виборчою комісією відбулося 18 січня 1924 р. [21]. У звіті про діяльність кафедри [22] за перший рік її роботи С.С. Каган назвав січневу дату датою юридичного заснування кафедри, але фактичний початок її діяльності він відсунув на лютий того ж року. Виконання обов'язків старшого асистента кафедри доручалося О.В. Гліко, позаштатного асистента – Г.Ф. Влайкову. Крім того, на кафедрі працювали молодші асистенти Г.Б. Гецов [22] і С.І. Радченко [22, 23]. У весняному семестрі 1923/24 навчального року С.С. Каган читав лекційний курс соціальної гігієни, практичні заняття з санітарної статистики проводив Г.Ф. Влайков (автор підручника з санітарної статистики, що вийшов у світ у 1913 р.), семінари з соціальних хвороб вів О.В. Гліко, семінари з охорони материнства й дитинства – Г.Б. Гецов.

У травні 1924 р. до гігієнічної предметної комісії Київського медичного інституту С.С. Каган подав план і програму викладання

соціальної гігієни. Лекційний курс, за його думкою, повинен був складатися з чотирьох вступних, 21 «спорадичної» та трьох підсумкових лекцій. Вступні лекції розкривали сутність соціальної гігієни та її зв'язки з іншими, у першу чергу суспільними, науками [24]. Після вступних лекцій та самостійного ознайомлення з підручником «Краткий курс социальной гигиены Б. Хайеса с дополнениями С.И. Каплуна (Москва, 1923) студентські групи, по 20 осіб кожна, повинні були здати попередній колоквиум. Передбачалося, що студенти також візьмуть участь у 12 двогодинних лабораторних заняттях з санітарної статистики, у підготовці рефератів на запропоновані кафедрою теми з наступним їх обговоренням на семінарських заняттях, а також в екскурсіях у лікувально-профілактичні установи [25]. Плану і програмі С.С. Кагана властиві риси деякої нерозміркованості. Це відноситься до попередніх колоквиумів, деяких семінарських занять і «спорадичних» лекцій. Серед лекційних тем зустрічається, наприклад, така: «Злочинність з соціально-гігієнічної точки зору».

У Катеринославському (пізніше Дніпропетровському) медичному інституті у 1924/25 та 1925/26 навчальних роках соціальну гігієну читав М.В. Донич, який одночасно був викладачем професійної гігієни [26, 27]. У 1925/26 навчальному році на кафедрі соціальної гігієни почав працювати асистент Б.М. Лядський [28].

Організація кафедр була позитивно оцінена медичною громадськістю. І Всеукраїнський з'їзд спілки «Медсантруд» (23–27 грудня 1924 р.) в ухвалі по доповіді про медичну освіту в Україні відзначив, що кафедри соціальної та професійної гігієни становлять собою опору в переведенні медичної освіти на шлях профілактики; з'їзд вважав необхідним, зміцнюючи ці кафедри, одночасно змінити у відповідності до соціальних задач охорони здоров'я характер клінічного викладання – впровадити поліклінічний та диспансерний методи [29].

Нарада завідуючих губерньськими та окружними здоров'їдділами при Наркоматі охорони здоров'я УРСР (11–13 січня 1925 р.) [30], розглядаючи стан медичної освіти, крім названих положень, підкреслила необхідність «... виділення достатньої кількості працівни-

ків для підготовки викладачів і наукових діячів з соціальної та професійної гігієни» [31].

Створення у 1923–1924 рр. кафедр соціальної гігієни в Україні стало важливим кроком вперед у подальшому розвитку соціальної гігієни як науки та предмета викладання.

У своєму історичному розвитку кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я кілька разів змінювали свою назву під впливом різноманітних історичних подій, з кожним разом наближаючись до більш повного відображення у ній їх сутності.

У травні 1941 р. кафедри соціальної гігієни змінили назву на кафедри організації охорони здоров'я, що і визначило відповідне коло їх завдань. У 1966 р. соціальна гігієна була відновлена як наука і предмет викладання, а кафедри перейменовані в кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я.

У 1990 р. на II Всеукраїнському з'їзді соціал-гігієністів і організаторів охорони здоров'я було прийнято рішення про зміну назви кафедр з метою наближення її до міжнародної термінології. Термін соціальна гігієна був замінений на термін соціальна медицина.

Своєрідність викладання соціальної гігієни в Україні полягала в тому, що соціально-гігієнічні питання, крім основного курсу в ВНЗ, розглядалися в курсах соціальної боротьби з туберкульозом і венеричними хворобами, які викладалися при відповідних клініках, входили в програми літнього практикуму, стажування після закінчення ВНЗ і в тематику дипломних робіт.

Таким чином, на кінець 1925 р. була створена широка мережа наукових, навчальних і практичних соціально-медичних установ, яка стала передумовою інтенсивного розвитку соціальної медицини в Україні в наступні роки.

Важливе значення для становлення соціальної медицини та організації охорони здоров'я як науки мали перші українські спеціальні підручники: «Робоча медична статистика» (Е.М. Каган, 1923), «Смертність у Росії й на Україні» (М.В. Птуха, 1928), «Загальна теорія санітарної статистики» (А.М. Мерков, 1935), «Практикум з санітарної статистики»

(Л.А. Абрамович, М.І. Камінський, П.Т. Петров, 1940), «Загальна теорія й методика санітарно-статистичного дослідження» (А.М. Мерков, 1960, 1963), «Демографічна статистика» (А.М. Мерков, 1959, 1965), «Обробка клінічних та лабораторних даних (користування статистикою у роботі лікаря)» (Л.С. Камінський, 1959, 1964) та ін.

Розглядаючи історію кафедр, не можна не відмітити той величезний внесок у розвиток соціальної медицини та організації охорони здоров'я, який зробили такі вчені нашої країни, як А.В. Корчак-Чепурківський, С.М. Ігумнов, М.Г. Гуревич, С.А. Томілін, А.М. Мерков, Е.М. Каган, С.С. Каган, І.І. Овсієнко, К.Ф. Дупленко, О.Я. Белицька, Л.Г. Лекарев, П.Т. Петров, С.М. Екель, Л.С. Камінський та багато інших. У вищій медичній школі протягом багатьох років велося викладання соціальної медицини та організації охорони здоров'я. Сьогодні здійснюється велика робота у сфері реформування вищої освіти, удосконалюються навчальні програми, технології викладання, впроваджується нова термінологія дисципліни, зокрема громадське здоров'я та охорона здоров'я. Роботу в цьому напрямі проводять відомі спеціалісти в галузі соціальної медицини й організації охорони здоров'я, особливо у формуванні її як дисципліни викладання у вищій медичній школі. Серед них академіки НАНУ В.Ф. Москаленко і Ю.В. Вороненко, професори Г.О. Слабкий, Б.П. Криштопа, А.Р. Уваренко, О.Г. Процек, Н.Г. Гойда, О.П. Гульчій, В.Н. Лехан, В.І. Агарков, В.В. Рудень, Н.О. Галичева, В.А. Огнев, А.Ф. Короп та багато інших.

Таким чином, історичний розвиток соціальної медицини й організації охорони здоров'я переконливо свідчить про те, що в Україні цю галузь слід удосконалювати та розвивати з урахуванням сучасних досягнень в науці. Безперечно, соціальна медицина й організація охорони здоров'я займає гідне місце в медичній науці, а також в програмах університетської освіти з урахуванням перспектив входження України до єдиного Європейського наукового та освітнього простору.

Список літератури

1. Всеукраїнський съезд бактериологов и эпидемиологов. Известия НКЗ УССР, 1920. – С. 5–6.

2. Каган Э. М. О преподавании социальной гигиены и гигиены труда / Э. М. Каган // Врач. дело. – 1921; 22–24: 319, 320, 322.
3. Центральний державний архів вищих органів влади та управління України (далі ЦДАВО України), ф. 166, оп. 2, спр. 430, арк. 21.
4. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 3, спр. 530, арк. 33.
5. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 2, спр. 430, арк. 42.
6. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 3, спр. 717, арк. 7.
7. Наркомздорів'я відзначив десятиріччя першої на Україні кафедри соціальної гігієни // Проф. медицина. – 1934. – № 5. – С. 64.
8. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 3, спр. 734, арк. 163.
9. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 5, спр. 296, арк. 151.
10. ЦДАВО України, ф. 166, он. 3, спр. 530, арк. 47, 132–133.
11. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 3, спр. 439, арк. 32.
12. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 4, спр. 536, арк. 29.
13. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 4, спр. 536, арк. 23.
14. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 4, спр. 536, арк. 292.
15. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 3, спр. 439, арк. 20.
16. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 3, спр. 439, арк. 22.
17. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 3, спр. 440, арк. 6.
18. ЦДАВО України, ф. 166, он. 3, спр. 440, арк. 5.
19. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 4, спр. 535, арк. 77.
20. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 4, спр. 536, арк. 26.
21. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 5, спр. 587, арк. 6.
22. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 4, спр. 535, арк. 297.
23. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 4, спр. 535, арк. 217.
24. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 4, спр. 535, арк. 215–217.
25. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 5, спр. 440, арк. 46.
26. ЦДАВО України, ф. 166, он. 5, спр. 296, арк. 103.
27. ЦДАВО України, ф. 166, оп. 5, спр. 296, арк. 105.
28. ЦДАВО України, ф. 342, оп. 2, спр. 1565, арк. 44.
29. ЦДАВО України, ф. 342, он. 2, спр. 1565, арк. 45.
30. Петрова З. П. К истории возникновения кафедр социальной гигиены на Украине / З. П. Петрова // Сов. здравоохранение. – 1974. – № 4. – С. 53–56.

Р.В. Богатирьова

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАНОВЛЕНИЯ КАФЕДР СОЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (СОЦИАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ) В УКРАИНЕ (К 90-ЛЕТИЮ НАЧАЛА ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ И СОЗДАНИЯ КАФЕДР В УКРАИНЕ)

Выделение социальной гигиены в самостоятельную науку состоялось в конце XIX – в начале XX ст., когда для этого были созданы соответствующие исторические условия. Мысль о необходимости основания кафедр социальной гигиены в украинских вузах появилась в начале 1920-х годов. Первая в Украине кафедра социальной гигиены была создана в Харьковском медицинском институте в 1923 г. В том же году кафедра социальной гигиены была организована в Одесском медицинском институте, потом в Киевском, в Екатеринославском (Днепропетровском). Организация кафедр была положительно оценена медицинской общественностью. Одновременно был изменен характер клинического преподавания – внедрены поликлинический и диспансерный методы. Это был важный шаг вперед в дальнейшем развитии социальной гигиены как науки и предмета преподавания. Созданная широкая сеть научных, учебных и практических социально-медицинских учреждений стала предпосылкой интенсивного развития социальной медицины в Украине в следующие годы. Историческое развитие социальной медицины и организации здравоохранения в Украине свидетельствует, что эту отрасль следует совершенствовать и развивать с учётом современных достижений в науке.

Ключевые слова: *кафедры социальной медицины, преподавание социальной гигиены.*

R.V. Bogatyreva

HISTORICAL ASPECTS OF BECOMING OF DEPARTMENTS OF SOCIAL MEDICINE AND ORGANIZATION OF HEALTH PROTECTION (SOCIAL HYGIENE) ARE IN UKRAINE (TO 90 AGE BEGINNING OF TEACHING OF DISCIPLINE AND CREATION OF DEPARTMENTS IN UKRAINE)

The selection of social hygiene in independent science took place in the end XIX – at the beginning XX of century, when corresponding historical terms were created for this purpose. An idea about the necessity of founding of departments of social hygiene for Ukrainian institutions of higher learning appeared at the beginning of 1920th. The first in Ukraine department of social hygiene was created in the Kharkiv medical institute in 1923. In the same year the department of social hygiene was organized in the Odesa medical institute, then in Kyiv, in Katerinoslavsk (Dnepropetrovsk). Character of the clinical teaching was changed at the same time – policlinic and clinical methods are inculcated. This was an important forward step in further development of social hygiene as science and article of teaching. The created wide network of scientific, educational and practical socia-medical establishments became precondition of intensive development of social medicine in Ukraine in next years. Historical development of social medicine and organizations of health protection testify in Ukraine, that this industry it follows to perfect and develop taking into account modern achievements in science.

Key words: *departments of social medicine, teaching of social hygiene.*

Поступила 12.07.12

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.331.1-056.52-074:577.175.722:577.125

О.М. Піонова, О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

ДОДАТКОВІ МАРКЕРИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ

У хворих на артеріальну гіпертензію з наявністю ожиріння вивчали стан ліпідотранспортної системи і особливості метаболізму ліпідів у залежності від наявності інсулінорезистентності. Зроблено висновок, що у цих хворих наявність синдрому інсулінорезистентності, надлишкової маси тіла і ожиріння, особливо абдомінального типу, зв'язана з порушеннями метаболізму ліпідів і ліпідотранспортної системи.

Ключові слова: *інсулін, інсулінорезистентність, ліпопротеїни, апопротеїни АІ та В, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння.*

Серцево-судинні захворювання продовжують посідати значне місце в структурі смертності населення України (65,2 %). У переважній більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклероз і атеротромбоз кровоносних судин, що зумовлює в 67,5 % розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС), а в 21,8 % – цереброваскулярних захворювань. До факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань поряд з модифікованими факторами відносяться артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ожиріння, які досить часто є наслідком цих факторів [1]. Провідним фактором патогенезу АГ, ожиріння, ЦД 2-го типу, гіперліпідемії, атеросклерозу і полікістозу яєчників залишається інсулінорезистентність (ІР) [2]. Результати багатьох досліджень свідчать, що ожиріння пов'язане з високим ризиком кардіоваскулярної патології [3] внаслідок формування і прогресування синдрому ІР [4]. Відомо, що рівень апопротеїну В (АпоВ) асоціюється з абдомінальним ожирінням (АО) і підвищується зі збільшенням вісцерального жиру [5].

Апопротеїни – обов'язковий компонент ліпопротеїнів. Рівень АпоВ є показником

кількості частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), і обумовлено це тим, що частинка ЛПНЩ, незалежно від її розміру, має у своєму складі одну молекулу АпоВ [6, 7].

Результати клінічних досліджень у хворих з ІХС із застосуванням статинів свідчать, що рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), АпоВ і кількість часток ЛПНЩ є більш інформативними індикаторами ризику розвитку атеросклерозу і точнішими предикторами його ісходу, ніж концентрація ХС ЛПНЩ [8, 9]. Ця точка зору домінувала і в нещодавно узгоджених рекомендаціях Американської діабетичної асоціації і Американського кардіологічного коледжу [10]. Висловлено навіть ствердження, що епоха ХС ЛПНЩ як провідної мішені лікування осіб із ІХС вже закінчилася [11]. Це пов'язане з тим, що апопротеїни залучаються в патологічний процес на початкових стадіях атерогенезу і опосередковують маніфестацію дисфункції ендотелію, прозапальну активацію, формування та прогресування атероми [12].

Апопротеїн АІ (АпоАІ) розглядається як кондуктор антиатерогенного потенціалу плазми крові, дефіцит якого можна викорис-

© О.М. Піонова, О.М. Ковальова, 2012

товувати для додаткового скринінгу пацієнтів групи високого кардіоваскулярного ризику [12]. Ряд даних свідчить про те, що кардіопротекторний ефект ЛПВЩ визначається головним чином білком АпоАІ. Через нього здійснюється фармакологічна активація печінкових рецепторів X (LRX), що підсилює експресію АТФ-пов'язуючих касетних транспортерів (ABCA1 і ABCG1) і сприяє відтоку ХС від макрофагів. Поряд з цим доведено, що АпоАІ володіє протизапальними й антиоксидантними властивостями [13].

Рівень АпоВ і АпоАІ є корисним індикатором ефекту гіполіпідемічної терапії [6, 14] у хворих з ІХС. Результати досліджень свідчать, що статини знижують рівень АпоВ на 15–50 %, а підвищують на 5–15 % рівень АпоАІ, при цьому найбільший ефект спостерігався при використанні розувастатину [14]. Виявлені деякі особливості впливу на рівень апопротеїнів різних класів гіполіпідемічних препаратів, а саме фібрати менше знижують концентрацію АпоВ, ніж статини, а підвищення концентрації АпоАІ спостерігається при лікуванні як фібратами, так і статинами, проте більш вагоме при статинотерапії [14].

Для прогнозу й оцінки ефективності лікування рекомендують визначати вміст АпоВ і відношення АпоВ / АпоАІ додатково до визначення рівня ХС ЛПНЩ і ХС ЛПНВЩ, відношення загального ХС до ХС ЛПВЩ [15].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню впливу АпоВ і АпоАІ на розвиток атеросклерозу та його наслідків, питання щодо впливу цих показників на прогноз і розвиток ускладнень у хворих на АГ сьогодні остаточно не з'ясовані. Роботи, що стосуються вивчення порушень обміну ліпопротеїнів у хворих на АГ, нечисленні, а отримані в них дані суперечливі, у деяких випадках навіть протилежні. Тому визначення ролі аполіпопротеїнів у генезі розвитку і прогресування АГ та її ускладнень є досить актуальним.

Метою дослідження було вивчити особливості ліпідотранспортної системи і метаболізму ліпідів для прогнозування клінічного перебігу АГ у хворих на АГ з ожирінням в залежності від наявності синдрому ІР.

Матеріал і методи. Проведено дослідження 102 хворих на АГ з ожирінням віком від 25 до 79 років, середній вік (54,9±9,94) ро-

ків, із них 58 (56,86 %) жінок і 44 (43,13 %) чоловіки, які проходили лікування в міському центрі з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії Харкова. Верифікацію діагнозу і визначення ступеня АГ проводили згідно з критеріями, що рекомендовані Українською асоціацією кардіологів (2008) і Європейським товариством артеріальної гіпертензії (ESH)/Європейським товариством кардіології (ESC), 2009 [16, 17]. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 30 років і в середньому складала (7,28±6,63) років.

До дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ; із наявністю в анамнезі таких ускладнень, як інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу; із психічними розладами; з онкологічними та інфекційними захворюваннями.

Тип розподілу жирової тканини визначали шляхом вимірювання обхвату талії (ОТ). ОТ вимірювали в положенні стоячи на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітки та гребенем клубової кістки по середньо-аксиллярній лінії. АО згідно з критеріями IDF (2005) встановлювали при обхваті талії (ОТ) у чоловіків ≥ 94 см, у жінок ≥ 80 см [18].

Для оцінки вуглеводного обміну визначали рівні інсуліну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) згідно з критеріями IDF (2005) [19]. Концентрацію глюкози натщесерце в плазмі венозної крові визначали глюкозооксидантним методом [18]. Інсулін у сироватці крові натще визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору Insulin Elisa (Німеччина) на апараті Fax Sturt (США). Порушення толерантності до глюкози та ЦД 2-го типу виключали за допомогою перорального глюкозотолерантного тесту. Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю визначали HbA1c згідно з реакцією з тіобарбітуровою кислотою. З метою визначення ІР розраховували НОМА-ІР згідно з роботою [20]. ІР вважали доведеною при НОМА-ІР $>2,77$ ум. од.

Концентрацію загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПВЩ натщесерце в плазмі венозної крові визначали ферментативним методом з використанням набору фірми «Ольвекс Діагностикум» (Росія). Обмін ліпідів оцінювали згідно з рекомендаціями [17]. Вміст ХС ЛПНЩ розрахо-

ували за формулою W.T. Friedewald [21]; холестеринний коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою А.М. Климова [22]. Концентрацію АпоВ та АпоАІ визначали імунотурбідиметричним методом з використанням наборів фірми DIALAB (Австрія). Розраховували індекс Авогаро [23]. Отримані дані обробили методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. З метою визначення впливу ІР на особливості метаболізму ліпідів і показники ліпідотранспортної системи у хворих на АГ з супутнім ожирінням всіх обстежених розподілили на чотири групи: 1-шу склали 10 (9,8 %) хворих на АГ без АО і ІР (НОМА <2,77), середнє значення індексу НОМА становило (1,86±0,45) ум. од.; 2-гу – 10 (9,8 %) хворих на АГ без АО з ІР (НОМА >2,77), індекс НОМА складав (6,15±0,45) ум. од.; 3-тю – 33 (32,35 %) хворих на АГ з АО без ІР (НОМА <2,77), середнє зна-

чення індексу НОМА дорівнювало (1,86±0,54) ум. од.; 4-ту – 49 (48,03 %) хворих на АГ з АО і ІР (НОМА >2,77), індекс НОМА складав (6,22±3,42) ум. од. (таблиця).

В групі хворих на АГ з АО виявлено 49 (59,75 %) хворих з наявністю ІР, що на 9,75 % більше, ніж в групі хворих на АГ без АО ($p < 0,05$). Виявлено пряму залежність між рівнем інсуліну і рівнями ЗХС ($R = 0,59$), ХС ЛПНЩ ($R = 0,53$), $p < 0,05$. Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що АО сприяє розвитку та прогресуванню ІР у хворих на АГ. Відомо, що інсулін відіграє важливу роль в активації ліпогенезу в жирових клітинах, що можна зв'язати з його здатністю гальмувати ліполіз і регулювати процеси диференціації адипоцитів [2].

При аналізі антропометричних показників виявлено, що середнє значення ОТ було мінімальним у хворих 1-ї групи, тобто зна-

Клініко-лабораторна характеристика хворих на АГ з супутнім ожирінням в залежності від інсулінорезистентності (M±σ)

Показник	Групи			
	1-ша (n=10)	2-га (n=10)	3-тя (n=33)	4-та (n=49)
ОТ, см	74,60±7,61	85,50±8,35 ¹	99,93±11,63 ^{2,4}	105,20±12,75 ^{3,5}
ІМТ, кг/м ²	24,26±3,90	24,57±4,48	31,16±6,92 ^{2,4}	31,78±5,12 ^{3,5}
САД, мм рт. ст.	166,50±22,85	171,00±28,84	171,81±26,42	168,61±25,05
ДАД, мм рт. ст.	97,00±9,48	103,00±14,18	98,93±9,82	101,02±13,69
ПАД, мм рт. ст.	69,5±16,4	68,00±22,50	72,87±19,72	67,59±17,96
ЧСС, уд/хв	78,80±10,75	77,40±10,95	79,66±9,51	78,57±8,68
Тривалість АГ, років	8,60±5,79	9,00±9,39	6,00±5,43	7,53±6,92
НОМА, ум. од.	1,86±0,45	6,15±1,83 ¹	1,86±0,54 ⁴	6,22±3,42 ^{3,5,6}
Рівень інсуліну, мкОд/мл	9,22±2,23	23,56±4,60 ¹	9,04±2,68 ⁴	23,13±8,41 ^{3,6}
Рівень глюкози, ммоль/л	4,60±0,51	5,79±0,90 ¹	4,65±0,51 ⁴	5,77±1,14 ^{3,6}
Рівень ЗХС, ммоль/л	5,18±0,56	5,80±0,55 ¹	5,84±0,35	5,65±0,54 ³
Рівень ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,22±0,35	1,24±0,50	1,20±0,41	1,20±0,41
Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,06±0,72	3,73±0,62 ¹	3,61±1,12	3,37±0,68 ⁵
Рівень ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,08±0,20	1,02±0,21 ¹	1,13±0,22	1,09±0,24
Рівень ТГ, ммоль/л	2,33±0,55	2,25±0,47	2,51±0,50	2,42±0,52
АпоАІ, мг/дл	136,67±24,23	119,10±31,53	102,99±19,90 ²	98,93±12,68 ^{3,5}
АпоВ, мг/дл	112,04±21,62	123,37±32,75	138,40±28,20 ²	138,95±23,31 ³
АпоВ/АпоАІ, ум. од.	0,87±0,34	1,13±0,49	1,40±0,43 ²	1,43±0,31 ³

Примітка. $p < 0,05$; вірогідність між 1-ою і 2-ою групами; між 1-ою і 3-ьою; між 1-ою і 4-ою; між 2-ою і 3-ьою; між 2-ою і 4-ою; між 3-ьою і 4-ою.

ходилося у межах норми; зростало у хворих 2-ї та 3-ї груп і було максимальним у хворих 4-ї групи.

Аналіз показників периферійної гемодинаміки виявив, що середні значення систолічного (САД), діастолічного (ДАТ) і пульсового (ПАТ) артеріального тиску та частоти серцевих скорочень (ЧСС) у хворих усіх груп вірогідно не різнилися (таблиця). Середні показники тривалості АГ також вірогідно не різнилися.

Щодо показників ліпідного обміну, рівень ЗХС був мінімальним у хворих 1-ї групи, зростав у хворих 4-ї і досягав максимальних значень у хворих 2-ї та 3-ї груп ($p < 0,05$).

Поряд з цим встановлено, що середні значення ХС ЛПНЩ мінімальними були у хворих 1-ї групи, зростали у хворих 4-ї та 2-ї груп та досягали максимальних значень у хворих 3-ї групи ($p < 0,05$).

Виявлено тенденцію до підвищення рівня ТГ у хворих на АГ з АО незалежно від наявності ІР: рівень ТГ мав найбільші значення у хворих 3-ї та 4-ї груп при менших у хворих 1-ї та 2-ї груп.

Рівень АпоВ у хворих 3-ї та 4-ї груп достовірно ($p < 0,05$) перевищував аналогічний показник у хворих 1-ї та не достовірно ($p > 0,05$) у хворих 2-ї групи. У хворих 3-ї групи рівень АпоВ суттєво не відрізнявся від аналогічного показника у хворих 4-ї групи ($p > 0,05$). Рівень АпоВ є показником кількості ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ [6, 7]. Одночасно показник АпоАІ мав зворотну тенденцію: достовірно ($p < 0,05$) знижувався у хворих 4-ї та 3-ї груп порівняно з хворими 1-ї групи і не достовірно ($p > 0,05$) з хворими 2-ї групи. Дефіцит АпоАІ може бути додатковим критерієм кардіоваскулярного ризику [12].

При зіставленні середніх показників індексу Авогаро у гіпертензивних хворих в залежності від наявності АО та ІР з'ясовано, що найбільше значення даний показник мав

у хворих 4-ї групи, знижувався у хворих 3-ї та 2-ї груп і мав мінімальне значення у хворих 1-ї групи. Підвищення індексу Авогаро пов'язане з синдромом ІР, що співпадає з даними [24].

При кореляційному аналізі виявлено, що рівень глікемії позитивно корелював в 1-й групі з рівнем АпоВ ($R=0,73$) й індексом Авогаро ($R=0,71$), $p < 0,05$, і в 4-й групі з рівнем ХС ЛПДНЩ ($R=0,51$), ТГ ($R=0,51$), АпоВ ($R=0,32$) та негативно з рівнем ХС ЛПВЩ ($R=-0,54$), $p < 0,05$.

Слід зауважити, що визначення рівнів апопротеїнів відповідає вимогам міжнародних стандартів, а похибка при виконанні аналізу складає 5 % [25]. Крім того, аналіз дешевий, може бути зроблений не натщесерце, легко автоматизований.

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з абдомінальним ожирінням виявлено достовірне підвищення проатерогенного апопротеїну В і індексу Авогаро та зниження антиатерогенного апопротеїну А.

2. За умови наявності інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з абдомінальним ожирінням зафіксовано найбільше зниження рівня антиатерогенного АІ при відсутності вірогідних змін рівнів холестерину високої щільності.

3. У хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з абдомінальним ожирінням за умови наявності інсулінорезистентності валідним маркером дисліпідемії є плазмовий рівень проатерогенного АпоВ, антиатерогенного АІ та співвідношення АпоВ / АпоАІ.

Перспективою подальших досліджень є дослідження ймовірного впливу апопротеїнемії на формування ремоделювання судин, а також використання визначення рівнів апопротеїнів в якості критеріїв оцінки ефективності гіполіпідемічних заходів у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням.

Список літератури

1. Митченко О. І. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування : методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 року / О. І. Митченко, М. І. Лутай // *Новости медицины и фармации в Украине*. – 2011. – № 19 (391). – С. 3–8.
2. Kahn B. B. Obesity and insulin resistance / B. B. Kahn, J. S. Flier // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106 (4). – P. 473–481.
3. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України / І. М. Горбась // *Здоров'я України*. – 2008. – № 6 (187). – С. 30–31.

4. Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors / F. Thomas, K. Bean, B. Pannier [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 654–663.
5. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk / A. Onat, G. S. Avci, M. M. Barlan [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28 (8). – P. 1018–1025.
6. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment / A. D. Sniderman, C. D. Furberg, A. Keech [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 777–780.
7. *Sniderman A. D.* Hypertriglyceridemic hyperapoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes / A. D. Sniderman, T. Scantlebury, K. Cianflone // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 447–459.
8. *Kastelein J. J.* Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment / J. J. Kastelein, W. A. van der Steeg, I. Holme // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 3002–3009.
9. Non-highdensity lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men / T. Pischon, C. J. Girman, F. M. Sacks [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (22). – P. 3375–3383.
10. American diabetes association; American college of cardiology foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American diabetes association and the American college of cardiology foundation / J. D. Brunzel, M. Davidson, C. D. Furberg [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 811–822.
11. *Davidson M. H.* Is LDL-C passed its prime? The emerging role of Non-HDL, LDL-P, and apoB in CHD risk assessment / M. H. Davidson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1582–1586.
12. *Vuzir B. A.* Аполипопротеины как маркеры кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // *Укр. мед. часопис*. – 2008. – № 6 (68), XI–XII. – С. 53–61.
13. *Barter P. J.* The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk / P. J. Barter, K. A. Rye // *J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 259, № 5. – P. 447–454.
14. *Walldius G.* Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy / G. Walldius, I. Jungner // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 255. – P. 188–205.
15. Beyond low-density lipoprotein cholesterol-defining the role of low-density lipoprotein heterogeneity in coronary artery disease / J. O. Mudd, B. A. Borlaug, P. V. Johnston [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1735–1741.
16. 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. – К. : ППВМБ, 2008. – 80 с.
17. Reappraisal of European guidelines on hypertension: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti – Rosei [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
18. *Комаров Ф. И.* Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин. – Элиста: АПП «Джангар», 2001. – 216 с.
19. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online] 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf
20. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betacell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – № 28 (7). – P. 412–419.
21. *Gotto A. M.* Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders / A. M. Gotto. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. – 238 p.
22. *Климов А. Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : ПитерКом, 1999. – 512 с. – (Серия «Практическая медицина»).

23. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity / P. Avogaro, G. Crepaldi, G. Enzi, A. Tiengo // *Acta Diabetol. Lat.* – 1967. – Vol. 4. – P. 572–590.
24. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects / J. Sierra-Johnson, A. Romero-Corral, V. K. Somers [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2637–2643.
25. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study / G. Walldius, I. Jungner, I. Holme [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 2026–2033.

Е.Н. Пионова, О.Н. Ковалёва

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАРКЁРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

У больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением изучали состояние липидо-транспортной системы и особенности метаболизма липидов в зависимости от наличия инсулинорезистентности. Сделан вывод, что у названных больных наличие синдрома инсулинорезистентности, избыточной массы тела и ожирения, особенно абдоминального типа, связано с нарушениями метаболизма липидов и липидотранспортной системы.

Ключевые слова: *инсулинорезистентность, липопротеины, апопротеины AI и B, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение.*

О.М. Pionova, O.M. Kovalyova

ADDITIONAL MARKERS CARDIOVASCULAR RISK IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY

The aim of our study was to investigate lipids metabolism and lipid-transport system in hypertensive patients with obesity, depending on the availability of insulin resistance. Our results suggest that in hypertensive patients presence of insulin resistance syndrome, overweight and obesity, especially of abdominal type of body fat distribution, is associated with lipids and lipid-transport system abnormalities.

Key words: *insulin resistance, lipoproteins, apoproteins AI and B, hypertension, abdominal obesity.*

Поступила 15.03.12

УДК 616.124.3:616.24+616.12-008.331.1

Л.В. Распутіна

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРАВИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ ПРИ ПОЄДНАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Представлені результати морфофункціональних змін правих відділів серця у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і артеріальної гіпертензії. У хворих з поєднаною патологією виявлено зміни геометрії правого шлуночка, що зумовлено збільшенням серцево-судинних ускладнень. Порушення діастолічної дисфункції правого шлуночка відбувається по ригідному типу (зумовлений порушенням розслаблення, тобто гіпертрофічний) для всіх стадій захворювання. Поєднання хронічного обструктивного захворювання легень і артеріальної гіпертензії сприяє погіршенню діастолічної функції правого шлуночка та гіпертрофії, а також переобтяженню правого шлуночка.

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, ехокардіографія, правий шлуночок, гемодинаміка.*

Одним із найбільш частих поєднань хронічних захворювань людини є комбінація хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і артеріальної гіпертензії (АГ). Така коморбідність потребує дослідження у зв'язку з ростом захворюваності, важкістю ускладнень, а також тенденцією до підвищення смертності та стійкої втрати працездатності [1, 2]. Частота виявлення АГ у осіб з ХОЗЛ коливається від 6,8 до 76,3 % (у середньому 34,3 %) [3–5]. Наявність супутньої АГ підвищує ризик серцево-судинних ускладнень і негативно впливає на перебіг ХОЗЛ. Найбільш суттєві зміни, зумовлені поєднанням двох захворювань, стосуються міокарда [6]. Відомо, що в умовах хронічної обструкції закономірно формуються мікроциркуляції, які призводять до легеневої гіпертензії внаслідок порушення альвеолярної вентиляції, гіпоксії, гіпоксемії, порушення тонуусу артеріол [7]. Всі ці зміни призводять до формування гіпертрофії та дилатації правих відділів серця. Саме вони зумовлюють високу частоту ускладнень, прогресування серцевої недос-

татності. У той же час виникають певні суттєві відмінності при поєднаному перебігу ХОЗЛ і АГ, які на даний момент залишаються недостатньо вивченими. Вивчення особливостей структурно-геометричного ремоделювання у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ дозволить розробити диференційовані підходи до лікування цих хворих.

Метою роботи було вивчити особливості структурно-геометричного ремоделювання правих відділів серця у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та АГ залежно від стажу захворювання на ХОЗЛ, АГ та стадії захворювання.

Матеріал і методи. Нами обстежено 256 хворих, середній вік (60,5±0,6) років (54–69), що мали поєднання ХОЗЛ і гіпертонічної хвороби (ГХ). Серед обстежених було 158 чоловіків (61,7 %) і 98 жінок (38,3 %), співвідношення 1,6:1. Всіх обстежених було поділено на чотири групи залежно від ступеня важкості захворювання: I група – 95 хворих, середній вік (57,4±1,1) років, що мали поєднання ХОЗЛ II стадії та ГХ II стадії; II група –

© Л.В. Распутіна, 2012

36 хворих, середній вік (61,7±1,7) років, що мали поєднання ХОЗЛ II стадії та ГХ III стадії; III група – 91 хворий, середній вік (61,2±0,9) років, що мали поєднання ХОЗЛ III стадії та ГХ II стадії; IV група – 34 хворих, середній вік (65,8±1,5) років, що мали комбінацію ХОЗЛ III стадії та ГХ III стадії. Характеристика обстежених представлена в табл. 1.

ночка (КСР ПШ), фракцію викиду правого шлуночка (ФВ ПШ), середній тиск в легеневій артерії (СрТЛІА), швидкість раннього діастолічного наповнення ПШ (Е), швидкість пізнього діастолічного наповнення ПШ (А), Е/А, DT, IVRT. Оцінено типи ремоделювання правого шлуночка (перевантаження тиском – ТПС ПШ>4 мм, КДР ПШ≤25 мм; перевантаження

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих

Показник	Клінічні групи (n=256)			
	I (ХОЗЛ II + ГХ II), n=95	II (ХОЗЛ II + ГХ III), n=36	III (ХОЗЛ III + ГХ II), n=91	IV (ХОЗЛ III + ГХ III), n=34
Середній вік, років	57,4±1,1	61,7±1,7	61,2±0,9	65,8±1,5
Me (25; 75 перц.)	59 (51; 64)	64 (55; 71)	62 (54; 68)	69 (59; 72)
Чоловіки, абс. ч. (%)	52 (54,7)	20 (55,6)	63 (69,2)	23 (67,6)
Жінки, абс. ч. (%)	43 (45,3)	16 (44,4)	28 (30,8)	11 (32,4)
Чоловіки/жінки	1,2 : 1	1,3 : 1	2,3 : 1	2,1 : 1
ІМТ, кг/см ²	31,8	31,7	30,1	31,9
Me (25; 75 перц.)	(27,6; 34,6)	(29,1; 35,5)	(26,6; 34,2)	(27,9; 36,0)
Стаж ХОЗЛ, років	7	10	9	12
Me (25; 75 перц.)	(5; 12)	(7; 13)	(5; 12)	(9; 18)
Стаж АГ, років	8	8	8	10
Me (25; 75 перц.)	(5; 12)	(5; 12)	(6; 10)	(6; 17)
ІХС, абс. ч. (%)	30 (31,6)	35 (97,2)	44 (48,4)	27 (79,4)
Курять, абс. ч. (%)	31 (32,6)	13 (36,1)	40 (44,0)	17 (50,0)
Індекс курця	180	204	216	168
Me (25; 75 перц.)	(120; 252)	(144; 228)	(144; 240)	(120; 228)
Професійні шкідливості, абс. ч. (%)	20 (21,1)	4 (11,1)	21 (23,1)	5 (14,7)

Не відмічалось достовірної різниці між основними чинниками серцево-судинних ускладнень, серед яких були куріння, індекс маси тіла (ІМТ), ішемічна хвороба серця (ІХС).

У всіх хворих визначали структурно-функціональний стан правих відділів серця методом ехокардіографії в М- та В-режимах на апараті Logic-5000 (Siemens). Визначали також розміри правого передсердя (ПП), індекс правого передсердя (іПП), товщину передньої стінки правого шлуночка (ТПС ПШ), кінцевий діастолічний розмір правого шлуночка (КДР ПШ), індекс кінцевого діастолічного об'єму правого шлуночка (іКДР ПШ), кінцевий систолічний розмір правого шлу-

ночкою – ТПС ПШ≤4 мм, КДР ПШ>25 мм, перевантаження тиском та об'ємом – ТПС ПШ>4 мм, КДР ПШ>25 мм), стан діастолічної функції правого шлуночка (норма, ригідний, псевдонормалізація, рестриктивний).

Цифрові дані статистично обробили з використанням методу Колмогорова–Смірнова, параметричного t-тесту Стьюдента і непараметричного U-тесту Манна–Уїтні. Достовірними вважали результати при значенні ймовірної похибки (p) не більше 0,05.

Результати. Проаналізовано всі ехокардіографічні показники правих відділів серця в залежності від стадії ХОЗЛ і стадії ГХ. Встановлено, що КДР ПШ зростає в залежності від стадії захворювання, при ХОЗЛ III стадії

він достовірно більший. іКДР ПШ в I–IV групах становить 12,4; 12,1; 14,2 та 15,2 мм/м² відповідно. Також достовірно збільшується зі стажем захворювання КСР ПШ і становить 14, 14, 17 та 18 мм відповідно. Така само тенденція спостерігається при оцінці розміру правого передсердя (табл. 2). Аналіз товщини ПС ПШ показав, що в I та III групах цей показник був нижчим, ніж у II та IV, де ХОЗЛ поєднується з ГХ III стадії.

З прогресуванням ХОЗЛ відмічається збільшення швидкості раннього діастолічного наповнення та зменшення швидкості пізнього діастолічного наповнення, що свідчить про прогресування діастолічної дисфункції ПШ. Слід відмітити, що ФВ ПШ зменшується з прогресуванням ХОЗЛ, що зумовлено, на нашу думку, формуванням хронічного легеневого серця. ФВ ПШ в I групі – 52 %, у II – 52 %, у III – 43 %, у IV групі – 44 %.

Серед хворих I групи переважали пацієнти, що мали I тип ремоделювання ПШ (перевантаження тиском); серед хворих II групи – з II типом ремоделювання (перевантаження об'ємом); серед хворих III групи – з перевантаженням об'ємом у більшому ступені, а також з III типом ремоделювання ПШ (перевантаження тиском і об'ємом). У IV групі переважали хворі з II типом ремоделювання ПШ (перевантаження об'ємом) та зросла частка хворих, які мали III тип ремоделювання ПШ (перевантаження тиском і об'ємом) – 44,1 % (рис. 1).

В I групі 26,3 % хворих не мали порушень діастолічної функції ПШ; 60 % мали ригідний тип (порушення розслаблення) діастолічної дисфункції; 9,5 % хворих – псевдонормальний та 4,2 % – рестриктивний тип (рис. 2, а, б, в та г відповідно). У II групі 25 % хворих не мали порушень діастолічної функції ПШ, 61,1 % – мали ригідний тип (порушення розслаблення) діастолічної дисфункції, 11,1 % – псевдонормальний та 2,2 % – рестриктивний тип. В III групі хворі розподілилися так: 5,5; 59,3; 16,5 та 8,7 % відповідно по типах і в IV групі – 2,9; 55,9; 23,5 та 17,6 % відповідно.

Проаналізований рівень середнього тиску в легеневій артерії в залежності від стадії ХОЗЛ і ГХ (табл. 3). В I групі відмічається 16,8 % хворих, що мали СрТЛА < 35 мм рт. ст., у II групі таких хворих було 13,9 %, у III та IV групах не було. Найчастіше в усіх групах

виявляли СрТЛА = 35–60 мм рт. ст.: в I групі – 62,1 %, у II – 63,9 %, у III – 59,3 %, у IV групі – 55,9 %. Більш високий тиск в легеневій артерії виявляли у хворих з ХОЗЛ III стадії. Відповідно в I групі хворих, що мали СрТЛА > 60 мм рт. ст., відмічається 21,1 %, в II – 22,2 %, в III – 40,7 %, в IV групі – 44,1 %.

Обговорення результатів. Вивчення морфофункціонального стану правих відділів серця у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ дозволяє оцінити основні патофізіологічні зміни, що виникають у цих групах хворих.

Загальновідомо, що у хворих з обструктивними захворюваннями органів дихання виникають суттєві зміни правих відділів серця [3, 7]. Проте існує думка, що при поєднанні хронічних захворювань, зокрема органів дихання та серцево-судинної системи, зміни правих відділів серця можуть бути іншими.

Встановлені нами зміни у хворих з поєднаною патологією перш за все свідчать про переважання типу ремоделювання правого шлуночка, зумовленого перевантаженням тиском, особливо це виражено у хворих з ХОЗЛ II стадії в поєднанні з ГХ II та ГХ III стадій, що ймовірніше зумовлено АГ. У той же час у хворих на ХОЗЛ II стадії високою є частка пацієнтів, які мали перевантаження об'ємом, що характерно для хронічного легеневого серця. Звичайно, частка цих хворих збільшується з прогресуванням захворювання, також з прогресуванням захворювання збільшується частка хворих, що мали перевантаження тиском і об'ємом.

Зміни морфофункціонального стану правого шлуночка у хворих при поєднанні ХОЗЛ та ГХ зумовлені рядом чинників, серед яких окрім гіпоксії та легеневої гіпертензії слід виділити системну гіпертензію. Підтвердженням цього, на нашу думку, є значна частка хворих, котрі мають ригідний тип діастолічної дисфункції (зумовлений порушенням розслаблення, тобто гіпертрофічний).

Висновки

Проведене дослідження дає змогу розглянути вплив поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби на процеси ремоделювання правих відділів серця. Проблеми ремоделювання правих відділів серця відіграють

Таблиця 2. Розміри правих відділів серця

Показник	Клінічні групи (n=256)		
	I (ХОЗЛ II + ГХ II), n=95	II (ХОЗЛ II + ГХ III), n=36	III (ХОЗЛ III + ГХ II), n=91
КДР ПШ, мм	26 (24; 32)	25 (24; 33)	30 (28; 38)
іКДР ПШ, мм/м ²	12,4 (11,5; 15,1)	12,1 (11,3; 16,5)	14,2 (13,2; 18,1)
КСР ПШ, мм	14 (13; 15)	14 (12; 15)	17 (15; 20)
ПП, мм	38 (36; 40)	38 (35; 40)	41 (38; 44)
іПП, мм	17,2 (15,5; 18,6)	16,4 (15,1; 17,6)	19,0 (15,8; 21,1)
ТПС ПШ, мм	4,0 (3,7; 4,5)	4,5 (4,0; 5,0)	4,2 (4,0; 4,5)
ФВ ПШ, %	52 (48; 60)	52 (49; 58)	43 (39; 50)
СрТЛА	45 (35; 54)	48 (35; 55)	55 (43; 64)
Е, см/с	49 (48; 50)	48 (42; 54)	53 (40; 61)
А, см/с	60 (58; 65)	57 (54; 64)	51 (48; 65)
Е/А	0,80 (0,77; 0,90)	0,83 (0,64; 0,94)	1,05 (0,92; 1,18)
DT, мс	190 (180; 216)	200 (180; 210)	200 (180; 240)
IVRT, мс	87 (80; 105)	92 (84; 104)	90 (82; 110)

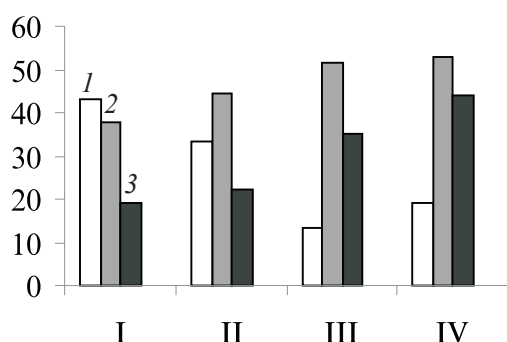


Рис. 1. Розподіл хворих різних груп в залежності від типів ремоделювання правого шлуночка: 1 – перевантаження тиском; 2 – перевантаження об'ємом; 3 – перевантаження тиском і об'ємом

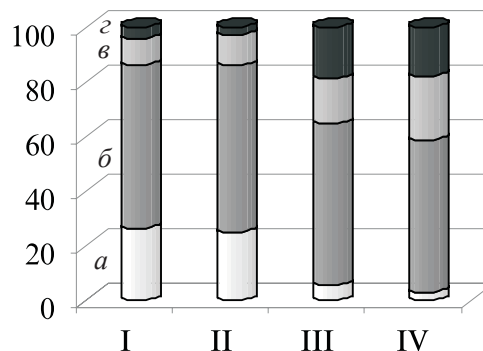


Рис. 2. Розподіл хворих різних груп в залежності від стану діастолічної дисфункції правого шлуночка: а – норма; б – ригідний; в – псевдонормальний; з – рестриктивний

Таблиця 3. Розподіл хворих в залежності від рівня середнього тиску в легеневій артерії (СрТЛА) у хворих відповідно до стадії захворювання

Рівень СрТЛА, мм рт. ст.	Клінічні групи (n=256)				p
	I (ХОЗЛ II + ГХ II), n=95	II (ХОЗЛ II + ГХ III), n=36	III (ХОЗЛ III + ГХ II), n=91	IV (ХОЗЛ III + ГХ III), n=34	
< 35	16 (16,8 %)	5 (13,9 %)	0	0	$p_1 < 0,0001$; $p_2 = 0,20$ $p_3 < 0,0001$; $p_4 = 0,007$ $p_5 = 0,46$; $p_6 < 0,0001$
35–60	59 (62,1 %)	23 (63,9 %)	54 (59,3 %)	19 (55,9 %)	$p_1 = 0,026$; $p_2 = 0,35$ $p_3 = 0,002$; $p_4 = 0,14$ $p_5 = 0,49$; $p_6 = 0,023$
> 60	20 (21,1 %)	8 (22,2 %)	37 (40,7 %)	15 (44,1 %)	$p_1 = 0,002$; $p_2 = 0,37$ $p_3 = 0,001$; $p_4 = 0,021$ $p_5 = 0,91$; $p_6 = 0,015$

Примітка. p_1 – різниця між I та II групами; p_2 – між I та III; p_3 – між I та IV; p_4 – між II та III, p_5 – між II та IV; p_6 – між III та IV групами.

за даними ехокардіографії

IV (ХОЗЛІ ІІІ + ГХ ІІІ), n=34	p					
	1–2	1–3	1–4	2–3	2–4	3–4
32 (29; 40)	0,34	0,004	<0,0001	0,003	0,0002	0,13
15,2 (13,6; 19,8)	0,53	0,003	<0,0001	0,002	0,0001	0,22
18 (17; 24)	0,65	0,006	0,0008	0,009	0,018	0,52
41 (37; 46)	0,57	0,011	0,017	0,010	0,016	0,92
19,0 (16,5; 22,2)	0,13	0,016	0,024	0,019	0,023	0,94
4,4 (4,0; 4,5)	0,008	0,17	0,014	0,003	0,27	0,07
44 (38; 48)	0,91	0,0005	0,004	0,0001	0,008	0,42
57 (46; 67)	0,16	<0,0001	0,0002	0,0002	0,0006	0,09
52 (48; 60)	0,21	0,08	0,10	0,07	0,16	0,30
50 (44; 64)	0,12	0,0003	0,0007	0,011	0,038	0,84
1,06 (0,94; 1,21)	0,27	0,0004	0,0008	0,002	0,006	0,82
200 (180; 220)	0,21	0,19	0,27	0,74	0,62	0,81
93 (85; 110)	0,09	0,13	0,08	0,61	0,79	0,25

важливу прогностичну роль як при хронічних неспецифічних захворюваннях легень, так і при коморбідних станах, особливо при хронічному обструктивному захворюванні легень і гіпертонічній хворобі, коли сумація патогенетичних несприятливих чинників сприяє швидкому прогресуванню змін серцево-судинної системи. Саме це призводить до збільшення частоти серцево-судинних ускладнень у хворих з поєднаною патологією.

Перспективність дослідження. Вивчення клініко-функціональних особливостей клі-

нічного перебігу поєднаних захворювань, зокрема захворювань органів дихання і серцево-судинної системи, дозволить встановити основні патогенетичні фактори прогресування захворювання за умови їх поєднаного перебігу. Знання цих факторів, а також взаємозв'язку з функцією зовнішнього дихання, параметрами центральної гемодинаміки, біохімічними маркерами, ознаками запалення, у свою чергу, дозволить розробити найбільш ефективні схеми лікування хворих з високим серцево-судинним ризиком.

Список літератури

1. Амосова К. М. Особливості діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, Д. Ш. Січінава // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 2. – С. 8.
2. Актуальные проблемы лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. Я. Дзюблик, В. Г. Гаврисюк // Здоров'я України. – 2011. – № 2 (14). – С. 10–11.
3. Козлова Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики / Л. И. Козлова // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 9–12.
4. COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program Stephen Sidney, MD, MPH / M. Sorel, P. Charles, Jr. Quesenberry [et al.] <http://chestjournal.chestpubs.org/content/128/4/2068.long/>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2008) // Electronic Resources: www.goldcopd.com
6. Чичерина Е. Н. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиа-

льной астмой / Е. Н. Чичерина, В. В. Шипицына, С. В. Малых // Кардиология. – 2003. – № 4. – С. 97–102.

7. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные заболевания легких / А. Г. Чучалин. – М. : БИНОМ, 2000. – 512 с.

Л.В. Распутина

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Представлены результаты морфофункциональных изменений правых отделов сердца у больных с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания лёгких и артериальной гипертензией. У пациентов с сочетанной патологией выявлены изменения геометрии правых отделов сердца, что обусловлено системной гипертензией. Нарушение диастолической дисфункции правого желудочка происходит по ригидному типу (обусловлено нарушением расслабления, гипертрофией), что характерно для всех стадий заболеваний. Сочетание хронической обструктивной болезни лёгких и артериальной гипертензии способствует ухудшению диастолической функции правого желудочка и гипертрофии правого желудочка.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание лёгких, артериальная гипертензия, эхокардиография, правый желудочек, гемодинамика.

L.V. Rasputina

FEATURES OF STRUCTURAL AND GEOMETRIC REMODELLING OF THE RIGHT HEART IN PATIENTS WITH THE COMBINED COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG OF DISEASE AND ESSENTIAL HYPERTENSION, DEPENDING ON THE STAGE OF DISEASE

This paper presents the results of morphological and functional changes of the right heart in patients with combined course of chronic obstructive lung disease and essential hypertension. Patients comorbidity reveal changes in the geometry of the right heart, which is due hypertension. Violation of right ventricular dysfunction diastolic occurs on rigid type (due to a violation of relaxation, hypertrophy), which is typical for all stages of disease. The combination of chronic obstructive lung disease and essential hypertension contributes to the determination of diastolic function and right ventricular hypertrophy, and right ventricular overload.

Key words: chronic obstructive lung of disease, essential hypertension, echocardiography, right ventricle, hemodynamic.

Поступила 24.02.12

УДК 616.721.1:577.73

В.В. Погорелов, В.І. Жуков

Харківський національний медичний університет

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ОКСИДАНТНОЮ Й АНТИОКСИДАНТНОЮ СИСТЕМАМИ В РОЗВИТКУ ДИСКОГЕННОЇ РАДИКУЛОШЕМІЇ

Досліджено патогенетичні взаємозв'язки між оксидантною та антиоксидантною системами у розвитку та прогресуванні дискогенної радикулошемії поперекового відділу хребта, яка у своїй основі має нейродеструктивні порушення, що виникають внаслідок метаболічних змін гомеостазу як відповідь на оксидативний стрес. У сироватці крові 46 хворих та 20 здорових вивчено зміни стану оксиду азоту і його синтази та ферментативної системи глутатіону з мелатоніном у хворих у віці 31–50 років. Виявлено вірогідне зниження активності ферментів антиоксидантної системи глутатіону та мелатоніну у хворих у порівнянні з групою контролю.

Ключові слова: оксид азоту, глутатіон, дискогенна радикулошемія, мелатонін.

За сучасними уявленнями більшість життєво важливих метаболічних процесів в організмі людини тісно пов'язана з процесами вільнорадикального окиснення, які є необхідними біологічними реакціями і визначають рівень діяльності функціональної системи регуляції клітинного гомеостазу [1, 2].

Надлишок вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів спричиняють структурні і функціональні uszkodження біологічних мембран. Доведено, що вивільнення активних форм кисню і гіперпродукція оксиду азоту (NO) як відповідь на оксидативний стрес сприяють прогресуванню дискогенної компресії з розвитком радикулошемії [2, 3].

Відомо, що NO є регулятором клітинних взаємозв'язків. Він підтримує гомеостаз, формує базальний тонус судин, поряд з простаглінінами інгібує агрегацію тромбоцитів, таким чином підвищує реологічні властивості крові. NO – жиророзчинний газ, який легко перетинає мембрани клітин, має вільнорадикальні властивості. Його утворюють різні клітини: ендотеліоцити, мезангіоцити, міоцити, лімфоцити, тромбоцити, макрофаги, фібробласти, нейרוцити тощо. В нервовій тканині NO є головним регулятором циклічного аденінмонофосфату. Велика кількість NO утво-

рюється в ендотелії судин нервової системи. Зв'язує та знищує NO мелатонін, який захоплює активні форми кисню. Мелатонін входить у природну систему захисту нейронів від агресії NO, накопичення якої підсилює нейротоксичність. Підвищення продукції NO пов'язане з індукцією NO-синтазою (iNOS), інтерлейкінами (ІЛ), ліпосахаридами, ендотоксинами. Головним регулятором iNOS є мелатонін, протизапальні цитокіни, ІЛ та індуктори оксидативного стресу. Зниження рівня NO під впливом мелатоніну, у тому числі за рахунок інгібування iNOS, запобігає апоптозу та пригнічує фрагментацію ДНК нейронів. У крові здорової людини знаходиться до 10 мкмоль, а в сечі – 50 мкмоль NO [4]. Негативні явища виникають тоді, коли його сумарна кількість різко знижується або різко підвищується. Це веде до функціональних і структурних змін [1, 2, 4, 5].

Мелатоніну притаманні такі властивості: гіпотермічні, антиоксидантні, імуномодулюючі, адаптогенні. Він приймає участь у проліферації і диференціюванні клітин. Мелатонін – нейрогормон, який являє собою 5-метокси-N-ацетильований дериват серотоніну, а ключовим ферментом його синтезу є N-ацетилтрансфераза і гідроксиіндол-0-метил-

© В.В. Погорелов, В.І. Жуков, 2012

трансфераза. Синтез і секреція його підсилюються у нічні часи, таким чином він приймає участь у циркадних ритмах та регулює різні функції організму. Пік його секреції припадає на другу годину ночі і становить 42–75 пг/мл. У віці від 10 до 40 років середня кількість мелатоніну вдень і пік його всередині ночі складає 10 та 60 пг/мл (40 та 260 пмоль/л) відповідно. Загальна кількість синтезованого за добу мелатоніну дорівнює 30 мкг. Максимальна концентрація припадає на молодий вік, мінімальна – на 65 років і більше [5].

Крім епіфізу, мелатонін синтезується також фагоцитами, тромбоцитами, ендотеліоцитами та іншими клітинами. Він регулює функцію імунної системи та підвищує активність Т- і В-імунних клітин, що зв'язано зі зростанням його концентрації. Про це свідчить відсутність рецепторів до мелатоніну периферичних імунокомпетентних клітин (лімфоцити, нейтрофіли), активуючих мелатонін по відношенню до продукції цими клітинами цитокінів. Між кількістю лімфоцитів і рівнем мелатоніну є зворотний взаємозв'язок, що свідчить про адаптивну направленість впливу мелатоніну на імунітет шляхом підвищення продукції цитокінів, які утворюють Т-хелпери. Таким чином, мелатонін здатний прямо чи опосередковано втручатися в роботу імунної системи, тобто виконувати адаптаційний і модулюючий вплив [6, 7].

Механізм антиоксидантної дії мелатоніну пов'язаний з його здатністю зв'язувати найбільш токсичні гідроксильні радикали, пероксинітрид, NO, синглетний кисень та пероксильний радикал. Поряд з прямим антиоксидантним ефектом, він діє як вторинний антиоксидант, який стимулює активність глутатіонпероксидази (ГП), що перетворює перекис водню у воду, активує супероксиддисмутазу, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу. Крім цього, мелатонін зв'язує іони металів з перемінною валентністю Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , які мають прооксидантні властивості. Антиоксидантні ефекти мелатоніну не пов'язані з його дією на рецептори клітинних мембран, а обумовлені його проникненням в клітину. Мелатонін взаємодіє практично з усіма субклітинними структурами, включно з ядром. Тобто мелатонін може впливати на вільнорадикальні процеси. Його антиоксидантний

ефект забезпечує захист ДНК, ліпідів і білків від пошкодження вільними радикалами.

Таким чином, мелатонін може бути однією з основних ланок у захисті організму від оксидативного стресу [5–7]. Його антиоксидантні ефекти попереджають пошкодження нейронів різними агресивними продуктами деградації міжхребцевих дисків [7]. Мелатонін здатний стимулювати активність антиоксидантних ферментів – ГП, глутатіонредуктази (ГР) і глутатіонтрансферази (ГТ), та пригнічувати активність iNOS. В патогенезі розвитку дискогенної радикулоїшемії важливу роль відіграє контрактура м'язів поперекового відділу хребта. Тому можливо припустити, що зниження рівня мелатоніну в ранковий час приводить до збільшення NO, який здатен інгібувати гуанілатциклазу, що у свою чергу приводить до зменшення циклічного гуаніномонофосфату в м'язових волокнах та підвищує рівень внутрішньоклітинного кальцію і тим самим блокує розслаблення м'язів [8–10].

При аналізі літературних даних патогенезу дискогенної радикулоїшемії із нашого досвіду встановлено, що провідну роль у розвитку та прогресуванні цього синдрому відіграють патологічні зміни у формі активації процесів перекисного окиснення ліпідів. При прогресуванні дискогенної радикулоїшемії закономірно виникає оксидативний стрес, що призводить до накопичення в крові великої кількості вільних радикалів. Як встановлено в наших попередніх роботах, у хворих на вертеброгенну нейрокомпресійну радикулоїшемію відмічається підвищення вмісту в сироватці крові дієвих кон'югат і малонового діальдегіду, що свідчить про суттєву активацію процесів ліпопероксидації у хворих з зазначеною патологією [1–3].

У фізіологічних умовах ушкоджуючій дії вільних радикалів і перекисних сполук на біомембрани запобігає багатокomпонентна система антиоксидантного захисту (АОЗ), яка контролює та сприяє зменшенню надмірного рівня продуктів ліпопероксидації. При цьому провідну роль у формуванні АОЗ у клітинах, зокрема у нейронах, відводять ферментативній редокс-системі глутатіону, до складу якої входять відновлений глутатіон і ферменти, що забезпечують регенерацію відновленого глутатіону з його окисненої форми,

а саме ГП, ГР та ГТ [2, 8, 9]. Ця система внутрішньоклітинно забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідроперекисів та інактивацію інших вільних радикалів [3, 9].

В літературі недостатньо даних щодо функціональної активності АОЗ у хворих на дискогенну радикулоішемію. Виходячи з цього, ми вважаємо за доцільне проаналізувати деякі ланки АОЗ хворих на дискогенну радикулоішемію та знайти взаємозв'язки між глутатионом, NO, NOS і мелатоніном у розвитку та формуванні цього синдрому.

Мета роботи – вивчити вміст у сироватці крові хворих на дискогенну радикулоішемію оксиду азоту, відновленого глутатиону і мелатоніну та визначити їх значення в патогенетичній терапії.

Матеріал і методи. Досліджена сироватка крові у 20 здорових (контрольна група) та 46 хворих на дискогенну радикулоішемію віком від 31 до 50 років у період загострення хронічного процесу. Хворі були розподілені на дві групи за віком: 31–40 та 41–50 років. Ферментативну активність NOS і кількість метаболітів NO визначали за модифікованим методом, запропонованим О.М. Ковальновою з співавт. [3, 4]. Кількість мелатоніну в сироватці крові визначали твердофазовим імуноферментним методом [5–7]. Визначали вміст вільних радикалів і окисненої форми глутатиону, їх співвідношення, та активність специфічних ферментів ГП, ГР, ГТ у гомогенаті еритроцитів [8, 9].

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу, при цьому дотримувались основних методів у медико-біологічних дослідженнях [11].

Результати та їх обговорення. Стимуляція нейронів супроводжується активацією iNOS і вивільненням NO, у той час як зміни продукції NO пов'язані з індукцією оксидативного стресу, головними регуляторами якого можуть бути мелатонін і прозапальні цитокіни, які приймають участь у формуванні механізмів запалення та цитотоксичних процесів. Розслаблення і скорочення м'язів поперекового відділу хребта залежить від рівня вивільнення NO з нейронів. Проникаючи у м'язи, NO зв'язується з гуанілатциклазою, відповідальною за синтез вторинного месенджера – циклічного гуанозин-3,5-мо-

нофосфату. Активність м'язових клітин прямо пропорційна концентрації цитозольного кальцію, а збільшення його рівня сприяє з'єднанню актину з міозином, що забезпечує скорочення волокон м'язів поперекового відділу хребта. Проведене дослідження показало зниження рівня NOS у хворих на дискогенну радикулоішемію в порівнянні з контролем у період загострення захворювання (рис. 1).

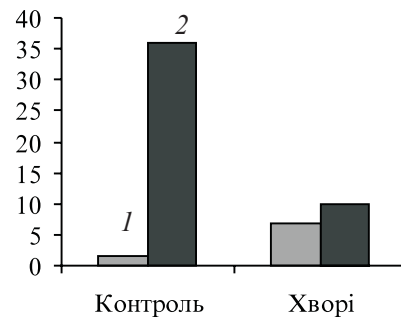


Рис. 1. Зміни стану NO та iNOS у хворих на дискогенну радикулоішемію: 1 – NO, мкМ/л; 2 – NOS, нмоль/мг/білка в мин

Крім цього, у результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на дискогенну радикулоішемію в порівнянні з групою контролю мав місце виражений дисбаланс у системі глутатиону, тобто концентрація окисненого глутатиону була істотно зниженою, а відновленого глутатиону – підвищеною. Співвідношення окисненого глутатиону до відновленого глутатиону мало тенденцію до зниження. Також мало місце вірогідне зниження ферментів ГП, ГР і ГТ в порівнянні з контролем (табл. 1).

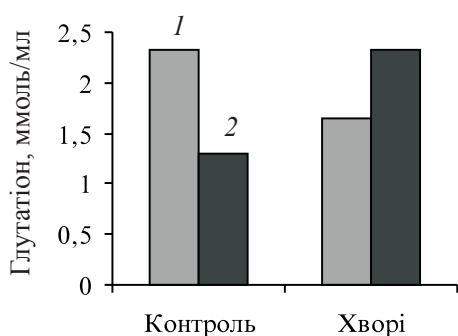
Виражений дисбаланс в системі глутатиону представлений на рис. 2.

Наведені дані свідчать про вірогідне зменшення активності ферментів АОЗ глутатиону. Виходячи з цього, можна вважати, що таке підвищення відновленого глутатиону пов'язане зі збільшенням його споживання, необхідного до нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації при виникненні оксидативного стресу у хворих на дискогенну радикулоішемію. Зменшення активності ферментативної системи глутатиону супроводжувалось підвищенням рівня прозапальних інтерлейкінів, про що свідчать показники змін цитокінів, наведені в табл. 2.

У сироватці крові хворих на дискогенну радикулоішемію було виявлено дисбаланс

Таблиця 1. Зміни стану глутатіону у хворих з дискогенною радикулоішемією ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Хворі
Глутатіон окиснений, ммоль/л	2,32±0,22	1,65±0,17
Глутатіон відновлений, ммоль/л	1,30±0,08	2,32±0,20
Глутатіон окислений/відновлений	1,78	0,71
Глутатіонпероксидаза, нмоль/л ГВ/(хв·гНб)	156,2±3,3	118,5±4,4
Глутатіонредуктаза, НАДФ2/(хв·гНб)	35,4±1,5	23,4±1,5
Глутатіонтрансфераза, нмоль ГВ/(хв·гНб)	160,5 ±4,5	116,2±4,0

Примітка. $p < 0,05$.Рис. 2. Зміни стану глутатіону у хворих на дискогенну радикулоішемію:
1 – глутатіон окиснений; 2 – відновленийТаблиця 2. Зміни профілю цитокінів у хворих на дискогенну радикулоішемію, ($M \pm m$) пг/мл

Показник	Контроль	Хворі
ІЛ-1 β	18,1±0,5	42,9±1,6
ІЛ-2	19,3±0,8	60,8±2,3
ІЛ-6	23,4±1,2	94,7±2,2
ФНП- α	41,8±3,3	118,6±5,1
ІЛ-4	39,6±1,0	34,3±1,2

Примітка. $p < 0,05$.

цитокінів, тобто підвищення вмісту прозапальних цитокінів: ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6 та ФНП- α , на тлі відносної недостатності протизапального цитокіну ІЛ-4. Такі зміни свідчать про активацію запального процесу у хворих на дискогенну радикулоішемію.

Між концентрацією метаболітів NO і серотоніном існує взаємозв'язок. Серотонін є прямим попередником мелатоніну, тобто NO і мелатонін знаходяться у прямій залежності один від одного. Зниження рівня мелатоніну у хворих на дискогенну радикулоішемію супроводжувалось зниженням рівня NO та зни-

женням NOS (див. рис. 1). Цей механізм діє через механізм пригнічення NOS. Зміни мелатоніну в сироватці крові хворих на дискогенну радикулоішемію наведені на рис. 3.

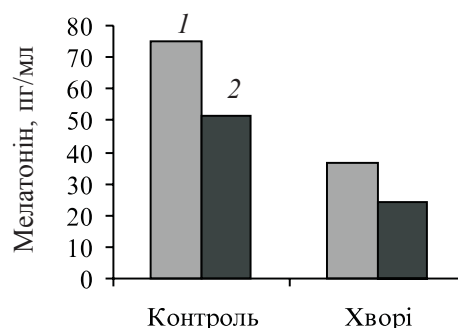


Рис. 3. Зміни мелатоніну в сироватці крові хворих на дискогенну радикулоішемію груп віком 31–40 (1) і 41–50 (2) років

Від рівня мелатоніну також залежить активність оксидативних ферментів – ГР, ГП, ГТ і NOS. Як показали наші дослідження, зниження рівня мелатоніну супроводжувалось пригніченням ферментів ГП, ГР і ГТ (див. табл. 1). Таким чином, підвищення рівня NO інгібує гуанілатциклазу, що веде до зменшення вмісту циклічного гуанозин-3,5-монофосфату у волокнах скелетних м'язів, який збільшує рівень внутрішньоклітинного кальцію, що викликає контрактуру м'язів.

Висновки

1. Механізми дискогенної радикулоішемії пов'язані з контрактурою м'язів, компресією і дислокацією нервових корінців, дисциркуляторними порушеннями їх трофіки та впливом токсичних метаболітів з аутоімунним запаленням, пери- та інтраневральними реакціями, нейроімунними та нейрозапальними процесами в корінцях спинного мозку.

2. Напрямок метаболічних змін у нервовій тканині в умовах оксидативного стресу залежить від вмісту оксиду азоту та його взаємодії з глутатионом і мелатоніном.

3. Виявлені нові механізми у розвитку оксидативного стресу дозволять науково обґрунтувати використання лікарських засобів, які впливають на антиоксидантну систему

глутатиону і мелатоніну в комплексній терапії дискогенної радикулоїшемії.

Перспективність дослідження. Виявлені взаємозв'язки між оксидом азоту, антиоксидантною системою глутатиону і мелатоніну дозволять визначити їх прогностичне значення в патогенетичній терапії дискогенної радикулоїшемії.

Список літератури

1. Біленічев І. Ф. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації / І. Ф. Біленічев, Є. Л. Левицький, С. І. Коваленко // Совр. пробл. токсикологии. – 2002. – № 4. – С. 9–18.
2. Оксидативный стресс у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Возможности нейровитана в его коррекции / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик, А. В. Дубовая [и др.] // Совр. педиатрия. – 2009. – № 1 (23). – С. 124–129.
3. Жуков В. І. Застосування альфа-ліпоєвої кислоти у комплексній терапії вертеброгенної нейрокомпресійної радикулоїшемії / В. І. Жуков, В. В. Погорелов, О. Є. Марченко // Вісник наук. досліджень. – 2011. – № 2. – С. 53–55.
4. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–17.
5. Мелатонин в норме и патологии / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Комарова, С. И. Рапопорта и др. – М. : Медпрактика, 2004. – 308 с.
6. Значение мелатонина в диагностике некоторых заболеваний внутренних органов и перспективы его применения в практической медицине / К. И. Процаев, А. Н. Ильницкий, Т. В. Кветная [и др.] // Мед. академ. журн. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 95–105.
7. Дорогой А. П. Мелатонін і його біологічне та клінічне значення у клінічній практиці / А. П. Дорогой // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 2–3. – С. – 84–88.
8. Мальцев Г. Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г. Ю. Мальцев, Н. В. Тышко // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69–72.
9. Мецишен И. Н. Глутатионова система організму за умов норм та патології: Актова промова / И. Н. Мецишен. – Чернівці : Мед. академія, 1999. – 26 с.
10. Andersen Julie K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? / Andersen Julie K. // Nature Reviews Neuroscience. – 2004. – Vol. 5. – P. 18–25.
11. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев [2-е изд. доп.]. – СПб. : 2005. – 292 с.
12. Каладзе Н. Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина / Н. Н. Каладзе, Е. М. Соболева, Н. Н. Скоромная // <http://www.pediatric.mif-ua.com/2010>

В.В. Погорелов, В.И. Жуков

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ОКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМАМИ В РАЗВИТИИ ДИСКОГЕННОЙ РАДИКУЛОИШЕМИИ

Исследованы патогенетические взаимосвязи между оксидантной и антиоксидантной системами в развитии дискогенной радикулоишемии поясничного отдела позвоночника, имеющей в своей основе нейродеструктивные изменения, которые возникают вследствие метаболитических изменений гомеостаза как ответ на оксидантный стресс. В сыворотке крови 46 больных и 20 здоровых людей изучались изменения состояния оксида азота и его синтазы, ферментативной системы глутатиона и мелатонина у больных в возрасте 31–50 лет. Было выявлено достоверное снижение активности ферментов антиоксидантной системы глутатиона и мелатонина у больных в сравнении с группой контроля.

Ключевые слова: оксид азота, глутатион, дискогенная радикулоишемия, мелатонин.

V.V. Pogorelov, V.I. Zhukov

**PATHOGENETIC INTERDEPENDENS BETWEEN OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE SYSTEMS
IN PROGRESS OF DISCOGENIC RADICULOISCHEMIA**

In article we examined pathogenetic relationship between oxidative and antioxidative systems in developing of discogenic radiculosischemia has neurodestructive damages in its structure, appearing in consequence of metabolic disorders of homeostasis as a response to oxidative stress. Changes of nitric oxide and its synthase, glutathione, melatonin were examined in blood serum of 46 sick and 20 healthy people aged of 31–50 years. Trustworthy descent of the antioxidative system of glutathione and melatonin was revealed in comparison with healthy group.

Key words: *nitric oxide, glutathione, discogenic radiculosischemia, melatonin.*

Поступила 19.03.12

УДК 616.379-008.64:616.127-07

Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова
Харківський національний медичний університет

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОЗНАКИ ДІАБЕТИЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Обстежено 102 хворих на цукровий діабет 2-го типу. У обстежених хворих виявлено значущий достовірний зв'язок між клініко-лабораторними та інструментальними даними, які включають скарги, дані анамнезу, відомості про підвищену масу тіла, тип ожиріння, рівні артеріального тиску, глікемії та індексу інсулінорезистентності, дисліпідемію, наявність підвищеного рівня адипокінів лептину та резистину, інтерлейкінів 1 β та 6, а також зміни електрокардіографічних і ехокардіографічних показників. Показано, що такий зв'язок був більш вираженим у хворих з підвищеним ризиком розвитку діастолічної дисфункції та індексом маси тіла > 28,5 кг/м². Ці зміни пояснюються насамперед тим, що такі хворі більше страждають від взаємозв'язаних і взаємообтяжуючих метаболічних порушень, обумовлених не тільки глюкозотоксичністю та інсулінорезистентністю, а й дисліпопротеїнемією, гіперлептинемією, прозапальною дією резистину, інтерлейкінів 1 β та 6.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична кардіоміопатія, діастолічна дисфункція, підвищена маса тіла.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) є найбільш розповсюдженим ендокринним захворюванням і причиною мікро- та макроангіопатій [1–3]. Значне місце серед діабетичних ускладнень займає кардіоміопатія. Ураження міокарда при ЦД-2 зумовлене специфічними змінами, що властиві пізнім ускладненням діабету (мікроангіопатія, нейропатія) та безпосереднім ураженням кардіоміоцитів [4, 5]. Тому останнім часом вважається, що у хворих на діабет первинним захворюванням серця є діабетична кардіоміопатія лівого шлуночка (ДКМП ЛШ). ДКМП ЛШ – це поліфакторне захворювання, яке клінічно характеризується зменшенням еластичності ЛШ [6] з розвитком діастолічної дисфункції. ДКМП ЛШ також може призвести до погіршення систолічної функції ЛШ з розвитком серцевої недостатності [7, 8]. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про участь у розвитку кардіоміопатії при ЦД-2 різних факторів, таких як генетичні, клітинні, гуморальні, імунологічні та гемо-

динамічні. Крім того, значну роль у розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД-2 грає надмірна маса тіла [9, 10].

Інсулінорезистентність (ІР) при ЦД-2 створює умови для розвитку інших порушень, зокрема, абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, синдрому полікістозних яєчників тощо [11]. І навпаки, значну роль у розвитку ІР, ЦД-2 та серцево-судинних захворювань відіграє надмірна маса тіла [9, 10, 12]. Захворюваність на ЦД-2 та серцево-судинну патологію з ускладненнями (інфаркт, інсульт, ниркова недостатність) збільшується з підвищенням маси тіла. Але механізм впливу підвищеної маси тіла на розвиток ІР та ДКМП ЛШ залишається не повністю визначеним. Ймовірно, саме гормональний вплив і дисбаланс гормонів жирової тканини при накопиченні абдомінального жиру внаслідок потенціювання ланцюга патофізіологічних змін найбільшою мірою призводять до дисфункції медіаторної і цитокінової ланок патогенезу ІР [13–15]. На думку ряду авторів,

© Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова, 2012

роль абдомінального ожиріння в розвитку метаболічної кардіоміопатії при ЦД-2 визначається зміною метаболізму вісцеральної жирової тканини, в результаті чого підвищується рівень чинників, що посилюють ІР (лептин, резистин, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та інші) [15].

За даними доказової діабетології встановлено, що прогноз перебігу ЦД-2 визначається тяжкістю мікро- та макросудинних ускладнень [8, 16]. При цьому ранній і ретельний контроль глікемії і корекція відомих факторів ризику розвитку серцево-судинної патології (гіпертензії, ожиріння, дисліпопротеїнемії, підвищеної агрегації тромбоцитів) значно знижують рівень захворюваності і важкість проявів серцево-судинної патології [12, 17, 18]. Разом з тим, вплив цих факторів на виникнення, клінічні прояви та перебіг ДКМП ЛШ до кінця не визначено.

Метою дослідження було встановити взаємозв'язок і взаємовплив клініко-лабораторних проявів і інструментальних змін у хворих на ЦД-2 з ознаками ДКМП ЛШ з нормальною і підвищеною масою тіла.

Матеріал і методи. Обстежено 102 хворих на ЦД-2 середньої важкості без тяжких ускладнень з давністю діабету від 1 до 9 років у віці 35–65 років, без клінічних ознак ішемічної хвороби серця, без неконтрольованої артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, гострої коронарної патології.

Проведено клінічне обстеження хворих: виявлення скарг, з'ясування анамнезу хвороби і життя, визначення маси тіла та зросту з подальшим розрахунком індексу маси тіла за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}$. Виміряно об'єм талії (ОТ) і стегон (ОС). Тип розподілу жирової тканини визначали як співвідношення ОТ до ОС (індекс ОТ/ОС).

Визначали систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ), електрокардіографічно частоту серцевих скорочень (ЧСС). Вміст глюкози сироватки визначали глюкозооксидазним методом Сомоджи–Нельсона за стандартною методикою; імунореактивного інсуліну – імуноферментним методом за допомогою набору реактивів DRG (Німеччина), глікозильованого гемоглобіну – кінетичним методом за допомогою набору реактивів DAC-Spectro Med (Молдова); загальний холестерин (ЗХС) та тригліцериди (ТГ) –

ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору DAC-Spectro Med; ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – преципітаційно/ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору «DAC-Spectro Med», ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – за формулою W.T. Friedewald; індекс НОМА-ІР – за формулою $НОМА-ІР = \text{глюкоза сироватки (ммоль/мл)} \times \text{інсулін (мкОд/мл)} / 22,5$. Вміст лептину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів DRG, резистину – за допомогою набору реактивів «BioVendor». Вміст ІЛ-1 β і ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Вектор-Бест».

Визначали амплітуду і тривалість Р, ширину PQ, амплітуду і ширину QRS, амплітуду і тривалість зубця Т. Особливу увагу приділяли наявності шлуночкової екстрасистолії. Ехокардіографічним способом за загально-визнаною методикою визначали максимальну швидкість раннього піка діастолічного наповнення (Е, м/с), максимальну швидкість трансмітрального кровотоку під час систоли лівого передсердя (А, м/с), відношення Е/А, тривалість фази ізовольомічного розслаблення міокарда (IVRT), час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення (DT).

Обстежені хворі на ЦД-2 методами дерев класифікації (Data Mining) були розділені на дві групи в залежності від ступеня ризику розвитку діастолічної дисфункції: з помірним (1-ша група, n=38) і підвищеним (2-га група, n=64) ризиком. В роботі використано метод дискримінантного одновимірного розгалуження. Метод заснований на покрової побудові дерева: на кожному кроці вирішується питання, яку з термінальних вершин побудованого до цього моменту дерева слід розщепити і яку з предикторних змінних при цьому використовувати. Для кожної термінальної вершини обчислювали р-рівні для перевірки значущості залежностей між належністю об'єктів до класів і рівнями кожної з предикторних змінних [19]. Такий розподіл визначався не тільки збільшеним ІМТ, але й рядом інших факторів, таких як ОТ, ОТ/ОС, індекс НОМА-ІР, рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, лептину, резистину, інтерлейкінів та ін. При цьому поріг розподілу на групи ризику

розвитку діастолічної дисфункції за показником ІМТ був вище 28,5 кг/м², що свідчить, ймовірно, про компенсаторні можливості організму. Необхідно враховувати і особливості анамнезу хворих: тривалість і стратегію лікування ЦД-2, що, безсумнівно, призводить до нівелювання відмінностей в ряді показників.

Кореляційний аналіз між категоріальними та інтервальними змінними, як правило, проводять за допомогою коефіцієнтів кореляції Тау-Кендалла і Гама-кореляції (коефіцієнт кореляції Г). Однак у даному випадку коефіцієнт кореляції Тау-Кендалла був мало інформативним. Тому проводили парне зрівняння в групах на основі коефіцієнта кореляції Г і непараметричного критерію Манна-Уїтні з виявленими клінічними змінами та без них для всіх показників.

В роботі дотримувалися заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм

відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, відповідних законів України.

Результати. При клінічному обстеженні у хворих домінували скарги на колючий біль в ділянці серця: у 32 (84,21 %) хворих 1-ї групи і 56 (87,5 %) хворих 2-ї групи; серцебиття у спокою: у 11 (28,95 %) хворих 1-ї групи і 39 (60,94 %) хворих 2-ї групи; задишка при фізичному навантаженні: у 16 (42,1 %) хворих 1-ї групи і 57 (89,06 %) хворих 2-ї групи. При об'єктивному огляді були виявлені приглушеність тонів серця у 36 (94,73 %) хворих 1-ї групи і 62 (91,18 %) хворих 2-ї групи; систолічний шум на верхівці серця: у 17 (44,74 %) хворих 1-ї групи і 37 (57,81 %) хворих 2-ї групи; екстрасистолічна аритмія виявлена у 27 (71,05 %) хворих 1-ї групи і 55 (85,94 %) хворих 2-ї групи (табл. 1 і 2).

Як видно із даних таблиць, зв'язки між клінічними, лабораторними та інструмен-

Таблиця 1. Вагомі клініко-лабораторні зв'язки хворих 1-ї групи (n=38)

Показник	Кількість хворих з виявленими змінами	Кількість хворих без виявлених змін	p-рівень значущості за критерієм Манна-Уїтні
<i>Колючий біль у ділянці серця</i>			
МК, Е/А	32	6	0,02
<i>Серцебиття у спокої</i>			
Давність діабету	11	27	0,01
ЗХС			
ІЛ-1β			
<i>Задишка при фізичному навантаженні</i>			
ТГ	16	22	0,01
ХС ЛПВЩ			
<i>Приглушеність тонів серця</i>			
НОМА-ІР	36	2	0,04
Зубець Т			
<i>Систолічний шум на верхівці</i>			
ХС ЛПНЩ	17	21	0,03
<i>Екстрасистолічна аритмія</i>			
ІМТ	27	11	0,01
Лептин			
Резистин			
ІЛ-1β			
ІЛ-6			
Е/А			
ІVRT			

Таблиця 2. Вагомі клініко-лабораторні зв'язки хворих 2-ї групи (n=64)

Показник	Кількість хворих з виявленими змінами	Кількість хворих без виявлених змін	p-рівень значущості за критерієм Манна-Уїтні
<i>Колючий біль у ділянці серця</i>			
ІМТ	56	8	0,04
ОТ/ОС			0,04
ДАТ			0,03
ЧСС			0,01
ЗХС			0,03
Е/А			0,04
<i>Серцебиття у спокої</i>			
Давність діабету	39	25	0,008
ІМТ			0,001
ОТ/ОС			0,002
Нв1А			0,003
ХС ЛПВЩ			0,02
ІЛ-1 β			0,03
<i>Задихка при фізичному навантаженні</i>			
ІМТ	57	7	0,0008
Імунореакт. інсулін			0,007
ТГ			0,02
ХС ЛПВЩ			0,04
Лептин			0,003
Резистин			0,02
ІЛ-1 β			0,02
Е/А			0,004
<i>Приглушеність тонів серця</i>			
НОМА-ІР	62	2	0,02
Зубець Т			0,04
<i>Систолічний шум на верхівці</i>			
НОМА-ІР	37	27	0,01
<i>Екстрасистолічна аритмія</i>			
ІМТ	55	9	0,03
Лептин			0,02
Резистин			0,02
ІЛ-1 β			0,035
ІЛ-6			0,04
Е/А			0,025
ІVRT			0,03

тальними показниками суттєво різняться в групах з помірним і підвищеним ризиком розвитку ДКМП ЛШ. В одних випадках це пов'язано з тим, що в одній групі таких зв'язків немає, а в іншій є, або зв'язки є в обох групах, але рівні коефіцієнтів кореляції істотно різняться. Для прикладу розглянемо показник діастолічної дисфункції E/A, який достовірно різниться для хворих обох груп по відношенню до колючого болю в ділянці серця. З точки зору коефіцієнта кореляції Γ цей зв'язок більш виражений у хворих 1-ї групи ($\Gamma = -0,624$ при $p < 0,05$), тоді як у хворих 2-ї групи він незначний. Це означає, що зменшене значення E/A в 2-й групі не приводить до збільшення частоти колючих болю в ділянці серця, з іншого боку, воно значущо відрізняється від значення в 1-й групі за

З показників ЕКГ найбільш тісний зв'язок з клінічними ознаками спостерігається тільки для зубця Т, і цей зв'язок зводиться до більш частого спостереження приглушеності тонів серця при зменшенні зубця Т і є сильним негативним в обох групах ($\Gamma < -0,88$ при $p \leq 0,05$).

Порівняння процентної кількості хворих 1-ї і 2-ї груп, що мають екстрасистолічну аритмію, показало, що підвищена маса тіла значно впливає на порушення ритму серця і, можливо, зв'язана з продукцією адипокінів і прозапальних цитокінів у хворих на ЦД-2 з ІМТ $> 28,5$ кг/м². Так, на рис. 1 та 2, а, б можна бачити розмах екстрасистолічної аритмії в обстежуваних хворих і зв'язок виявленої екстрасистолії з вмістом лептину і резистину.

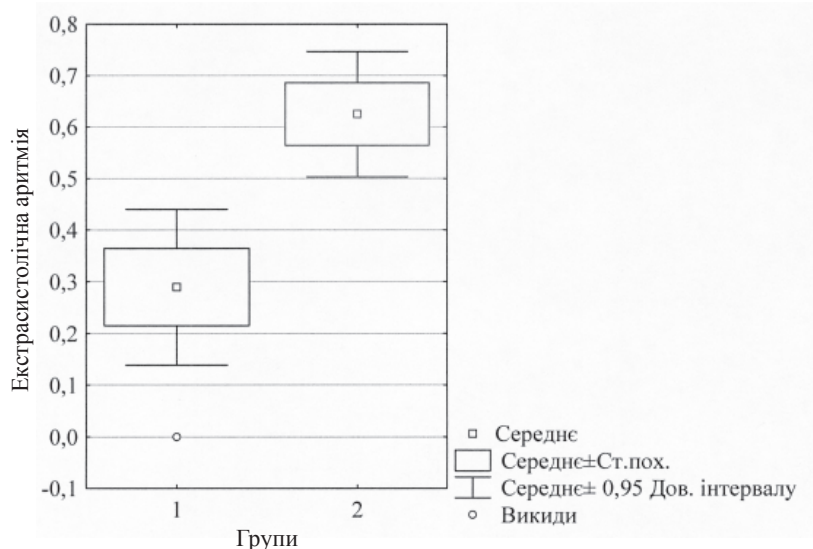


Рис. 1. Діаграма розмаху екстрасистолічної аритмії у хворих 1-ї і 2-ї груп

такою клінічною ознакою, як задишка при фізичній напрузі, з чого можна заключити, що зменшення E/A призводить до задишки при фізичному напруженні у хворих 2-ї групи, тоді як у хворих 1-ї групи це спричиняє лише появу колючого болю в серці.

Такий показник, як IVRT, що тісно пов'язаний з E/A, свідчить про достовірний значущий позитивний зв'язок із систолічним шумом на верхівці серця тільки в 2-й групі.

Такий важливий показник, як ЧСС, проявляється у зв'язках з клінічними ознаками тільки в 2-й групі хворих. До таких ознак належать частіша поява колючого болю в ділянці серця і приглушеність тонів серця.

Висновки

У обстежених хворих на ЦД-2 виявлений значущий достовірний зв'язок між клінічними ознаками (колючий біль в ділянці серця, серцебиття у спокої, задишка при фізичному навантаженні), даними об'єктивного обстеження (ІМТ, ОТ/ОС, ДАТ, ЧСС, приглушеність тонів серця, систолічний шум на верхівці серця, екстрасистолічна аритмія), отриманими лабораторними (глікозильований гемоглобін, імунореактивний інсулін, НОМА-IR, ЗХ, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, лептин, резистин, ІЛ-1 β , ІЛ-6) та інструментальними (Т, E/A, IVRT) дослідженнями. Причому зміни більш виражені у хворих з ІМТ $< 28,5$ кг/м²,

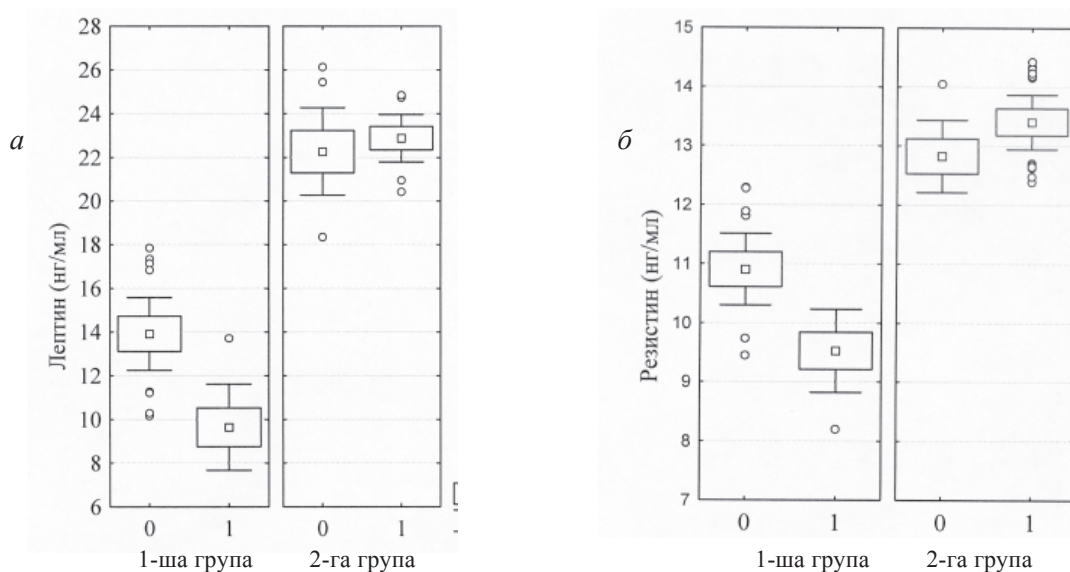


Рис. 2. Зв'язок екстрасистолічної аритмії з розмахом рівня лептину (а) і резистину (б) у хворих 1-ї та 2-ї груп (0 – екстрасистолії нема, 1 – екстрасистолія є)

що зв'язано, ймовірно, з тим, що поряд з порушенням вуглеводного обміну і наростанням глюкозотоксичності хворі з підвищеною масою тіла мають і метаболічні ускладнення ожиріння, дисліпідемію та прозапальну дію підвищеного рівня гормонів жирової тканини і прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Перспектива подальших досліджень.

Необхідно дослідити розвиток метаболічної кардіоміопатії у хворих на ЦД-2 з підвищеною масою тіла для встановлення повної картини клініко-лабораторних, інструментальних ознак і метаболічних порушень міокарда, а також інших факторів.

Список літератури

1. IDF: Non-Communicable Diseases: time to pay attention to the silent killer // IDF. – 2010. (<http://www.idf.org/node/4383/>)
2. Дедов И. И. Диабетическое сердце: Causa Magna / И. И. Дедов, А. А. Александров // Сердце. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 5–8.
3. Постанова Кабміну України «Про затвердження державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009–2013 роки» / Аптека. – 2009. – № 688 (17).
4. Fischer V. W. Pathomorphologic aspects of muscular tissue in diabetes mellitus / V. W. Fischer, H. V. Varner, L. S. Larose // Hum Pathol. – 1984. – Vol. 15. – P. 1127–1136.
5. Обрезан А. Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // Вестник С.-Пб. ун-та. – 2008. – № 11 (2). – С. 47–53.
6. Патогенез «діабетичного серця» / Е. А. Джалілова, Ю. Я. Кривко, Е. В. Пальтов, І. В. Вілхова // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2008. – № 4 (44). – С. 61–65.
7. Ashrafian H. Metabolic mechanisms in heart failure / H. Ashrafian, M. P. Frenneaux, L. H. Opie // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 434–448.
8. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy / L. J. Rijzewijk, R. W. van der Meer, H. J. Lamb [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 16. – P. 1524–1532.
9. Квиткова Л. В. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие / Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская // Сиб. мед. журн. – 2008. – № 5. – С. 12–16.
10. Maury E. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome / E. Maury, S. M. Brichard // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2010. – Vol. 314. – P. 1–16.

11. Дедов И. И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин // Врач. – 2006. – № 11. – С. 20–23.
12. Аметов А. С. Комбинированная терапия как особенность управления сахарным диабетом типа 2 у кардиальных больных / А. С. Аметов, И. В. Козедубова // Consilium medicum. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 68–76.
13. Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation / M. Diamant, H. J. Lamb, J. W. Smit [et al.] // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, № 8. – P. 1669–1670.
14. Сергієнко В. О. Патогенез діабетичної кардіоміопатії / В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов // Журн. АМН України. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 225–244.
15. Кравчун Н. А. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція : автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.01.14 «Ендокринологія» / Н. А. Кравчун. – Харків, 2007. – 42 с.
16. Prisant L. M. Clinical trials and lipid guidelines for type 2 diabetes / L. M. Prisant // Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 44. – P. 423–430.
17. Маньковский Б. Н. Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета / Б. Н. Маньковский // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 2. – С. 20–25.
18. Соколова Л. К. Доказательные рекомендации по лечению пациентов с нарушениями углеводного обмена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы / Л. К. Соколова // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – III–IV. – С. 14–19.
19. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. А. Халафян. – М. : Изд-во ЛКИ, 2008. – С. 64–320.

Л.В. Журавлёва, Н.В. Сокольникова

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Обследованы 102 больных сахарным диабетом 2-го типа. У обследованных больных выявлена высокозначимая достоверная связь между клинико-лабораторными и инструментальными данными, которые включают жалобы, данные анамнеза, сведения о наличии повышенной массы тела, типе ожирения, уровне артериального давления, гликемии, индексе инсулинорезистентности, дислипидемии, наличии повышенного уровня адипокинов лептина и резистина, интерлейкинов 1β и 6, а также изменениях электрокардиографических и эхокардиографических показателей. Показано, что такая связь была более выраженной у больных с повышенным риском развития диастолической дисфункции и индексом массы тела более 28,5 кг/м². Эти изменения объясняются в первую очередь тем, что такие больные больше страдают от взаимосвязанных и взаимоотягощающих метаболических нарушений, обусловленных не только глюкозотоксичностью и инсулинорезистентностью, а и дислипидемией, гиперлептинемией, провоспалительным действием резистина, интерлейкинов 1β и 6.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, повышенная масса тела.

L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova

CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL FEATURES OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

The study included 102 patients with type 2 diabetes. We examined patients revealed a highly significant relationship between the significant clinical, laboratory and instrumental data, which include complaints, history data, the presence of increased body weight and type of obesity, blood pressure, glycemic index of insulin resistance, dyslipidemia, the presence of elevated levels of adipokines leptin and resistin, interleukins 1β and 6, as well as changes in electrocardiographic and echocardiographic indices. At the same time this relationship was more pronounced in patients with increased risk of diastolic dysfunction and body mass index over 28.5 kg/m². These changes are due primarily to the fact that these patients suffer from interconnected metabolic disorders caused by not only elevated levels of glucose and insulin resistance, but dyslipoproteinemia, hyperleptinemia, pro-inflammatory action of resistin, interleukins 1β and 6.

Key words: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, increased body weight.

Поступила 28.02.12

УДК 612.213

С.А.С. Белал, А.Л. Кулик, А.В. Мартыненко, Н.И. Яблучанский
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И КАЧЕСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В КОНТУРЕ МЕТРОНОМИЗИРОВАННОГО ДЫХАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

На 11 здоровых добровольцах в возрасте от 20 до 27 лет исследовали влияние индивидуальной метеочувствительности на качество биологической обратной связи в контуре метрономизированного дыхания при старте со свободного дыхания под контролем параметров variability сердечного ритма. Установлено, что индивидуальная метеочувствительность взаимосвязана с состоянием регуляторных систем: низкая метеочувствительность ассоциируется с оптимальным балансом регуляторных систем организма, а высокая – с его отклонением от оптимума. Однако биологическая обратная связь в контуре метрономизированного дыхания и параметров variability сердечного ритма одинаково позитивно влияет на состояние регуляторных систем организма здоровых добровольцев независимо от исходной метеочувствительности и может использоваться как инструмент метеопрофилактики.

Ключевые слова: биологическая обратная связь, метрономизированное дыхание, variability сердечного ритма, регуляторные системы, метеочувствительность, метеопрофилактика.

В клинической медицине последних десятилетий всё шире используются неинвазивные технологии. Эта тенденция дала толчок развитию биологической обратной связи (биофидбека) как средству лечения и профилактики многих заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и других систем [1, 2].

Преимущество биофидбека состоит в возможности пациентом самостоятельно регистрировать, оценивать и контролировать собственные регуляторные системы организма с улучшением здоровья и качества жизни.

Ранее мы показали на здоровых добровольцах, что одним из наилучших в задачах такого рода является биофидбек в контуре метрономизированного дыхания при старте со свободного дыхания под контролем параметров variability сердечного ритма (ВСР) [3–4]. В этих исследованиях, несмотря на высокие показатели здоровья, у части добровольцев показатели биофидбека отклонялись от физиологических нормативов, что

могло быть связано с состоянием метеочувствительности. Метеочувствительность, как и биофидбек, определяется состоянием регуляторных систем организма [5]. В этой связи представляло интерес исследование значения индивидуальной метеочувствительности добровольцев в качестве биофидбека в контуре метрономизированного дыхания под контролем параметров ВСР, что и явилось целью данного исследования.

Объект и методы. Одиннадцати здоровым добровольцам в возрасте от 20 до 27 лет (8 женщин и 3 мужчины) провели семь сеансов биофидбека под контролем параметров ВСР. Запись ЭКГ велась с помощью компьютерного диагностического комплекса «CardioLab-2009» («ХАИ-Медика») в I стандартном отведении длительностью 7 мин, частота дискретизации сигнала составляла 1 кГц, продолжительность скользящего буфера – 1 мин [3]. Коррекция баланса регуляции осуществлялась с помощью программного модуля

© С.А.С. Белал, А.Л. Кулик, А.В. Мартыненко, Н.И. Яблучанский, 2012

Biofeedback с использованием алгоритма поиска оптимальной частоты метрономизированного дыхания со стартом со свободного дыхания. Индивидуальная метеочувствительность оценивалась с помощью Опросника метеопата в процентах от 0 до 100 [6]. Испытуемые были условно разделены на две равно- великие группы: с метеочувствительностью менее 25 % (группа с низкой метеочувствительностью) и более 25 % (группа с высокой метеочувствительностью). Все записи ВСП благодаря быстрому преобразованию Фурье были разделены на одноминутные интервалы, в которых выделялась и оценивалась мощность медленных ($V < 0,05$ Гц), средних ($L-0,05=0,15$ Гц) и быстрых ($H > 0,15$ Гц) частот [5, 7]. Эти параметры преобразовывались в двумерную координатную плоскость с осями L/H и $V/(L+H)$, соответствующими мощностям симпатовагального и нейрогуморального звеньев регуляции. Началом отсчёта служили значения физиологической нормы указанных балансов каждого испытуемого в соответствии с данными [7], что позволяло оценивать расстояние D между текущим и оптимальными значениями параметров ВСП человека.

Качество биофидбека оценивали с помощью программы MathCAD 15 на основании

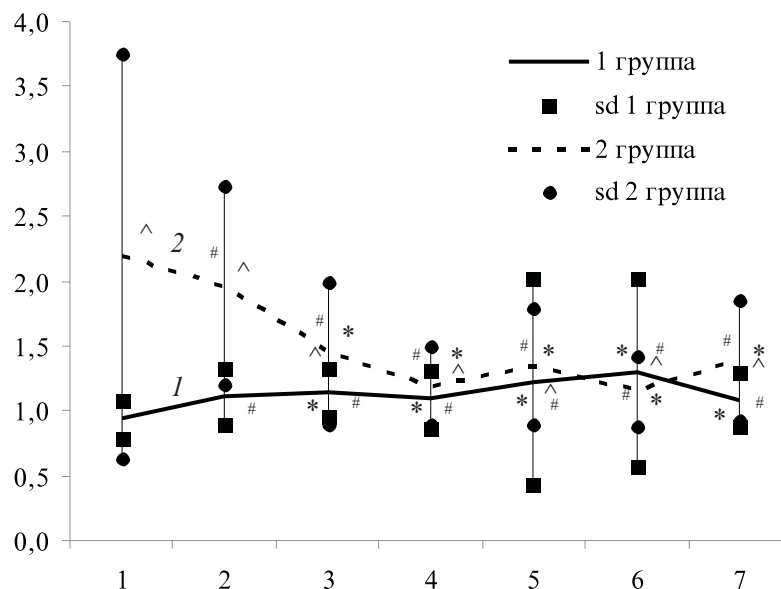
значений оптимальности (O), чувствительности (S), эффективности (E) и интегрального показателя BQI, расчёт которых описан ранее как для системы в целом, так и для каждой из ветвей регуляции [3].

Достоверность различий по индексу BQI определяли с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Изменения BQI на протяжении семи сеансов биофидбека в группах здоровых добровольцев с низкой и высокой метеочувствительностью представлены на рисунке.

В группе с низкой метеочувствительностью BQI был изначально оптимальным, с высокой – отклонялся от оптимального в сторону больших значений. На протяжении семи сеансов биофидбека в группе с низкой метеочувствительностью он претерпевал колебательные изменения вокруг исходного уровня, оставаясь в зоне оптимума, в группе с высокой метеочувствительностью – закономерно смещался в зону оптимума с достижением её уровня на третьем сеансе.

Значения оптимальности, чувствительности и эффективности для D, L/H и $V/(L+H)$ в группах здоровых добровольцев с низкой и высокой метеочувствительностью представлены в таблице.



Изменения BQI по всем испытуемым на семи сеансах биофидбека в группах с низкой (1) и высокой (2) метеочувствительностью;

$p > 0,05$; * на сеансах в группах против исходных значений; # на соседних сеансах внутри групп; ^ между группами на текущем сеансе

Значения O , S , E показателей D , L/H и $V/(L+H)$ в группах с низкой и высокой метеочувствительностью ($M \pm sd$)

Показатель	Группы с метеочувствительностью	
	низкой	высокой
D		
O	-4,65±5,99	-1,11±1,02
S	0,88±0,21	0,77±0,07
E	0,08±0,07	0,20±0,12
L/H		
O	-18,78±32,63	-6,83±10,31
S	5,83±0,40	6,21±0,45
E	0,90±0,09	0,92±0,07
$V/(L+H)$		
O	-2,04±0,45	-2,06±0,14
S	0,39±0,18	0,46±0,10
E	0,13±0,07	0,15±0,06

В группе с низкой метеочувствительностью значения OD и OL/H ниже, чем в группе с высокой при практически одинаковых значениях $OV/(L+H)$. Несколько более высокие значения sd отмечались в группе с низкой метеочувствительностью против таковых в группе с высокой ($0,77 \pm 0,07$). При этом значения SL/H в группе с низкой метеочувствительностью были несколько ниже, чем с высокой, а значения $SV/(L+H)$ мало различались между группами.

Обращают на себя внимание низкие значения ED в группе с низкой метеочувствительностью при достаточных в группе с высокой метеочувствительностью. При этом в обеих группах были практически одинаковыми значения EL/H и $EV/(L+H)$.

Несмотря на исключительную индивидуальность метеочувствительности и её связь с состоянием регуляторных систем организма, данных о влиянии их взаимоотношений на качество биофидбека в контуре метрономизированного дыхания под контролем параметров ВСП в литературе нет.

Настоящее исследование показало, что в группе здоровых добровольцев с низкой ме-

теочувствительностью состояние баланса регуляторных систем организма изначально оптимально и в биофидбеке отмечаются колебательные изменения с сохранением этого положения. В группе здоровых добровольцев с высокой метеочувствительностью параметры регуляции отклонялись от оптимума в сторону больших значений BQI , но биофидбек планомерно вёл их в зону оптимума с последующим её достижением.

В целом биофидбек в контуре метрономизированного дыхания оказывает позитивное влияние на состояние регуляторных систем организма здоровых добровольцев, оптимизируя его независимо от исходного уровня метеочувствительности, что позволяет считать методику одинаково полезной лицам как с низкой, так и с высокой метеочувствительностью.

Планомерная оптимизация баланса симпатовагальной и нейрогуморальной ветвей регуляции у лиц с высокой метеочувствительностью позволяет рекомендовать им биофидбек в контуре метрономизированного дыхания как средство метеопрофилактики.

Выводы

1. Индивидуальная метеочувствительность взаимосвязана с индивидуальным состоянием регуляторных систем.

2. Низкая метеочувствительность ассоциируется с оптимальным балансом регуляторных систем организма, высокая – с его отклонением в сторону больших значений индекса качества биологической обратной связи.

3. Биофидбек в контуре метрономизированного дыхания оказывает одинаково позитивное влияние на состояние регуляторных систем организма здоровых добровольцев независимо от исходной метеочувствительности и может использоваться как инструмент метеопрофилактики.

Перспективность исследования. В связи с погодными аномалиями последних лет, переходом на зимнее время и нарушением хода биологических часов человека представляет интерес изучить эффективность предложенной методики биофидбека у метеозависимых лиц с патологией различных систем и органов.

Список литературы

1. Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback. What is biofeedback? [электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.aapb.org>
2. *Schwartz M. S.* Biofeedback: A Practitioner's Guide. 3rd ed. / M. S. Schwartz, F. Andrasik. – N.Y: Guilford Press, 2003.
3. Качество биологической обратной связи у здоровых добровольцев в алгоритме метрономизированного дыхания при старте с возрастной физиологической нормы / С. А. С. Белал, К. И. Линская, А. Л. Кулик [и др.] // Вісник Харк. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. – 2011. – № 938. – С. 29–37.
4. Сравнение алгоритмов поиска оптимальной частоты метрономизированного дыхания при старте с физиологической нормы и со свободного дыхания у здоровых добровольцев на основании оценки качества биологической обратной связи / С. А. С. Белал, К. И. Линская, А. Л. Кулик [и др.] // Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение : матер. V Всерос. симп. / отв. ред. Р. М. Баевский, Н. И. Шлык. – Ижевск : Удмуртск. ун-т, 2011. – С. 25–30.
5. *Yabluchansky N.* The heart rate variability (HRV) point: Counterpoint discussion raises a whole range of questions, and our attention has also been attracted by the topic / N. Yabluchansky, A. Kulik, A. Martynenko // J. Appl. Physiol. – 2007. – № 102. – P. 1715.
6. Опросник метеопата [электронный ресурс] // Режим доступа: <http://meteopathy.ru/meteozavisimost-2/oprosnik-meteorata>
7. *Яблучанский Н. И.* Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу [электронный ресурс] / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко // Режим доступа: <http://dspace.univer.kharkov.ua/handle/123456789/1462>

С.А.С. Белал, О.Л. Кулик, О.В. Мартыненко, М.І. Яблучанський

МЕТЕОЧУТЛИВІСТЬ І ЯКІСТЬ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ В КОНТУРІ МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

На 11 здорових добровольцях у віці від 20 до 27 років дослідили вплив індивідуальної метеочутливості на якість біологічного зворотного зв'язку в контурі метрономізованого дихання при старті з вільного дихання під контролем параметрів варіабельності серцевого ритму. Встановлено, що індивідуальна метеочутливість взаємопов'язана зі станом регуляторних систем: низька метеочутливість асоціюється з оптимальним балансом регуляторних систем організму, а висока – з його відхиленням від оптимуму. Однак біологічний зворотний зв'язок в контурі метрономізованого дихання і параметрів варіабельності серцевого ритму однаково позитивно впливає на стан регуляторних систем організму здорових добровольців незалежно від вихідної метеочутливості і може використовуватися як інструмент метеопрофілактики.

Ключові слова: *варіабельність серцевого ритму, біологічний зворотний зв'язок, метрономізоване дихання, регуляторні системи, метеочутливість, метеопрофілактика.*

S.A.S. Belal, A.L. Kulik, A.V. Martynenko, M.I. Yabluchanskiy

METESENSITIVITY AND BIOFEEDBACK QUALITY IN THE LOOP OF PACED BREATHING IN HEALTHY VOLUNTEERS

On 11 healthy volunteers aged from 20 to 27 years the effect of individual meteosenstivity on biofeedback quality in the loop of paced breathing with the start from free breathing under the control of heart rate variability parameters were examined. It was found that personal meteosenstivity IS linked with the condition of regulatory systems: low meteosenstivity IS associated with the optimal balance of regulatory systems of the body, and high – with its' deviation from the optimum. However, biofeedback in the loop of paced breathing and heart rate variability parameters has the same positive effect on the regulatory systems of healthy volunteers regardless of the initial meteosenstivity and can be used as a tool of meteoprophylaxis.

Key words: *heart rate variability, biofeedback, paced breathing, regulatory systems, meteosenstivity, meteoprophylaxis.*

Поступила 27.01.12

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.127-053.5/.6-036:577.522/.523

І.О. Саніна

Харківський національний медичний університет

РОЛЬ ПРОЦЕСІВ АДРЕНОРЕЦЕПЦІЇ В РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ВТОРИННИХ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ

Проаналізовано стан серцево-судинної системи у дітей з порушеннями процесів реполяризації. Виявлено залежність показників ЕКГ, велоергометрії та доплерехокардіографії від стану β -адренорецепції у дітей з вторинними кардіоміопатіями. Зроблено висновок, що на сучасному етапі окремі порушення процесів реполяризації міокарда у дітей слід розглядати як привід для поглибленого кардіологічного обстеження дитини.

Ключові слова: порушення процесів реполяризації, вторинні кардіоміопатії, адренорецептори, діти.

Одним із основних проявів вторинних кардіоміопатій є порушення процесів реполяризації на ЕКГ [1]. Зміни кінцевого шлуночкового комплексу можуть виявлятися випадково як «безневинні» ЕКГ-феномени (синдром ранньої реполяризації шлуночків), неспецифічні зміни реполяризації при вегетативній дисфункції тощо), а також як прояви тяжких захворювань (гострого коронарного синдрому, синдрому Ямагучі, аномального відходження коронарних артерій, кардіоміопатії Такоцубо тощо) [2–5].

Протягом тривалого періоду окремі порушення процесів реполяризації на ЕКГ розцінювалися як варіант норми. Однак останніми роками цей факт не тільки піддається сумніву, але й активно заперечується. За даними італійських вчених Інституту спортивної медицини та науки, ризик розвитку серцевої патології в десятки разів збільшується при наявності в анамнезі порушень реполяризації [6]. В ряді експериментальних робіт відзначено потенційне аритмогенне значення синдрому ранньої реполяризації шлуночків і його зв'язок з розвитком фатальних аритмій [7].

Найбільш частою причиною зміни сегмента ST і зубця T при проведенні ЕКГ-до-

слідження у дітей і особливо у підлітків є вегетативна дисфункція у вигляді гіперсимпатикотонії, що може бути обумовлено як первинним посиленням функціонування симпатoadреналової системи, так і підвищенням її реактивності внаслідок навантаження [8]. Під навантаженням слід розуміти будь-яке стресове явище: психологічне, фізичне, соматичне захворювання тощо. Рівень адреналіну і норадреналіну в крові таких дітей як у стані спокою, так і під час навантаження підвищується вдвічі в порівнянні із нормативними показниками. У той же час в механізмі розвитку порушень реполяризації не виключається й роль підвищеної чутливості міокарда до катехоламінів [9]. Дія цих гормонів на серце реалізується через β -адренорецептори кардіоміоцитів, що значною мірою й визначає кінцевий результат їхнього впливу на міокард. Він полягає в активації ферменту аденілатциклази та посиленні синтезу циклічного аденозинмонофосфату, підвищуючи рівень енергетичного обміну. Така дія на пейсмерну тканину викликає позитивний хронотропний ефект, а на клітини робочого міокарда – позитивний інотропний ефект. Надмірний викид або тривала дія катехола-

© І.О. Саніна, 2012

мінів призводить до порушень Na^+ – Ca^{++} -рівноваги, реполяризація закінчується пізніше, ніж зазвичай, і позитивний інотропний ефект слабшає. В цих умовах можливе зниження скоротливої здатності кардіоміоцитів, тобто розвивається метаболічне пошкодження міокарда гіперадренергічного типу [4, 10], що може призвести до розвитку фатальних кардіальних подій.

Метою дослідження було встановити вплив статусу адренорецепції у дітей на розвиток і перебіг вторинних кардіоміопатій.

Матеріал і методи. Для визначення розповсюдженості змін процесів реполяризації проведено популяційне дослідження 582 школярів підліткового віку (з 10 до 17 років), що навчаються в середніх загальноосвітніх закладах міста Харкова. Всього обстежено (46,7±2,07) % хлопчиків і (53,3±2,07) % дівчаток з відносно рівномірним розподілом по навчальних закладах. До подальшого дослідження підпали 53 дитини з вторинними кардіоміопатіями – (71,7±6,2) % хлопчиків і (28,3±6,2) % дівчаток, віком від 8 до 17 років, середній вік (14,8±0,32) року), що поряд з клініко-анамнестичними даними проявлялись на ЕКГ порушеннями процесів реполяризації міокарда шлуночків. Групу порівняння склали 12 практично здорових дітей, які не мали скарг на кардіальні події та змін на ЕКГ. У всіх дітей з вторинними кардіоміопатіями встановлено вегетативну дисфункцію. У (37,7±6,7) % обстежених була виявлена хронічна соматична патологія, у (8,9±5,4) % – недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Усім дітям проведено загальноприйняте кардіологічне обстеження з використанням інструментальних методів дослідження: ЕКГ на апараті «Юкард–200» (Україна), доплерехокардіографія (ДпехоКГ) на апараті SIGMA 21 (Франція). Визначення толерантності

до фізичних навантажень проведено за допомогою велоергометрії на апараті Kettler Ergometr EX1, стану адренорецепторів – набору реагентів β -АРМ-АГАТ. Експрес-метод вивчення адренореактивності організму за величиною β -адренорецепції мембран еритроцитів (β -АРМ) базувався на факті гальмування гемолізу еритроцитів під впливом адреноблокатора. При зниженій адренореактивності кількість β -адренорецепторів на мембранах еритроцитів зменшено, зв'язування адреноблокатора зменшується та величина β -АРМ при цьому перевищує 20 ум. од. [11, 12]. В процесі проведення проби оцінювали скарги дитини, що виникали під час тесту, час відновлювального періоду, та показники артеріального тиску.

Результати та їх обговорення. Індивідуальні значення показника β -АРМ у обстежених дітей знаходились в діапазоні від 7,24 до 97,97 ум. од. В залежності від стану адренореактивності організму всі діти були розподілені на три групи: I група – діти зі значенням β -АРМ < 20,0 ум. од., II група – 20,0 < β -АРМ < 40,0 ум. од. та III група – β -АРМ > 40 ум. од. (табл. 1). У дітей групи контролю величини β -АРМ не перевищували допустимі межі та знаходились в діапазоні від 5,45 до 17,2 ум. од.

Середній вік дітей в групах, що обстежені, не різнився. Достовірно частіше у дітей з порушенням процесів реполяризації реєструвалась знижена адренореактивність, що відповідає високим значенням β -АРМ і свідчить про підвищену функціональну активність симпатoadреналової системи.

У дітей з високим рівнем β -АРМ достовірно зменшувались тривалість інтервалу RR та PQ (табл. 2). Як відомо, величина цих інтервалів чітко залежить від частоти серцевих скорочень, отже, від впливу симпатичної нервової системи.

Таблиця 1. Розподіл дітей з вторинними кардіоміопатіями в залежності від рівня β -АРМ

Група	n	Кількість дітей, (M±m) %	Середній вік, років
I (β -АРМ < 20,0 ум. од.)	11	20,755±5,624	15,0±0,7
II (β -АРМ 20–40,0 ум. од.)	19	35,8490±6,6503*	13,9±0,7
III (β -АРМ > 40,0 ум. од.)	23	43,396±6,873*	15,5±0,3
Усього	53	100	14,8±0,3

Примітка. p < 0,05.

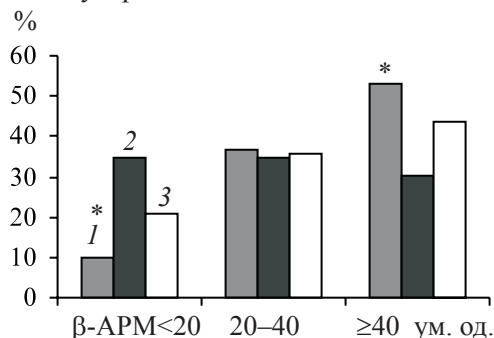
Таблиця 2. Показники ЕКГ у дітей в залежності від β -адренорецепції мембран

Показник	Рівень β -АРМ, (p \pm sp) %		
	<20	20–40	\geq 40
RR, с	0,853 \pm 0,048	0,796 \pm 0,078	0,693 \pm 0,076 (p ₁₋₃ < 0,05)
PQ, с	0,145 \pm 0,007	0,143 \pm 0,006	0,130 \pm 0,004 (p _{1-3,2-3} < 0,05)
QRS, с	0,086 \pm 0,003	0,084 \pm 0,002	0,083 \pm 0,002
QT, с	0,365 \pm 0,012	0,357 \pm 0,009	0,346 \pm 0,006
QTс, с	0,398 \pm 0,011	0,387 \pm 0,008	0,382 \pm 0,006
QT1, с	0,222 \pm 0,011	0,214 \pm 0,006	0,204 \pm 0,007
ТП, с	0,129 \pm 0,014	0,169 \pm 0,022	0,127 \pm 0,015 (p ₂₋₃ < 0,05)
Tv4, с	0,156 \pm 0,010	0,177 \pm 0,007	0,167 \pm 0,005
Tv5, с	0,140 \pm 0,015	0,156 \pm 0,006	0,149 \pm 0,006
Tv6, с	0,115 \pm 0,018	0,139 \pm 0,005	0,129 \pm 0,010
ТП, мм	2,54 \pm 0,53 (p ₁₋₂ < 0,05)	3,65 \pm 0,39	2,35 \pm 0,47 (p ₂₋₃ < 0,05)
Tv4, мм	5,09 \pm 0,89	6,63 \pm 0,81	5,35 \pm 0,73
Tv5, мм	4,73 \pm 0,80	6,03 \pm 0,88	4,16 \pm 0,69 (p ₂₋₃ < 0,05)
Tv6, мм	3,06 \pm 0,61	4,44 \pm 0,79	2,72 \pm 0,51 (p ₂₋₃ < 0,05)

Примітка. p_{1-2, 1-3, 2-3} – достовірність відмінностей показників у дітей різних груп.

В ході дослідження встановлено, що підвищення активності симпатoadреналової системи достовірно призводить до порушень процесів реполяризації, які проявляються сплюсненням і поширенням зубця Т.

При аналізі розповсюдженості порушень кінцевого шлуночкового комплексу на ЕКГ достовірно частіше реєструвались неспецифічні порушення процесів реполяризації у вигляді сплюснення або інверсії зубця Т (рисунки). Синдром ранньої реполяризації шлуночків зустрічався з однаковою частотою у



Рівень адренореактивності у дітей з неспецифічними порушеннями процесів реполяризації (1), синдромом ранньої реполяризації шлуночків (2) та у загальній кагорти (3). * p<0,05

дітей як з нормальними показниками β -АРМ, так і з проявами гіперадренергії. Це спростовує думку про переважаючу роль парасимпатичної нервової системи в генезі даного синдрому.

У (62,5 \pm 18,3) % пацієнтів з нормальною β -АРМ, що відповідає фізіологічному рівню активності симпатoadреналової системи, виявлена неадекватна адаптація до фізичних навантажень, яка була зумовлена детренованістю дитини на тлі хронічної соматичної патології. Лише у (12,5 \pm 5,9) % дітей з високими показниками β -АРМ реєструвалась адекватна толерантність до фізичних навантажень.

При оцінці діастолічної функції лівого шлуночка у дітей з різним рівнем симпатoadреналової активності виявлено, що по мірі збільшення показника β -АРМ кількість відхилень в параметрах трансмітрального потоку посилюється (табл. 3). Так, достовірно частіше діастолічна дисфункція лівого шлуночка реєструється в групі дітей з високими показниками β -АРМ. Загалом діастолічна дисфункція лівого шлуночка виявлялась у (75,0 \pm 6,06) % обстежених дітей.

Таблиця 3. Кількість дітей з порушеннями процесів реполяризації

Тип діастолічної дисфункції	Кількість дітей, %, з рівнем β -АРМ, ум. од.		
	<20	20–40	≥ 40
Рестриктивний	22,22 \pm 14,70	35,29 \pm 11,95	42,11 \pm 11,64
Псевдонормалізації	22,22 \pm 14,70	23,53 \pm 10,60	47,37 \pm 11,77
Усього	44,44 \pm 17,57	58,82 \pm 12,30*	89,47 \pm 7,23 [#]

Примітка. Достовірність між групами: * $p < 0,05$; [#] $p < 0,01$.

Висновки

1. У (79,2 \pm 5,6) % дітей з вторинними кардіоміопатіями встановлено підвищення активності симпатoadреналової системи за даними показника β -АРМ.

2. Підвищення активності симпатoadреналової системи призводить до порушень процесів реполяризації.

3. У (62,3 \pm 6,7) % дітей з вторинними кардіоміопатіями виявляється зниження толерантності до фізичних навантажень.

4. У (75,0 \pm 6,06) % обстежених дітей реєструється діастолічна дисфункція лівого

шлуночка, достовірно частіше у дітей з високими показниками β -АРМ.

5. У дітей з синдромом ранньої реполяризації шлуночків виявлено збільшення рівня β -АРМ, що може свідчити про вплив симпатoadреналової системи на розвиток даного синдрому.

6. На сучасному етапі окремі порушення процесів реполяризації міокарда у дітей та підлітків слід розглядати не як варіант норми, а як привід для поглибленого кардіологічного обстеження дитини в умовах спеціалізованого кардіологічного відділення.

Список літератури

1. Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии / Л. М. Макаров. – М. : Медпрактика, 2006. – 256 с.
2. Кардиомиопатии Такоцубо у подростков – новый клинический вариант неклассифицируемых кардиомиопатий / А. С. Сенаторова, И. А. Стенковая, А. И. Страшок [и др.] // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2010. – Т. 13, № 2. – С. 30–39.
3. Маски острого коронарного синдрома у детей / А. С. Сенаторова, И. А. Санина, М. А. Гончарь [и др.] // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2011. – Т. 2, № 2 (54). – С. 112–115.
4. Леонтьева И. В. Лекции по кардиологии детского возраста / И. В. Леонтьева. – М. : Медпрактика-М, 2005. – 536 с.
5. Сухарева Г. Э. Острый коронарный синдром как педиатрическая проблема. Ч. 1 / Г. Э. Сухарева, Н. В. Лагунова, Н. Н. Руденко // Здоровье ребенка. – 2007. – № 4 (7). – С. 77–82.
6. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities / A. Pelliccia, F. M. Di Paolo, F. M. Quattrini [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 152–161.
7. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization / M. Hassager, N. Derval, F. Sacher [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2016–2023.
8. Белоконь Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей : руководство для врачей : В 2 т / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – М. : Медицина, 1987. – Т. 1. – 448 с.
9. Лиманкина И. Н. Кардиомиопатия Такоцубо / И. Н. Лиманкина // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 48–58.
10. Кушаковский М. С. Метаболические болезни сердца / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 2000. – 128 с.
11. Стрюк Р. И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р. И. Стрюк, И. Г. Длуская. – М., 2003. – 160 с.
12. Тихомирова И. А. Адренореактивность организма и агрегатные свойства эритроцитов в норме и при патологии / И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев, Е. П. Гусева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – С. 63–68.

И.А. Санина

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ АДРЕНОРЕЦЕПЦИИ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ВТОРИЧНЫХ КАРДИОМИОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

Проанализировано состояние сердечно-сосудистой системы у детей с нарушениями процессов реполяризации. Выявлена зависимость показателей ЭКГ, велоэргометрии и доплерэхокардиографии от состояния β -адренорецепции у детей с вторичными кардиомиопатиями. Сделан вывод, что на современном этапе отдельные нарушения процессов реполяризации миокарда у детей следует рассматривать как повод для углублённого кардиологического обследования ребенка.

Ключевые слова: нарушение процессов реполяризации, вторичные кардиомиопатии, адренорецепторы, дети.

I.A. Sanina

THE ROLE OF ADRENERGIC RECEPTORS IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF SECONDARY CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN

The state of the cardiovascular system in children with repolarization violations. The dependence of the parameters of ECG, dopplerechocardiography and cycle ergometry on the state of β -adrenergic receptors in children with secondary cardiomyopathies. Drawn conclusion, that on the modern stage separate violations of processes repolarization of myocardium for children it follows to examine as an occasion of deep cardiologic inspection of child.

Key words: repolarization violations, secondary cardiomyopathy, β -adrenergic receptors, children.

Поступила 27.03.12

УДК 616.233-002-036.11-07-053.2

Г.С. Сенаторова, О.С. Лупальцова
Харківський національний медичний університет

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ БРОНХІТІВ У ДІТЕЙ

Досліджено етіологічні фактори, клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні особливості перебігу гострих бронхітів у дітей. Показано, що до факторів несприятливого прогнозу трансформації бронхітів в інші нозологічні форми слід віднести спадково-конституційну схильність до захворювань бронхолегеневої системи та алергічних реакцій, більшу клінічну вираженість патологічних ознак з боку респіраторної системи та порушення в системному імунитеті.

Ключові слова: *гострі бронхіти, діти, фактори ризику.*

Хвороби органів дихання займають значне місце в структурі дитячої захворюваності і залишаються важливою проблемою в педіатрії. Останніми роками зріс інтерес дитячих пульмонологів до проблеми рецидивуючих респіраторних захворювань [1, 2]. Рецидивуючими симптомами бронхіальної обструкції маніфестує великий спектр різних патологічних станів (бронхіальна астма, рецидивуючий бронхіт, облітеруючий бронхіоліт, ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт) [3, 4]. У зв'язку з цим диференціальна діагностика між ними є надзвичайно складним завданням. Сьогодні можна назвати близько 200 захворювань, які мають ознаки хронічних обструктивних захворювань легень, що складає близько 20 % усіх захворювань органів дихання [5, 6]. Тому відносити їх до групи рідких хвороб, як це робилося раніше, вже не можна. Проблеми з діагностикою цих захворювань призводять до відсутності або пізнього початку лікувальних і профілактичних заходів [7, 8].

Метою дослідження було удосконалення прогнозу перебігу гострих бронхітів на основі вивчення етіології, клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних особливостей їх у дітей.

Матеріал і методи. В дослідження було включено 43 хворих дитини з бронхолегеневою патологією, які знаходилися на стаціо-

нарному лікуванні в пульмонологічному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні м. Харкова. Основну групу склали 22 (51,2 %) дитини з гострим бронхітом і рецидивуючими епізодами бронхообструктивного синдрому в анамнезі, з них 13 (59,1 %) хлопчиків і 9 (40,9 %) дівчаток, віком (7,1±4,1) року. До групи порівняння увійшла 21 (48,8 %) дитина, хвора на пневмонію з гострим перебігом, з них 12 (57,1 %) хлопчиків і 9 (42,9 %) дівчаток, віком (7,3±3,3) року. Отже, групи були співставлені за віком і статтю.

Обстеження складалося з визначення скарг, анамнезу; вмісту імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G у сироватці крові методом радіальної імунодифузії за Manchini et al.; кількості популяції та субпопуляції лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25); рівня ЦІК методом селективної преципітації поліетиленгліколем 3,5 %. З метою оцінки фагоцитарної здатності нейтрофілів крові, зокрема визначення фагоцитарного числа й індексу, використана методика, запропонована Д.В. Білокриницьким; бактерицидну активність нейтрофілів оцінено за тестом з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) за G. Stuart (1983) в модифікації В.С. Нагоєва. Отримані дані статистично оброблені.

Результати та їх обговорення. Під час аналізу преморбідного фону визначено, що

© Г.С. Сенаторова, О.С. Лупальцова, 2012

тривалість грудного вигодовування у хворих з бронхітами була вища в 1,33 раза, ніж у хворих з пневмоніями ($p < 0,05$), та складала ($11,4 \pm 5,8$) міс проти ($8,6 \pm 6,3$) міс у хворих групи порівняння. І хоча відносна різниця незначна, тривалість грудного вигодовування більша, ніж 6 місяців, у 1,49 раза ($p < 0,05$) частіше відмічалася у дітей з гострими бронхітами в порівнянні хворими на пневмонію з гострим перебігом (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих з гострими бронхітами та пневмоніями в залежності від тривалості грудного вигодовування

Група	n	Кількість хворих, %, з тривалістю грудного вигодовування, міс	
		до 6	>6
Штучне вигодовування		0	19,4
Основна	22	36,6	63,6
Порівняння	21	38,1	42,8

Слід відзначити, що обтяжена спадковість відносно захворювань бронхолегеневої системи в 1,72 раза частіше ($p < 0,05$) зустрічалася у хворих з гострими бронхітами, ніж у хворих з пневмонією, тоді як обтяжена спадковість відносно бронхіальної астми в 3,8 раза ($p < 0,05$).

При проведенні дослідження алергологічного анамнезу було виявлено, що харчова алергія зустрічалася частіше в 1,43 раза у хворих з гострим бронхітом в порівнянні з хворими на пневмонію ($p < 0,05$), медикаментозна алергія також у 2,08 раза частіше зустрічалася у хворих з гострим бронхітом, ніж у хворих на пневмонію з гострим перебігом ($p < 0,05$). Наявність більше ніж п'яти епізодів бронхообструктивного синдрому в анамнезі зустрічалася частіше в 2,27 раза ($p < 0,05$) у хворих з гострими бронхітами і відмічалась у 19 ($86,3 \pm 7,3$) % хворих на гострі бронхіти та у 8 ($38,1 \pm 10,5$) % хворих на пневмонію з гострим перебігом. Наявність пневмоній в анамнезі частіше в 1,91 раза відмічалася у хворих на пневмонію з гострим перебігом в порівнянні з хворими з гострими бронхітами ($p < 0,05$). Тобто тривалість грудного вигодовування, обтяжений спадковий і алергологічний анамнез можуть бути розцінені як фактори ризику формування хронічних і рецидивуючих захворювань бронхолегеневої системи.

Характеризуючи зміни в клінічному аналізі крові, слід відмітити наявність лімфопенії у 3 ($14,3 \pm 7,3$) % хворих основної групи

та у 7 ($31,8 \pm 10,1$) % хворих групи порівняння та підвищеної ШОЕ відповідно у 4 ($18,2 \pm 8,2$) та 7 ($31,8 \pm 10,1$) % хворих.

При визначенні особливостей імунного статусу досліджуваних груп виявлено лейкоцитоз у 11 ($50,0 \pm 10,6$) % дітей, хворих на гострий бронхіт, та у 2 ($9,0 \pm 6,1$) % хворих на пневмонію з гострим перебігом ($p < 0,05$). Зниження продукції Т-лімфоцитів (СД2, СД3) відмічено у 13 ($59,09 \pm 10,4$) % дітей з

гострим бронхітом та у 6 ($28,6 \pm 9,8$) % – з пневмонією з гострим перебігом.

При аналізі імунного статусу досліджуваних груп (табл. 2) відмічено, що рівень лімфоцитів в абсолютній кількості був знижений в 1,63 раза у хворих на пневмонію з гострим перебігом при порівнянні з хворими на гострий бронхіт ($p < 0,05$). Спостерігалось зниження рівня Т-лімфоцитів (СД3) в абсолютній кількості в 1,95 раза у хворих на пневмонію з гострим перебігом ($p < 0,05$). Статистично вірогідних відмінностей між рівнями Т-лімфоцитів (СД4 та СД8) у крові у пацієнтів досліджуваних груп не спостерігалось. Індекс імунорегуляції СД4/ СД8 у хворих на пневмонію з гострим перебігом був знижений в 1,19 раза проти показників хворих з гострими бронхітами ($p < 0,05$). У хворих на пневмонію з гострим перебігом відзначалося вірогідне зменшення абсолютного вмісту В-лімфоцитів (СД22) в 1,57 раза ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками хворих на гострий бронхіт. Звертала на себе увагу більш знижена продукція IgA, IgM та IgG ($p < 0,05$) у хворих з пневмоніями в порівнянні з хворими на гострий бронхіт, що відображає відсутність задовільної імунної відповіді на патоген і може бути предиктором формування рецидивуючої та хронічної патології респіраторного тракту. Фагоцитарна активність моноцитів і нейтрофілів у хворих на гострий бронхіт складала 2,09 ум. од., у хворих на пневмонію з гострим

Таблиця 2. Порівняльна характеристика рівня CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD22 у хворих на гострий бронхіт і пневмонію з гострим перебігом (M±m)

Імунологічні показники	Хворі на гострий обструктивний бронхіт (n=22)	Хворі на пневмонію (n=21)	p
Лейкоцити, абс. ×10 ⁹ /л	10,16±3,70	8,20±1,60	<0,05
Лімфоцити, абс. ×10 ⁹ /л	4,40±2,10	2,70±1,12	<0,05
CD3, абс. ×10 ⁹ /л	2,90±1,50	1,48±0,70	<0,05
CD4, %	33,40±6,60	26,50±5,80	>0,05
CD8, %	26,60±5,60	24,20±4,80	>0,05
CD4/CD8	1,30±0,32	1,09±0,08	<0,05
CD22, абс. ×10 ⁹ /л	1,02±0,50	0,65±0,25	<0,05

перебігом – 1,79 ум. од. Підвищена бактеріцидна активність нейтрофілів (НСТ-тест) була виявлена у 18 (81,8±8,2) % хворих на гострий бронхіт і у 13 (61,9±10,5) % хворих на пневмонію з гострим перебігом.

Відсотковий рівень спонтанного НСТ-тесту був більш знижений – в 1,26 раза – у хворих на пневмонію з гострим перебігом у порівнянні з таким у хворих на гострий бронхіт (p<0,05). Відмічалось зниження рівня фагоцитарної кількості одиниць у 1,16 раза у хворих з пневмонією з гострим перебігом в порівнянні з показниками у хворих з гострим бронхітом (p<0,05). На нашу думку, зниження фагоцитарної активності у хворих з пневмоніями обумовлено тяжкістю захворювання на пневмонію обстежених дітей і може розглядатися як маркер імунодефіцитного стану щодо фагоцитарної ланки імунітету.

Список літератури

1. Антипкин Ю. Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы / Ю. Г. Антипкин, В. Ф. Лапшин // Здоров'я України. – 2008. – № 18 (1). – С. 19–21.
2. Гайдаш І. А. Показники клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на пневмонію / І. А. Гайдаш // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г. О. Можасва. – 2008. – № 9 (2). – С. 81–86.
3. Состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета и системы фагоцитоза у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от спектра сенсibilизации / Ю. Л. Мизерницкий, Т. В. Косенкова, В. В. Маринич [и др.] // Аллергология. – 2005. – № 2. – С. 23–27.
4. Геренг Е. А. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е. А. Геренг // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 65–68.
5. Імунологічні аспекти реабілітації дітей, хворих на затяжну бронхолегеневу патологію запального генезу / Г. С. Сенаторова, О. Л. Логвінова, Н. Р. Бужинська, В. В. Костенко // Вісник наук. досліджень. – 2004. – № 2. – С. 214–216.
6. Порахонько Н. А. Патогенетические особенности хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Н. А. Порахонько, И. М. Лаптева // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 120–123.

7. Костирко Н. І. Цитоморфологічна характеристика рецидивуючих захворювань бронхолегеневої системи у дітей / Н. І. Костирко, О. Б. Синовєрська, Л. Я. Литвинєць // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 28–32.

8. Яичник А. И. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению / А. И. Яичник, Г. П. Победенная // Укр. пульмонолог. журн. – 2005. – № 1. – С. 60–63.

A.S. Senatorova, O.S. Lupaltsova

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ

Исследованы этиологические факторы, клиничко-анамнестические, лабораторно-инструментальные особенности течения острых бронхитов у детей. Показано, что к факторам неблагоприятного прогноза трансформации бронхитов в другие нозологические формы следует отнести наследственно-конституционную склонность к бронхолегочным заболеваниям и аллергическим реакциям, более выраженные клинические патологические признаки и нарушения в иммунной системе.

Ключевые слова: острые бронхиты, дети, факторы риска.

G.S. Senatorova, O.S. Lupaltsova

CLINICAL AND LABORATORICAL CHANGES IN COURSE OF BRONCHITIS IN CHILDREN

This article has been performed the investigation of etiology, symptoms, anamnesis and immunity system characteristics in children with bronchitis. There has been identified factors of unfavourable prognosis of bronchitis transformation in other lung diseases, which include genetic predisposition to pulmonary diseases and allergic reaction, clinically apparent symptoms, disorder of immunity system.

Key words: acute bronchitis, children, risk factors.

Поступила 12.03.12

УДК 616.233/24-007.17-008.842.4-053.4-074:612.017.1

Л.М. Черненко

Харківський національний медичний університет

РІВЕНЬ ІЛ-1 β ТА ФНП- α В ІНДУКОВАНОМУ МОКРОТИННІ ПРИБРОНХОЛЕГЕНЕВІЙ ДИСПЛАЗІЇ

Досліджено рівні ІЛ-1 β та ФНП- α в індукованому мокротинні у дітей із бронхолегеневою дисплазією в призмі залученості в патологічний процес системи протеїназа-інгібітор протеїназ. Визначення рівнів прозапальних цитокінів у індукованому мокротинні свідчить про персистенцію хронічного запалення дихальних шляхів і може враховуватися під час призначення інгаляційних кортикостероїдів з протизапальною метою.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, прозапальні цитокіни, хронічне запалення.

В концепції Державної програми «Здорова дитина на 2008–2017 роки» відмічено, що охорона здоров'я дітей є пріоритетним завданням державної політики України і сучасного суспільства. Незважаючи на стрімке впровадження новітніх технологій в неонатологію, показники неонатальної смертності в країні не зменшуються [1]. Тому зниження смертності немовлят є одним з найважливіших завдань вітчизняної педіатрії. Патологія респіраторного тракту знаходиться на провідних позиціях у структурі захворюваності дитячого населення. Анатомо-фізіологічні особливості бронхіального дерева визначають високу частоту захворювань з ураженням дрібних бронхів у дітей раннього віку та сприяють розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД) [2–5]. Дане захворювання є однією із причин смертності та інвалідності серед дітей раннього віку. У 42 % дітей із БЛД захворювання має хронічний перебіг з формуванням віддалених легеневих наслідків, таких як хронічний бронхіт, інтерстиціальний пневмоніт, емфізема легень, облітеруючий бронхіоліт, рецидивуючий бронхіт, пневмосклероз, бронхоектаз [4, 6]. Морфологічні зміни дихальної системи під час формування бронхолегеневої дисплазії характеризуються зменшенням діаметра бронхів, метаплазією бронхіального епітелію, гіпертрофією та гіперплазією гладенької мускулатури бронхіол

і бронхів, перибронхіальною гіперпластичною інфільтрацією, персистуючим інтерстиціальним набряком, інтерстиціальним фіброзом [3, 4, 7, 8]. Макрофаги і тучні клітини, присутні в тканинах, де виникло запалення, активуються і вивільняють різноманітні медіатори, цитокіни і хемокіни. Ключова роль в реалізації запальної реакції і в цілому реакцій першої лінії імунного захисту належить інтерлейкіну-1 (ІЛ-1, α - та β -форми), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-12 (ІЛ-12) та фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) [2, 5]. Підтвердженням цього є високі концентрації в сироватці крові, хворих на бронхолегеневу дисплазію, прозапальних цитокінів (насамперед, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП- α). Однак даних щодо рівня концентрацій зазначених цитокінів у індукованому мокротинні, враховуючи постнатальний розвиток бронхолегеневої системи, у відомій нам літературі ми не знайшли. Крім того, тривала циркуляція і гіперпродукція цитокінів має несприятливе прогностичне значення.

На сьогодні однією з найсуттєвіших проблем дитячої пульмонології є пошук шляхів, що дозволять загальмувати прогресування хронічного захворювання легень. Тому продовжується пошук більш чутливих, тонких маркерів подальшого ураження клітин і поступового зниження функції легень. Відомо, що незалежно від типу первинного ураження

© Л.М. Черненко, 2012

легені зазнають адаптивних гемодинамічних, біохімічних, клітинних та молекулярних змін, які характеризуються «ендотеліальною травмою» і акумуляцією депозитів екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції, що призводять до підвищення проникності мембран і ремоделювання інтерстиціальної тканини з можливим виходом у фіброз. Стан ендотелію, кількість екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції залежать від співвідношення між продукцією і руйнуванням білків протеазами [9]. Фрагменти еластину (при деструкції екстрацелюлярного матриксу легеневої паренхіми) можуть підтримувати запалення, діючи як потужні хемостатичні агенти для макрофагів і нейтрофілів. Запускається порочне коло запалення із залученням прозапальних цитокінів, і дія протеїназ розповсюджується на більш значні ділянки легень [9, 10].

Метою дослідження було оцінити рівні ІЛ-1 β , ФНП- α в індукованому мокротинні дітей із бронхолегеневою дисплазією.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі обласного центру діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей Харківської обласної дитячої лікарні. Обстежено 68 дітей віком від 1 місяця до 3 років. У 33 з них діагностовано класичну форму БЛД (1-ша група), у 18 – нову форму БЛД (2-га група), у 17 – БЛД доношених (3-тя група). Діагноз бронхолегенева дисплазія був встановлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб Х перегляду, критерії тяжкості визначалися за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного суспільства (2009 р.).

Забір 0,5 мл індукованого мокротиння проводився усім пацієнтам із БЛД натще після інгаляції ізотонічного розчину NaCl. Інформовану згоду батьки дітей підписували до початку дослідження.

Цифрові дані статистично обробили з використанням критеріїв Стюдента, Манна–Уїтні та Краскела–Уолліса. Результати вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. В індукованому мокротинні дітей з різними формами БЛД, порівняно з контролем, відзначалося вірогідне підвищення рівнів ІЛ-1 β і ФНП- α (рис. 1, 2).

Дисперсійний аналіз Краскела–Уолліса був значущим як для рівня ІЛ-1 β , так і для рівня ФНП- α . U-критерій Манна–Уїтні був незначущим. Це дає право стверджувати, що характеристики відповідних показників різних груп статистично не різнилися між собою, а рівень активності прозапальних цитокінів вірогідно підвищений порівняно з контролем і не залежить від належності дитини із БЛД до тієї чи іншої групи.

Відсутність статистично значущих відмінностей рівня ІЛ-1 β та ФНП- α у дітей з різними формами БЛД свідчить, що БЛД – це хронічний процес, зумовлений морфологічними змінами бронхолегеневої системи, разом з якими може нашаровуватися хронічний запальний процес. Саме хронічне запалення бронхоальвеолярної системи стає причиною міграції нейтрофільних лейкоцитів, макрофагів, моноцитів, Т- і В-лімфоцитів у вогнище запалення, а зазначені клітини є продуцентами і головним джерелом ІЛ-1 β в організмі [11]. ІЛ-1 β є секреторним цитокіном,

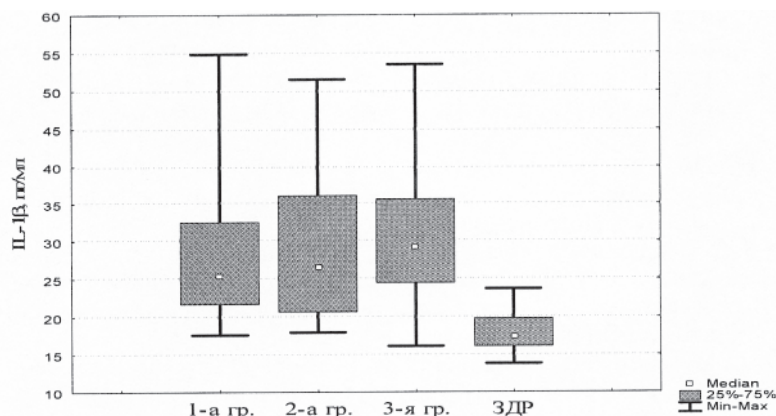


Рис. 1. Рівень активності ІЛ-1 β в індукованому мокротинні дітей з бронхолегеневою дисплазією поза активністю основного захворювання

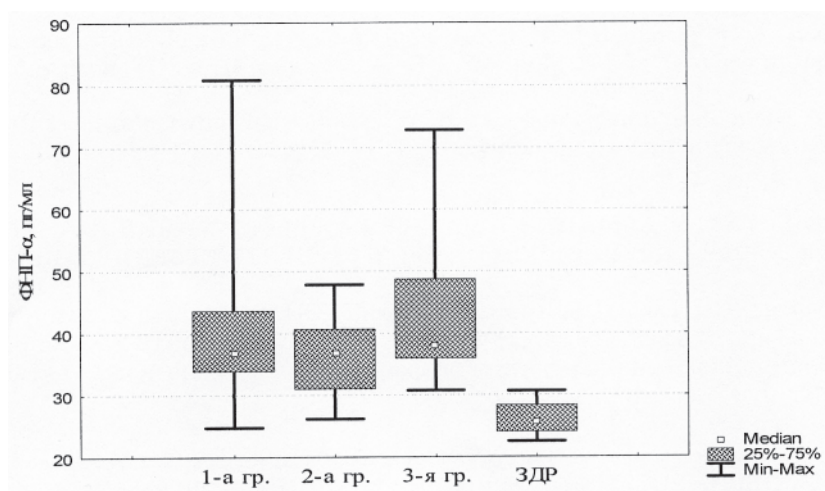


Рис. 2. Рівень активності ФНП- α в індукованому мокротинні дітей з бронхолегеневою дисплазією поза активністю основного захворювання

який здійснює свою дію як місцево, так і на системному рівні: обмежує поширення інфекції, елімінацію мікроорганізмів та відновлює цілісність пошкоджених тканин. Невід'ємною складовою частиною біологічної дії ІЛ-1 β є його стимулюючий вплив на метаболізм сполучної тканини завдяки проліферації фібробластів, підвищенню синтезу одночасно колагену і колагенази, протеїназ різної дії [4, 7, 9, 11]. Тому було проаналізовано характер кореляційних зв'язків прозапальних цитокінів з деякими показниками системи протеїназа–інгібітор протеїназ і виявлені вірогідні негативні кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-1 β і тоніну ($r = -0,22$, $p = 0,05$) та активністю кальпаїнів ($r = -0,22$, $p = 0,05$). Було зроблено припущення, що підвищений рівень прозапального цитокіну в даному випадку виконує захисну реакцію від активності протеїназ вазоконстрикторної та апоптогенної дії. Доказом цього є вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 β та активністю α -2-МГ ($r = +0,32$, $p = 0,004$) як головного інгібітора зазначених протеїназ.

ФНП- α – ключовий медіатор і цитокінін імунної відповіді, основними продуцентами якого є активовані лімфоцитами макрофаги, які сприяють обмеженню патологічного процесу. Однак постійна стимуляція, зумовлена персистенцією інфекції, слугує хронічним антигенним стимулом і може призвести до ушкодження легеневої тканини в результаті виділення ряду речовин – активних метаболітів, протеїназ, ферментів гідролаз, монокі-

нів [11]. У нашому дослідженні цьому доказом є вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- α і загальною активністю протеїназ ($r = +0,21$, $p = 0,05$) та негативний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- α і еластазо-інгібіторною активністю α -1-інгібітора протеаз в сироватці крові ($r = -0,21$, $p = 0,05$).

Кількість екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції визначається співвідношенням між продукцією й руйнуванням білків протеазами. Фіброз інтерстицію може бути наслідком зменшення активності протеїназ, можливо, через порушення балансу протеїназа–інгібітор. У зв'язку з цим проаналізовані кореляційні зв'язки між рівнем прозапальних цитокінів і складовими системи протеїназа–інгібітор протеїназ (рис. 3).

Одночасність, односпрямованість та взаємозалежність зазначених патологічних ефектів прозапальних цитокінів і дисбалансу системи протеїназа–інгібітор протеїназ дозволили зробити припущення (спираючись на високу активність цих цитокінів у обстежуваних дітей), що при БЛД ІЛ-1 β і ФНП- α приймають активну безпосередню участь у патологічному процесі, який в кінцевому підсумку призводить до розвитку пневмофіброзу. Досить виразно одержані кореляційні зв'язки ілюструють активну участь цих цитокінів у провокуванні посиленого утворення мезангіального матриксу і колагену, що також сприяє експансії екстрацелюлярного матриксу і призводить до фіброзу інтерстицію [3,

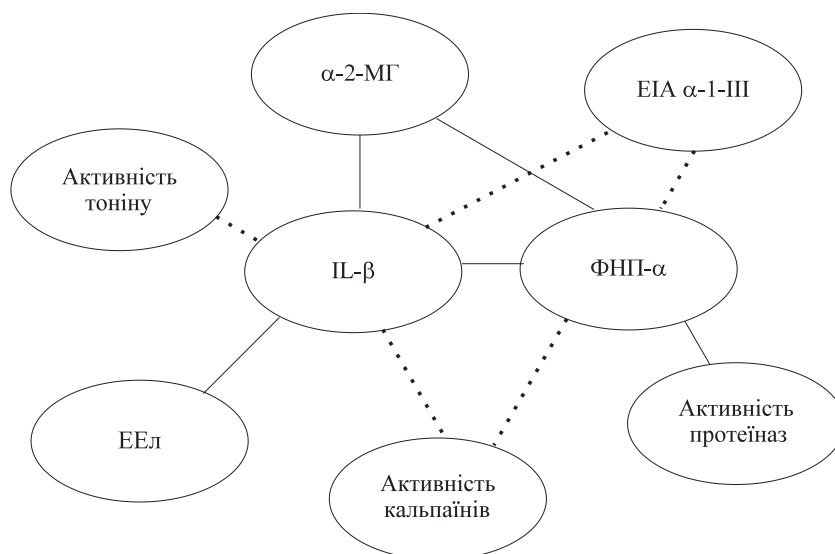


Рис. 3. Кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-1β і ФНП-α в індукованому мокротинні та показниками системи протеїназа–інгібітор протеїназ у сироватці крові дітей із бронхолегеневою дисплазією поза активністю основного захворювання, наведено лише статистично значущі зв'язки, $p < 0,05$ – прямий зв'язок; - - - зворотний

11]. Наявність позитивного зв'язку між ендотеліальною еластазою крові і ІЛ-1β в індукованому мокротинні доводить участь цього цитокіну в формуванні структурних змін, підвищенні жорсткості судин, зменшенні еластичності волокон.

Таким чином, у дітей із бронхолегеневою дисплазією має місце значне підвищення рівнів прозапальних цитокінів у індукованому мокротинні й дисбаланс системи про-

теїназа–інгібітор протеїназ у сироватці крові, що веде до накопичення екстрацелюлярного матриксу та активації фібротичних процесів у легенях.

Вивчення зазначених прозапальних цитокінів може враховуватися під час клінічного моніторингу за дітьми із бронхолегеневою дисплазією з метою визначення тривалості застосування інгаляційних протизапальних препаратів.

Список літератури

1. Здоровье детей Украины: актуальные проблемы и пути их решения / В. В. Бережной, В. Г. Майданник, Е. Е. Шунько [и др.] // Здоров'я України. – 2004. – № 107. – С. 30–34.
2. Давыдова И. В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей : автореф. дис. ... докт. мед. наук / И. В. Давыдова. – М., 2010. – 48 с.
3. Козарезов С. Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Н. Козарезов. – Минск, 2010. – 20 с.
4. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией : руководство для практикующих врачей / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко. – М., 2010. – С. 151.
5. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Е. А. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86 (4). – С. 35–42.
6. Бронхолегочная дисплазия у детей / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Л. Н. Черненко, Г. Р. Муратов // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (16). – С. 36–38.
7. Шишко Г. А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии : уч.-метод. пособие для врачей / Г. А. Шишко, Ю. А. Устинович. – Минск, 2006. – С. 31.
8. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Г. Р. Муратов, Г. А. Золотухина, Л. Н. Черненко // Совр. педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 105–112.

9. *Веремеенко К. Н.* Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – К. : Здоров'я, 1988. – С. 198.

10. *Веремеенко К. Н.* Протеолитические ферменты и апоптоз / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, В. С. Нагибин // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 6. – С. 10–24.

11. *Кетлинский С. А.* Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Екатеринбург : Фолиант, 2008. – С. 552.

Л.Н. Черненко

УРОВЕНЬ ИЛ-1 β И ФНО- α В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ ПРИ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Исследованы уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в индуцированной мокроте у детей с бронхолёгочной дисплазией в призме вовлечённости в патологический процесс системы протеиназа–ингибитор протеиназ. Определение уровней провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте свидетельствует о персистенции хронического воспаления дыхательных путей и может учитываться при назначении ингаляционных кортикостероидов с противовоспалительной целью.

Ключевые слова: бронхолёгочная дисплазия, провоспалительные цитокины, хроническое воспаление.

L.M. Chernenko

LEVEL IL-1 β AND TNF- α IN SPUTUM INDUCED OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

The article presents research data levels of IL-1 β and TNF- α in induced sputum in bronchopulmonary dysplasia children in the prism of involvement in the pathological process of proteinase–proteinase inhibitor. Determination of levels of proinflammatory cytokines in induced sputum shows persistence chronic airway inflammation and may be taken into account when assigning inhaled corticosteroids with anti-inflammatory purposes.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, proinflammatory cytokines, chronic inflammation.

Поступила 17.02.12

УДК 616.248-053.5-092:612.017

В.Г. Чернуский, Н.Н. Попов, А.Д. Морозова,
О.Л. Говаленкова, О.А. Власенко*

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина
Харьковский национальный медицинский университет

На достоверном фактическом материале изучена роль провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β у 228 детей, больных БА, в возрасте от 5 до 14 лет в периоде обострения. Впервые показано, что иммунная система осуществляет антицитокиновый контроль провоспалительных цитокинов, нарастающий от легкого к тяжёлому течению заболевания. Это даёт возможность проводить иммунодиагностику и дифференциацию клинических форм и степени тяжести течения БА, а также разрабатывать новые подходы к её фармакотерапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, цитокины, аутоантитела, сенсibilизированные Т-лимфоциты.

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором имеют место обратимая обструкция и гиперреактивность бронхов в ответ на различные стимулы – иммунологические, нейрогенные, физические, химические. Большинство исследователей относит БА к аллергическим заболеваниям, в основе которых лежат иммунологические механизмы [1–3]. До сих пор их роль остаётся предметом изучения. Простая реакция антиген – антитело не отражает всех сложных формирований ответа иммунной системы на различные антигены (экзогенные и эндогенные) при различных клинических формах БА у детей. Иммунный ответ у данного контингента детей проявляется развитием клеточных и гуморальных реакций, однако это деление не совсем правомочно, так как иммунный ответ – это единый процесс, включающий различные эффекторные клетки, которые в зависимости от вида антигена продуцируют цитокины и хемоаттрактанты с бронхоконстрикторными свойствами. В клеточных реакциях принимают участие и постоянно взаимодействуют различные виды сенсibilизированных к различным антигенам клеток как циркулирующих в крови и лимфе (лимфо-

циты, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, базофилы, тромбоциты и др.), так и фиксированных (эндоцелиоциты, эпителиоциты, фибробласты и др.). Степень их участия определяется видом антигена (инфекционным, неинфекционным – «секвестрированными» антигенами бронхолегочной системы, возникающими при прогрессировании хронического продуктивного воспаления в бронхолегочной системе при БА). Взаимодействие этих клеток обеспечивается разнообразными гуморальными факторами (цитокинами, иммуноглобулинами, системой комплемента, молекулами адгезии селектинов P, L, E, интегринов, медиаторами, гормонами, эндорфинами и др.), которые являются не только продуктами секреции данных клеток, но и при их гиперпродукции способны оказывать цитотоксическое воздействие на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы у детей, больных БА [4–6]. В последнее время всё больше внимания исследователи уделяют цитокинам сенсibilизированных Т-лимфоцитов – фактору некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкину 4 (ИЛ-4) и интерлейкину 1 β (ИЛ-1 β) в патогенезе БА у детей. Повышение их уровня зарегистрировано у всех детей, больных БА, и коррелирует

© В.Г. Чернуский, Н.Н. Попов, А.Д. Морозова и др., 2012

с тяжестью заболевания [6–8]. Гиперпродукция данных цитокинов в организме детей, больных БА, по физиологическим механизмам должна регулироваться самой иммунологической системой, её гуморальным звеном через антительный контроль провоспалительных цитокинов сенсibilизированных Т-лимфоцитов.

Целью настоящей работы было изучить уровень «провоспалительных» цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β и аутоантител к ним при разных клинических формах и степенях тяжести течения БА у детей.

Материал и методы. В исследование включены 228 детей, больных БА в периоде обострения, в возрасте от 5 до 14 лет, средний возраст – (11,6 \pm 1,5) лет. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации, принятой съездом педиатров и утверждённой Приказом МЗ Украины от 14.12.2009 г. № 04.01.12-8-1178. С неаллергической формой БА обследовано 82 (36,0 %) ребёнка, аллергической (атопической) – 76 (33,3 %) и смешанной – 70 (30,7 %). Контрольную группу составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет.

Количественный уровень цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β) в сыворотке крови больных детей определяли иммуноферментным методом с помощью стандартных тест-систем «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Уровень аутоантител к цитокинам ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β определяли в реакции фотометрического определения аутоантител в сыворотке крови к цитокинам Т-лимфоцитов, предварительно инкубированных с липополисахаридными антигенами трахеи, брон-

хов и лёгочной ткани, по методу В.В. Квирикадзе, разработанному в ГИСК им. Тарасевича (г. Москва) [9].

Результаты и их обсуждение. Уровень цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β в сыворотке крови больных и здоровых детей приведен в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, уровень цитокинов в сыворотке крови у детей с тяжёлым течением БА достоверно отличается от такового в группе здоровых детей и детей с лёгким течением БА. Следует отметить отсутствие достоверных отличий уровня цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β в сыворотке крови у детей со среднетяжёлой и тяжёлой степенью БА. Это может быть связано с контролем иммунной системой повышенного уровня продукции данных провоспалительных цитокинов в организме детей со среднетяжёлым и тяжёлым течением БА, тогда как низкие уровни ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β в сыворотке крови у детей с лёгким персистирующим течением БА свидетельствуют о неопределяющей роли данных цитокинов в патогенезе лёгкого персистирующего течения БА. ФНО- α и ИЛ-1 β в норме играют фундаментальную физиологическую роль в иммунорегуляции, но в некоторых случаях способны оказывать патологическое действие, принимая участие в развитии и прогрессировании хронического аллергического воспаления в бронхолёгочной системе, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений при различных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β участвуют в регуляции апоптоза (регулируемая гибель) клеточно-

Таблица 1. Уровень цитокинов в сыворотке крови у детей, больных БА, в зависимости от тяжести течения заболевания в периоде обострения и у здоровых лиц, (M \pm m) пг/мл

Степень тяжести БА	ФНО- α	ИЛ-4	ИЛ-1 β
Лёгкая (n=35)	61,3 \pm 12,4 E _x =0,28	73,4 \pm 13,2* E _x =0,18	56,9 \pm 7,6 E _x =0,23
Среднетяжёлая (n=39)	196,5 \pm 25,3*# E _x =0,31	178,6 \pm 19,7*# E _x =0,35	169,4 \pm 14,6*# E _x =0,19
Тяжёлая (n=32)	208,8 \pm 21,2*# E _x =0,23	184,7 \pm 23,5*# E _x =0,41	173,5 \pm 22,3*# E _x =0,25
Здоровые дети (n=25)	23,6 \pm 3,7	26,4 \pm 2,8	34,2 \pm 3,4

Примечания: 1. p<0,05; * по сравнению со здоровыми детьми; # с лёгким течением БА.
2. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x=0).

тканевых структур бронхолегочной системы при БА у детей. В целом ФНО- α и ИЛ-1 β проявляют многочисленные системные и локальные эффекты, многие из которых могут играть важную роль в патогенезе БА у детей. Несомненный интерес представляют данные о тесной связи между ФНО- α и ИЛ-1 β и неоптерином в отношении образования оксида азота и развития апоптоза клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы при БА у детей. ФНО- α и ИЛ-1 β усиливают образование метаболического предшественника неоптерина – тетрагидробиоптерина, который принимает участие в образовании оксида азота. В свою очередь, неоптерин стимулирует экспрессию гена NOS₂ и синтез оксида азота в сосудистых клетках альвеолярной ткани лёгкого посредством активации фактора транскрипции NF-kB, стимулирует образование ФНО- α моноцитами и сосудистыми гладкомышечными клетками. Кроме того, неоптерин, как и ФНО- α и ИЛ-4, обладает способностью индуцировать клеточный апоптоз [8, 10]. ИЛ-4 продуцируется активированными Т-клетками (Т_х-тип 2) и является необходимым компонентом для продукции IgE. Он своего рода фактор роста для Т-клеток. Следует также отметить, что ИЛ-4 повышает адгезивность эндотелия для разного рода клеток, что является типичным в ходе развития аллергических реакций при БА у детей. Повышенная продукция ИЛ-4 мононуклеарами и сенсibilизированными Т-лим-

фоцитами детей, больных БА, коррелирует с повышением цАМФ-диэстеразной активности. Соответственно ингибитор фосфодиэстеразы достоверно повышает продукцию ИЛ-4 в культуре мононуклеаров и Т-лимфоцитов детей, больных БА, параллельно повышению внутриклеточного уровня цАМФ. По данным наших исследований, содержание ИЛ-4 в крови детей, больных БА, коррелирует с периодом обострения и длительностью заболевания. Повышенная способность продуцировать ИЛ-4 сенсibilизированными Т-лимфоцитами у данного контингента детей связана с наследственно обусловленным дефицитом CD8-супрессоров, что способствует повышению и пролонгированию продукции IgE у детей с БА.

При обосновании иммунопатологической роли цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β сенсibilизированных Т-лимфоцитов в развитии БА у детей учитывали, что любой стрессовый агент в условиях антигенности, авидности и аффинности должен попадать под иммунологический контроль организма. С учётом этого проведено иммунологическое исследование 228 детей, больных БА, и 25 здоровых.

Результаты изучения аутоиммунного статуса показали, что независимо от клинической формы БА у детей закономерно сопровождается аутоиммунными реакциями, направленными на ингибирование продукции цитокинов Т-лимфоцитов (табл. 2 и 3). Количественное определение аутоантител к ФНО- α , ИЛ-4,

Таблица 2. Количество аутоантител к ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β в крови детей с различными клиническими формами БА в периоде обострения

Клиническая форма БА	Количество аутоантител, (X \pm Sx) усл. ед.		
	ФНО- α	ИЛ-4	ИЛ-1 β
Неаллергическая (n=82)	0,269 \pm 0,018* E _x =0,16	0,169 \pm 0,014* E _x =0,22	0,235 \pm 0,028* E _x =0,19
Смешанная (n=70)	0,275 \pm 0,024* E _x =0,14	0,285 \pm 0,032*# E _x =0,19	0,283 \pm 0,042 E _x =0,22
Атопическая (n=76)	0,187 \pm 0,032* E _x =0,34	0,381 \pm 0,043*# E _x =0,28	0,170 \pm 0,017 E _x =0,25
Здоровые дети (n=25)	0,042 \pm 0,008	0,033 \pm 0,006	0,029 \pm 0,004

Примечания: 1. Q₀ – показатель иммунных антител, усл. ед.; Q₀ =0,0004–0,1236 – отрицательная реакция; Q₀ =0,1634–0,6411 – положительная; Q₀ =0,1237–0,1633 – слабо положительная; Q₀ =0,6412–1,4248 – резко положительная реакция.

2. p<0,05; * по сравнению со здоровыми детьми; # с другими клиническими формами БА.

3. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x=0).

Таблица 3. Данные количественного определения аутоантител к ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β в крови детей в зависимости от степени тяжести течения БА в периоде обострения

Клиническая форма БА	Степень течения БА	Количество о больных	Количество аутоантител в крови, (X \pm Sx) усл. ед.		
			ФНО- α	ИЛ-4	ИЛ-1 β
Неаллергическая (n=82)	Лёгкая	28	0,125 \pm 0,017* E _x =0,23	0,092 \pm 0,004* E _x =0,28	0,106 \pm 0,012* E _x =0,26
	Среднетяжёлая	30	0,246 \pm 0,023*# E _x =0,18	0,162 \pm 0,032*# E _x =0,15	0,224 \pm 0,028*# E _x =0,19
	Тяжёлая	24	0,438 \pm 0,044*# E _x =0,20	0,253 \pm 0,038*# E _x =0,25	0,367 \pm 0,034 E _x =0,23
Смешанная (n=70)	Лёгкая	24	0,159 \pm 0,024* E _x =0,17	0,160 \pm 0,019*# E _x =0,14	0,112 \pm 0,014* E _x =0,18
	Среднетяжёлая	22	0,285 \pm 0,036*# E _x =0,24	0,298 \pm 0,028*# E _x =0,19	0,274 \pm 0,048*# E _x =0,27
	Тяжёлая	24	0,382 \pm 0,047*# E _x =0,28	0,396 \pm 0,052*# E _x =0,36	0,425 \pm 0,046*# E _x =0,33
Атопическая (n=76)	Лёгкая	30	0,102 \pm 0,012* E _x =0,22	0,172 \pm 0,027* E _x =0,17	0,095 \pm 0,012* E _x =0,23
	Среднетяжёлая	24	0,194 \pm 0,025*# E _x =0,18	0,384 \pm 0,062*# E _x =0,16	0,142 \pm 0,023* E _x =0,14
	Тяжёлая	22	0,267 \pm 0,048*# E _x =0,33	0,586 \pm 0,073*# E _x =0,29	0,284 \pm 0,032*# E _x =0,28
Здоровые дети (n=25)			0,042 \pm 0,008	0,033 \pm 0,006	0,029 \pm 0,004

Примечания: 1. Q_ф – показатель иммунных антител, усл. ед.; Q_ф = 0,0004–0,1236 – отрицательная реакция; Q_ф = 0,1634–0,6411 – положительная; Q_ф = 0,1237–0,1633 – слабо положительная; Q_ф = 0,6412–1,4248 – резко положительная реакция.

2. p < 0,05; * по сравнению со здоровыми детьми; # по сравнению с лёгким течением БА.

3. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x = 0).

ИЛ-1 β в сыворотке крови у детей, больных БА, показало увеличение аутоантител от лёгкого к тяжёлому течению БА, что указывает на непосредственное участие ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β в патогенезе БА и их контроль со стороны иммунологической системы организма.

Таким образом, участие ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β в развитии и прогрессировании БА у детей имеет важное практическое значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии и уточнения механизмов действия уже применяемых фармакологических препаратов. Не вызывает сомнения, что дальнейшие исследования патогенетического значения ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β в развитии БА у детей имеют первостепенное значение для совершенствования методов лечения данной патологии.

Выводы

1. При бронхиальной астме у детей в периоде обострения повышаются уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β в сыворотке крови, нарастающих от лёгкого к тяжёлому течению заболевания.

2. Иммунная система у детей, больных бронхиальной астмой, осуществляет анти-тельный контроль провоспалительных цитокинов, достоверность которого определяется при среднетяжёлом и тяжёлом течении бронхиальной астмы.

3. Выявленные патогенетические нарушения при бронхиальной астме у детей дают возможность разработать новые фармакологические подходы к ингибции провоспалительных цитокинов у данного контингента детей.

Список литературы

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легких, крови (США) и ВОЗ // Пульмонология (приложение). – 1996. – № 3. – 165 с.
2. Апоптоз в иммунологических процессах / Н. И. Сепиашвили, М. Г. Шубич, Н. В. Колесникова, Т. А. Славянская // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 15–23.
3. *Бережная Н. М.* Нарушение различных уровней иммунологической регуляции при атопической бронхиальной астме / Н. М. Бережная, С. А. Котова, О. Б. Белова // Астма. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 99–106.
4. *Ветра Я. Я.* Цитокины / Я. Я. Ветра, Л. В. Иванова, И. Э. Крейле // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 4. – С. 45–48.
5. *Дранник Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергия / Г. Н. Дранник. – М : Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
6. *Казначеев К. С.* Механизмы развития цитокининдуцированного апоптоза / К. С. Казначеев // Гематология и трансфузиология. – 1999. – № 1. – С. 40–43.
7. *Zhaug M.* Tumor necrosis factor / M. Zhaug, K. J. Tracey // The cytokine handbook, 3rd ed. – N. Y. : Academic press, 1998. – P. 515–548.
8. *Bradding P.* Human most cell cytokines / P. Bradding // Clin. Exp. Allergy. – 1996. – Vol. 26. – P. 13–19.
9. Количественное определение антител в крови : метод. рекомендации МЗ СССР, ГИСК им. Л. В. Тарасевича / сост. В. В. Квирикадзе [и др.]. – М., 1984. – С. 1–9.
10. *Szeffler S. J.* Advances in pediatric asthma in 2009: gaining control of childhood asthma / S. J. Szeffler // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 1. – P. 69–78.

В.Г. Чернуський, М.М. Попов, Г.Д. Морозова, О.Л. Говаленкова, О.О. Власенко

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ ТА ЇХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

На достовірному фактичному матеріалі вивчена роль прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-1 β у 228 дітей, хворих на БА, віком від 5 до 14 років у періоді загострення. Вперше показано, що імунна система здійснює антицитокіновий контроль прозапальних цитокінів, який зростає від легкого до важкого перебігу захворювання. Це дає можливість проводити імунодіагностику і диференціацію клінічних форм і ступеня тяжкості перебігу БА, а також розробляти нові підходи до її фармакотерапії.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, цитокіни, аутоантитіла, сенсibilізовані Т-лімфоцити.

V.G. Chernusky, N.N. Popov, A.D. Morozova, O.L. Govalenkova, O.A. Vlasenko

PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

On reliable factual material there has been studied the role of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-4, IL-1 β in 228 children with asthma aged 5 to 14 years in the period of exacerbation. It was shown that the immune system carries out control of anticytokine proinflammatory cytokines, increasing from mild to severe disease. This allows to perform immunoassay and the differentiation of clinical forms and severity of asthma, as well as the development of new approaches to its pharmacological treatment.

Key words: bronchial asthma, children, cytokines, autoantibodies, sensitized T-lymphocytes.

Поступила 15.02.12

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.36-004-02:616.36-002-022.7]-037-07

**В.М. Козько, О.М. Винокурова, О.Є. Бондар,
Г.О. Соломенник, О.І. Могиленець**

Харківський національний медичний університет

ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ, ЗУМОВЛЕНИЙ ВІРУСАМИ ГЕПАТИТІВ С І В

Обстежено 18 хворих на цироз печінки, зумовлений вірусами гепатитів С і В. Вивчено ряд клінічних і біохімічних показників, які було оброблено з використанням оригінальних статистичних методик. Уточнено показники несприятливого прогнозу захворювання: рівень лейкоцитів у клінічному аналізі крові і загального білірубину в сироватці крові.

Ключові слова: цироз печінки, статистичні методи, лейкоцити, загальний білірубін.

За даними ВООЗ, на даний час у світі інфіковано вірусом гепатиту В більше 2 млрд осіб і щорічно реєструється приблизно 50 млн хворих тільки з гострою формою, із яких 600 тис. помирають. За даними різних авторів, після гострого гепатиту В у 3–17 % розвиваються загострення та рецидиви, у 10 % відбувається хронізація процесу, після чого у 20 % – цироз печінки, у 30 % – первинний рак печінки. Ураження хронічним гепатитом В у різних регіонах земної кулі коливається від 3 до 40 % загальної кількості населення. Щорічно у світі від гострого та хронічного гепатиту В гинуть від 1,6 до 2 млн осіб (з яких близько 700 тис. від цирозу і 300 тис. від гепатоцелюлярної карциноми).

Хронічний гепатит С також є розповсюдженим захворюванням з високим ризиком переходу в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному. За останніми даними, вірусом гепатиту С у світі інфіковано понад 200 млн людей, тобто близько 3 % населення планети [1]. В промислово розвинених країнах гепатит С викликає 70 % випадків усіх хронічних гепатитів, 40 % цирозів печінки та 60 % гепа-

тоцелюлярної карциноми в термінальній стадії [2]. На сьогодні загальна кількість хворих гепатитами В і С у світі в 14–15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. При цьому 57 % випадків цирозу печінки та 78 % випадків первинного раку печінки зумовлено вірусами гепатитів В і С [3].

В Україні щорічно реєструється до 10 тис. випадків вірусних гепатитів [4]. З метою стабілізації епідеміологічної ситуації стосовно гепатитів В і С (а в подальшому її покращення) розроблено проект від 09.03.2011 р. «Про схвалення Концепції Державної цільової соціальної програми з профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року» [5]. Треба враховувати, що на показники захворюваності гепатитами В і С впливає повнота реєстрації випадків інфекції, однак клініка гепатитів проявляється від стертих безжовтяничних форм до виражених маніфестних форм захворювання, тому маломаніфестні та безсимптомні форми інфекції не завжди виявляються та реєструються [6]. У зв'язку із зазначеним важливим на сучасному етапі є прогнозування несприятливих на-

© В.М. Козько, О.М. Винокурова, О.Є. Бондар та ін., 2012

слідків вірусних гепатитів, зокрема цирозу печінки [7].

Метою дослідження був пошук і уточнення прогностичних критеріїв несприятливого перебігу цирозу печінки, викликаного вірусом гепатитів С і В.

Матеріал і методи. Проведено клініко-біохімічне обстеження 18 пацієнтів на цироз печінки, викликаний вірусами С і В (етіологія підтверджувалась методами імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції) віком від 28 до 69 років. Стадії цирозу печінки визначали у відповідності до міжнародних критеріїв печінкової недостатності (класифікація Child-Pugh) [1].

Хворих було розподілено на дві групи. До 1-ї групи увійшло 11 хворих, у яких спостерігався декомпенсований цироз печінки (10 балів), але був сприятливий наслідок і які були

виписані зі стаціонара (9 хворих з цирозом, викликаним вірусом гепатиту С і по одному хворому – з викликаним вірусом гепатиту В та В і С (мікст). До 2-ї групи увійшло 7 осіб з декомпенсованим цирозом печінки (12 балів) і несприятливим летальним наслідком (5 хворих з цирозом, викликаним вірусом гепатиту С, і по одному хворому – з викликаним вірусом гепатиту В та В і С (мікст). Отримані дані статистично обробили з використанням методу порогів змінних на підставі критерію χ^2 Пірсона [8].

Результати та їх обговорення. Клініко-біохімічні показники у хворих на цироз печінки, викликаний вірусами гепатитів С і В, наведені в таблиці. Клінічні показники відображають тривалість даного симптому в днях. Біохімічні показники визначались у день надходження хворого до стаціонара.

Клініко-біохімічні показники у хворих на цироз печінки різних груп, викликаний вірусами гепатитів С та В (M±m)

Показник	1-ша група (n=11)	2-га група (n=7)
Слабкість, днів	13,3±2,3	10,1±4,9
Головний біль, днів	2,2±1,4	2,4±1,0
Жовтяниця склер, днів	14,0±5,1	12,3±4,0
Жовтяниця шкіри, днів	10,0±4,9	10,2±4,6
Біль у правому підребер'ї, днів	2,5±1,0	5,3±1,2
Порушення сну, днів	0,8±0,4	0,4±0,2
Розміри печінки, см		
при госпіталізації	3,9±0,7	5,8±1,4
при виписці/смерті	5,9±1,5	7,3±1,6
Сулемова проба, мл	1,80±0,09	1,2±0,1
Тимолова проба, Од.	11,5±3,2	12,2±1,8
АлАТ, ммоль/л	1,4±0,4	3,0±1,0
Білірубін загальний, мкмоль/л	61,0±18,1*	191,9±39,0
прямий	32,4±12,0*	87,7±24,8
непрямий	28,6±7,0	104,2±46,3
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,5±0,1	3,3±0,4
Гемоглобін, г/л	108,5±4,7	100,0±14,4
Кольоровий показник	0,90±0,01*	0,84±0,02
Лейкоцити, %	4,1±0,6*	7,0±1,1
Еозинофіли, %	3,6±0,8	1,9±0,7
Паличкоядерні, %	3,0±0,5*	8,3±2,5
Сегментоядерні, %	49,2±4,9	66,2±10,5
Лімфоцити, %	36,0±4,7*	17,1±6,1
Моноцити, %	8,1±1,0*	4,6±1,1

Продовження таблиці

Показник	1-ша група (n=11)	2-га група (n=7)
ШОЕ, мм/г	28,3±7,0	26,1±6,4
Протромбіновий індекс, %	70,2±1,2*	46,6±4,9
Фібрин, мг	14,7±2,3*	8,6±1,3
Фібриноген, г/л	2,5±0,6	1,9±0,2
Загальний білок, г/л	76,6±5,3	56,3±11,2
Альбуміни, г/л	29,1±3,8	18,5±2,1
Глобуліни α-1, %	10,4±2,1	8,8±0,9
Глобуліни β, %	12,3±1,5	9,3±2,1
Глобуліни γ, %	38,7±4,5	48,0±2,7

*p<0,05.

У хворих як і 1-ї, так і 2-ї групи були помірно виражені явища асцити та енцефалопатії. Встановлено, що при надходженні хворих до стаціонара вже була вірогідна різниця між багатьма біохімічними показниками в групах. Так, в групі із несприятливим перебігом хвороби (2-га) рівень загального білірубину та його прямої фракції, лейкоцитів і паличко-ядерних клітин був вірогідно більшим, ніж у хворих із сприятливим перебігом (1-ша група). Виявлено показники, рівень яких у хворих із несприятливим перебігом хвороби був вірогідно меншим: кольоровий показник, лімфоцити, моноцити, протромбіновий індекс, фібрин. Виявлено також, що групи хворих вірогідно різняться по таких порогох: рівень лейкоцитів і рівень загального білірубину. Враховуючи вірогідність різниці між вмістом цих показників у хворих 1-ї та 2-ї груп (вміст у сироватці крові загального білірубину й лейкоцитів у клінічному аналізі крові був вірогідно більшим у хворих з несприятливим

перебігом хвороби), доцільно припустити, що вміст у сироватці крові хворих на цироз печінки, зумовлений вірусами гепатитів С і В, загального білірубину 135 мкмоль/л та вище й рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові $7,85 \times 10^9$ /л і вище свідчать про можливість розвитку несприятливого перебігу хвороби.

Висновки

1. Вміст у сироватці крові загального білірубину 135 мкмоль/л і вище у хворих на цироз печінки (стадія декомпенсації), зумовлений вірусами гепатиту С і В, доцільно враховувати при прогнозуванні несприятливих наслідків хвороби.

2. Рівень лейкоцитів у загальному аналізі крові $7,85 \times 10^9$ /л і вище у хворих на цироз печінки (стадія декомпенсації), зумовлений вірусами гепатиту С і В, доцільно враховувати при прогнозуванні несприятливих наслідків хвороби.

Список літератури

1. Craxi A. Клинические рекомендации EALS: ведение больных с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С / A. Craxi // Best clinical practice, рус. изд. – 2011. – Вып. 5. – С. 13–37.
2. Патент на корисну модель 40878. Україна. Спосіб лікування хворих на хронічний гепатит С / Козько В. М., Соломенник Г. О., Бондар О. Є. [та ін.]. – Опубл. 27.04.09, Бюл. № 8.
3. Реферативна інформація // Укр. мед. часопис. – 2011 – № III / IV. – С. 120.
4. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж. И. Возианова. – К. : Здоров'я, 2000. – Т. 1. – 904 с.
5. Реферативна інформація // Укр. мед. часопис. – 2011 – № 7 / 8. – С. 26.
6. Хронічні гепатити в системі епідеміологічного нагляду за вірусними гепатитами В та С : матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральним шляхом передачі» / Т. О. Чумаченко, О. С. Коваленко, Л. О. Клещар [та ін.]. – Харків, 2011. – С. 126–128.

7. *Возіанова Ж. І.* Теоретичні принципи комп'ютерної діагностики гострих вірусних гепатитів / Ж. І. Возіанова, А. В. Шкуба // Лікарська справа. – 1998. – № 6. – С. 59–61.

8. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, Н. П. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 319 с.

В.Н. Козько, О.Н. Винокурова, А.Е. Бондарь, А.О. Соломенник, Е.И. Могиленец
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫМ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ С И В

Обследовано 18 больных циррозом печени, обусловленным вирусами гепатитов С и В. Изучен ряд клинических и биохимических показателей, которые были обработаны с использованием оригинальных статистических методик. Уточнены критерии неблагоприятного прогноза заболевания: уровень лейкоцитов в клиническом анализе крови и уровень общего билирубина в сыворотке крови.

Ключевые слова: цирроз печени, статистические методы, лейкоциты, общий билирубин.

V.N. Kozko, O.N. Vinokurova, O.Ye. Bondar, A.O. Solomennik, Ye.I. Mogilenets
PROGNOSTIC ASPECTS OF LABORATORY INDEXES IN PATIENTS WITH HEPATOCIRRHOSIS, CAUSED BY HEPATITIS B AND C VIRUSES

18 patients with hepatocirrhosis, caused by hepatitis B and C viruses, were inspected. Number of clinical and biochemical indexes was studied and processed by original statistical methodologies. The criteria of unfavorable prognosis of disease were specified: level of leukocytes in clinical blood count and level of common bilirubin in blood serum.

Key words: hepatocirrhosis, statistical methods, leukocytes, common bilirubin.

Поступила 12.12.11

УДК 616.98:579.842.11:579.835.12]-053.37:612.017.1

С.О. Ткаченко

Харківський національний медичний університет

ІМУННА ВІДПОВІДЬ ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ *HELICOBACTER PYLORI*, ПРИ ЕШЕРИХІОЗИ

Аналіз показників реакції клітинної та гуморальної ланок імунітету в динаміці патологічного процесу ешерихіозної етіології у дітей, не інфікованих і інфікованих *H. pylori*, показав, що у перших як в гострому періоді захворювання, так і в періоді реконвалесценції спостерігається нормокомпенсаторний тип їх реагування, у других – гіпокомпенсаторний з явищами виснаження. Мабуть, особливості реагування імунної системи дітей, інфікованих *H. pylori*, можуть бути основою побудови нових методів діагностики наявності фонового інфікування хворих на гостру інфекційну патологію і перегляду існуючих протоколів їх терапії.

Ключові слова: ешерихіоз, імунітет, хелікобактерна інфекція, діти.

Одним з найбільш розповсюджених інфекційних захворювань травного тракту дітей є ешерихіоз [1, 2].

В літературі досить повно висвітлені питання етіології захворювання, клініки, лікування ешерихіозу [3–5]. Проте його патогенетичні аспекти за багатьма складовими, а саме імунними, потребують уточнення [6–8]. Між тим відомо, що підвищення рівня діагностики ешерихіозу, якості лікування хворих можливо лише при з'ясуванні усіх ланок патогенетичного ланцюга виникнення і розвитку патологічного процесу [6, 9, 10].

У той же час у сучасних умовах не вивчалася питання впливу фонові інфекції на імунні механізми при ешерихіозі у дітей, хоча фонове інфікування дитячого населення земної кулі, за думкою багатьох вчених, із року в рік зростає [11–13].

Метою дослідження було уточнити особливості імунної відповіді дітей, інфікованих *H. pylori*, при ешерихіозі.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилися 107 дітей віком від одного місяця до трьох років, хворих на ешерихіоз, обумовлений ентеротоксигенними кишковими паличками: 76 (71,0 %) дітей не мали інфікування *H. pylori* (1-ша група), 31 (29,0 %) – мали (2-га група). За віком, статтю хворих та

іншими параметрами групи були репрезентативні.

Верифікація діагнозу ешерихіоз здійснювалася шляхом виділення *E. coli* з різних біологічних середовищ хворого (блювотні маси, промивні води шлунка, випорожнення). Наявність інфікування хворих *H. pylori* визначалася методами імуноферментного аналізу і уреазного тесту в нашій модифікації [14].

Усім хворим в гострий період захворювання (1-ша–3-тя доба хвороби) і період ранньої реконвалесценції (7-ма–9-та доба), поряд з загальноклінічними лабораторними дослідженнями, проведені спеціальні імунологічні: визначення вмісту популяцій і субпопуляцій імунних клітин ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD14^+$, $CD19^+$) та імуноглобулінів основних класів (A, M, G) в крові хворих.

З метою порівняння досліджуваних показників обстежених нами хворих дітей були взяті результати досліджень 30 практично здорових дітей.

Цифрові дані були статистично оброблені.

Для комплексної оцінки функціонування імунної системи хворих було проведено структурний аналіз за допомогою методу кореляційних структур А.М. Зосимова.

Результати та їх обговорення. Особливості динаміки показників клітинного імуні-

тету у хворих 1-ї групи наведені в табл. 1. Дані табл. 1 свідчать, що більшість показників має достовірну динаміку, яка полягала в збільшенні вмісту CD3⁺ (p<0,01), CD4⁺ (p<0,001), CD8⁺ (p<0,001) і зменшенні вмісту CD19⁺ (p<0,001). Щодо вмісту макрофагів CD14⁺, достовірної динаміки не виявлено (p>0,05).

p<0,01), а незначна – для збільшення вмісту CD3⁺ (t=3,14; p<0,01). Останній ранг займає тенденція до зниження вмісту CD14⁺ (t=0,55; p>0,05).

Отже, динаміка носить компенсаторний характер, оскільки збільшення Т-хелперів сприяє перетворенню В-лімфоцитів у плазмо-

Таблиця 1. Значення показників клітинного імунітету в крові хворих, не інфікованих і інфікованих *H. pylori*, в динаміці ешерихіозу, (M±m) %

Показник	Період хвороби		Контроль
	гострий	ранньої реконвалесценції	
	<i>Не інфіковані H. pylori</i>		
CD3 ⁺	58,77±0,89; p>0,05	62,32±0,69; p>0,05; p ₁ <0,01	60,60±1,20
CD4 ⁺	34,15±0,61; p<0,05	39,53±0,38; p і p ₁ <0,001	36,30±0,75
CD8 ⁺	23,33±0,42; p<0,01	26,94±0,49; p>0,05; p ₁ <0,001	25,70±0,68
CD14 ⁺	15,41±0,98; p>0,05	14,83±0,37; p і p ₁ >0,05	13,30±0,73
CD19 ⁺	23,33±0,38; p<0,001	20,26±0,31; p і p ₁ <0,001	17,30±0,79
	<i>Інфіковані H. pylori</i>		
CD3 ⁺	52,07±0,94; p<0,001	54,44±0,57; p<0,001; p ₁ <0,05	60,60±1,20
CD4 ⁺	28,13±0,75; p<0,001	31,61±0,25; p і p ₁ <0,001	36,30±0,75
CD8 ⁺	17,88±0,81; p<0,001	21,59±0,46; p і p ₁ <0,001	25,70±0,68
CD14 ⁺	14,01±0,59; p>0,05	13,81±0,63; p і p ₁ >0,05	13,30±0,73
CD19 ⁺	24,49±0,78; p<0,001	22,24±0,56; p<0,001; p ₁ <0,05	17,30±0,79

Примітка. p – вірогідність стосовно здорових дітей; p₁ – стосовно гострого періоду. Тут і в табл. 2.

Що стосується ступеня динаміки розглянутих показників (рис. 1), то виражені її прояви визначені відносно збільшення вмісту CD4⁺ (t=7,47; p<0,001) і зниження вмісту CD19⁺ (t=6,27; p<0,001). Помірна динаміка відмічена для збільшення вмісту CD8⁺ (t=5,10;

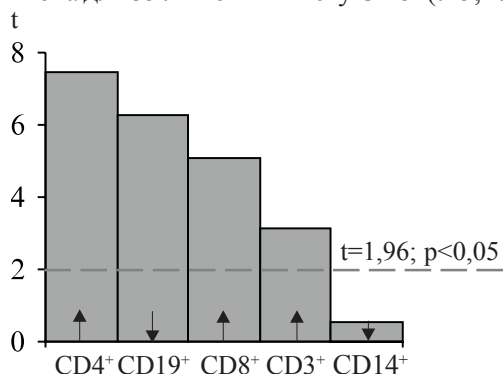


Рис. 1. Ступінь динаміки показників клітинного імунітету у хворих на ешерихіоз без фонового інфікування в процесі лікування

цити, що продукують специфічні антитіла. Цим можна пояснити зниження в процесі лікування рівня В-лімфоцитів у порівнянні з гострим періодом.

У хворих з фоновим інфікуванням також відмічається позитивна динаміка більшості параметрів (табл. 1). Виявлено збільшення вмісту CD3⁺ (p<0,001), CD4⁺ (p<0,001), CD8⁺ (p<0,001) і зменшення вмісту CD19⁺ (p<0,05). І хоча зміни в періоді ранньої реконвалесценції позитивні, має місце достовірне зниження в порівнянні з контролем вмісту CD3⁺ (p<0,001), CD4⁺ (p<0,001), CD8⁺ (p<0,001).

Рангові структури ступеня динаміки показників клітинного імунітету в групах хворих показало, що вони практично ідентичні (рис. 2). Це вказує на стереотипність вектора динаміки показників клітинного імунітету в обох групах. Проте стан клітинного імунітету в періоді реконвалесценції в групах принци-

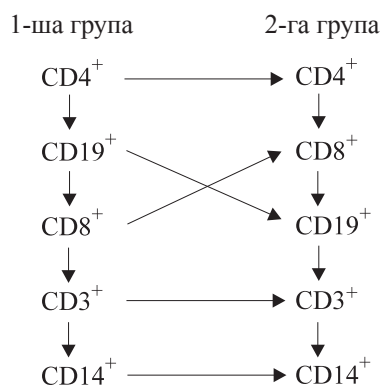


Рис. 2. Рангові структури ступеня динаміки показників клітинного імунітету у хворих на ешерихіоз

пово розрізняється. У хворих 1-ї групи відзначається нормокompенсація клітинного імунітету, а у хворих 2-ї групи – лише зменшення його дефіциту.

Що стосується рівнів показників клітинного імунітету в групах, то він у 2,5 раза вище у хворих без фонового інфікування ($t=4,61$; $p<0,001$) у порівнянні з хворими, інфікованими *H. pylori* ($t=2,62$; $p<0,01$). Рівні імуноглобулінів в динаміці захворювання наведені в табл. 2.

вання відбувається інтенсивний процес продукції як незрілих (IgM), так і зрілих (IgG) специфічних антитіл, що вказує на функціонування гуморального імунітету (антитілогенезу) в режимі нормокompенсації.

У хворих, інфікованих *H. pylori* (табл. 2), достовірної динаміки по жодному з імуноглобулінів не було. Виявлена тенденція лише к збільшенню рівнів IgM на 12 % ($p>0,05$) і IgG на 5,2 % ($p>0,05$). У хворих з фоновим інфікуванням в процесі захворювання не відбувається адекватного антитілогенезу, що вказує на декомпенсацію функції гуморального імунітету. Це, мабуть, пов'язане з тим, що до ешерихіозу у цих хворих у зв'язку з хронічним інфікуванням *H. pylori* антитілогенез функціонує в режимі гіперкомпенсації. Тому нашарування на такому тлі гострої інфекції (ешерихіозу) призводить до виснаження (декомпенсації) гуморальної ланки імунітету.

Висновки

1. Як у гострому періоді, так і в періоді ранньої реконвалесценції ешерихіозу у хворих без фонового інфікування відбувається нормокompенсація з боку Т-системи імунітету: збільшення вмісту $CD4^+$ і тенденція до

Таблиця 2. Рівні імуноглобулінів в крові хворих, не інфікованих і інфікованих *H. pylori*, в динаміці ешерихіозу, ($M\pm m$) г/л

Показник	Період хвороби		Контроль
	гострий	ранньої реконвалесценції	
	<i>Не інфіковані H. pylori</i>		
IgA	0,62±0,14; $p>0,05$	0,78±0,09; p і $p_1>0,05$	0,58±0,24
IgM	0,68±0,11; $p>0,05$	1,02±0,07; $p>0,05$; $p_1<0,01$	0,62±0,23
IgG	7,33±0,42; $p>0,05$	10,08±0,33; $p<0,001$; $p_1<0,01$	7,22±0,27
	<i>Інфіковані H. pylori</i>		
IgA	0,83±0,29; $p>0,05$	0,83±0,07; p і $p_1>0,05$	0,58±0,24
IgM	0,94±0,12; $p>0,05$	1,06±0,08; p і $p_1>0,05$	0,62±0,23
IgG	9,63±0,33; $p<0,001$	10,17±0,51; $p<0,001$; $p_1>0,05$	7,22±0,27

Як видно із табл. 3, достовірна динаміка у хворих відмічена відносно збільшення рівня IgM на 50 % ($p<0,01$) і IgG на 39 % ($p<0,001$). Стосовно IgA встановлена лише тенденція до підвищення (на 26 %, $p>0,05$) його рівня. Отримані дані свідчать, що у хворих без фонового інфікування в процесі ліку-

підвищення $CD8^+$, $CD3^+$, а у хворих, інфікованих *H. pylori*, виявлений дефіцит компенсації цієї системи – зниження продукції $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$.

2. У хворих без фонового інфікування гуморальний імунітет функціонує в режимі нормокompенсації, а у хворих з фоновим інфіку-

ванням – в режимі декомпенсації, що виявляється посиленням антитілогенезу (IgM, IgG) в процесі перебігу хвороби у перших і відсутністю зростання імуноглобулінів у других.

3. Можливо, відмінності в роботі імунної системи при ешерихіозі у дітей, не інфікованих і інфікованих *H. pylori*, потребують диференційованого підходу до терапії хворих.

На нашу думку, перші не потребують призначення імунотропних препаратів, останні потребують їх. Імунотропні препарати необхідно ще раз теоретично звісити і експериментально апробувати, що є подальшим напрямком наших досліджень.

Список літератури

1. Груздева О. А. Особенности заболеваемости острых кишечных инфекций в современном мегаполисе / О. А. Груздева, Г. Г. Марьян // III ежегод. Всерос. конгресс по инфекц. болезням, 28–30 марта 2011г.: тез. докл. – М., 2011. – С. 83.
2. Крамарев С. О. Инфекционные диареи у детей / С. О. Крамарев // Medicus Amicus. – 2004. – № 4. – С. 8–14.
3. Крамарев С. О. Сучасні погляди на лікування гострих кишкових інфекцій у дітей : посібник для лікарів / С. О. Крамарев. – К., 2006. – 20 с.
4. Клініко-імунологічні особливості гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку з анте-і перинатальною патологією / С. В. Кузнецов, А. М. Татаркіна, Т. С. Копійченко [та ін.] // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами : матер. VI з'їзду інфекціоністів України, 25–27 вересня 2002 р., м. Одеса. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 36–38.
5. Куприна Н. П. Клинико-лабораторная характеристика острого периода диарей у детей / Н. П. Куприна, Л. В. Феклисова, Е. Ю. Середина // Детские инфекции. – 2004. – № 3 (8). – С. 31–33.
6. Дьяченко А. Г. Иммунология и иммунопатология острых кишечных инфекций, вызванных патогенными энтеробактериями / А. Г. Дьяченко, П. А. Дьяченко // Вісник СумДУ. – 2001. – № 1 (22). – С. 10–16.
7. Гуссоева И. Г. Клинико-иммунологическая характеристика и вопросы оптимизации лечения острых кишечных инфекций у детей старше года : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / И. Г. Гуссоева. – Ростов н/Д., 2008. – 24 с.
8. Патогенетические аспекты синдрома интоксикации в клинике инфекционных заболеваний / С. Г. Пак, С. В. Грачев, О. Ф. Белая [и др.] // Вестник РАМН. – 2008. – № 11. – С. 33–41.
9. Савченко А. А. Состояние иммунной системы и функциональной активности лейкоцитов крови при острых кишечных инфекциях у детей в возрасте 1–3 лет / А. А. Савченко, Г. П. Мартынова, Я. А. Котова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 60–62.
10. Пшенисова А. С. Характеристика иммунного статуса при эшерихиозной инфекции у детей / А. С. Пшенисова, Р. А. Дарджания // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей : матер. Второго конгресса педиатров-инфекционистов России, 8–10 декабря 2003 г.: тез. докл. – М., 2003. – С. 161–162.
11. Маев И. В. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / И. В. Маев // Терап. архив. – 2006. – № 2. – С. 10–15.
12. Урсова Н. И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н. И. Урсова // Леч. врач. – 2009. – № 6. – С. 14–17.
13. Blaser M. J. Helicobacter pylori persistence: biology and disease / M. J. Blaser, J. C. Atherton // J. Clin. Investig. – 2004. – № 113. – P. 321–333.
14. Пат. 48634 Україна. Спосіб діагностики хелікобактерної інфекції у дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз / Ткаченко С. О., Кузнецов С. В. ; опубл. 25.03.2010, Бюл. № 6.

С.О. Ткаченко

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ HELICOBACTER PYLORI, ПРИ ЭШЕРИХИОЗЕ

Анализ показателей реакции клеточного и гуморального звеньев иммунитета в динамике патологического процесса эшерихиозной этиологии у детей, не инфицированных и инфицированных *H. pylori*, показал, что у первых как в остром периоде заболевания, так и в периоде реконвалесцен-

ции наблюдается нормокompенсаторный тип их реагирования, у вторых – гипокompенсаторный с явлениями истощения. По-видимому, особенности реагирования иммунной системы детей, инфицированных *H. pylori*, могут быть основой построения новых методов диагностики наличия фонового инфицирования больных острой инфекционной патологией и пересмотра существующих протоколов их терапии.

Ключевые слова: эшерихиоз, иммунитет, хеликобактерная инфекция, дети.

S.O. Tkachenko

IMMUNE RESPONSE OF THE HELICOBACTER PYLORI INFECTED CHILDREN WITH ESCHERICHIOSIS

Analysis of the response measurement of cellular and humoral components of immune system in course of pathosis of escherichiosis causation among *Helicobacter pylori*-noninfected and infected children points that among the first ones occurs norm-compensatory type of their reaction both in the acute period of disease and in the period of reconvalescentia. Among the second ones hypocompensatory reaction type with the effect of asarcia can be observed. The probability is that the peculiarities of the response of immune system of *H. pylori*-infected children can be the basis for development of new diagnostic techniques of the presence of background contagion of patients with the acute infectious pathology and reconsideration of the currently available treatment protocols.

Key words: esherihiosis, immunity, helicobacter infection, children.

Поступила 21.03.12

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.8-003.821

*И.А. Григорова, В.И. Сало, Л.В. Тихонова,
Ж.В. Копитько, Е.А. Кельгина*

Харьковский национальный медицинский университет

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АМИЛОИДОЗА

Рассмотрены вопросы поражения нервной системы при амилоидозе: этиологические аспекты, теории патогенеза, классификации, клиническая картина, методы диагностики. Описаны четыре случая первичного генерализованного амилоидоза без наследственной отягощённости. У всех больных наблюдались различные дисфункции вегетативной нервной системы: импотенция, сфинктерные расстройства, дистально-проксимальные нарушения температурной чувствительности и потоотделения. На ранних этапах заболевания, до развития других клинических проявлений, этиологию определить чрезвычайно трудно.

Ключевые слова: амилоидоз, полинейропатия, этиология, диагностика, лечение.

Амилоидоз нервных стволов впервые был описан в 1957 г., однако чётких клинических диагностических критериев не выработано. Прижизненная диагностика затруднена, поэтому о распространённости данного заболевания судят главным образом на основании разработки секционного материала. Частота встречаемости амилоидоза – не менее 1 случая на 50 000 (в основном возникает после 60 лет) [1–3].

Амилоидоз объединяет ряд системных и локальных болезней, которые характеризуются отложением в межклеточной ткани белковых масс, обладающих двойным лучепреломлением в поляризованном свете и постепенно приводящих к нарушению функции поражённых органов. Установлено, что амилоидоз является внеклеточным диспротеинозом, протекающим с глубоким нарушением белкового обмена и накоплением в тканях белковых веществ с характерными физико-химическими свойствами [4, 5].

Единой классификации амилоидоза не существует. Различные его формы (виды, типы) выделяют, руководствуясь такими при-

знаками, как возможная причина возникновения (первичный, вторичный, старческий, семейный амилоидоз), специфичность белка (AL- и AA-амилоид), распространённость (системный или генерализованный, локальный), своеобразии проявлений в связи с преимущественным поражением определённых органов и систем (нейропатический, кардиопатический, нефропатический, гепатопатический и т. п.) [1, 6–8].

В 1961 г. Г.В. Бриггс восполнил классификацию амилоидоза, разделив его на следующие формы:

- первичный амилоидоз, по-видимому, представляющий собой врождённую ферментопатию, наследуемую аутосомно-доминантным путём (возможно, имеется несколько форм врождённого амилоидоза);
- вторичный амилоидоз, возникающий на фоне длительных хронических заболеваний, характеризующихся распадом тканей и всасыванием продуктов распада (при туберкулезе лёгких и других органов, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите и др.) или значительными иммунопатологи-

© И.А. Григорова, В.И. Сало, Л.В. Тихонова и др., 2012

ческими нарушениями (неспецифический язвенный колит, сывороточная болезнь и т. д.);

- идиопатический амилоидоз – см. первичный;
- старческий амилоидоз.

Существует ряд общих признаков, которые объединяют амилоидоз: диспротеинемия, которая является выражением нарушенного обмена, а возможно, и особенностей процесса обновления белков тела; единая роль трансформации клеток РЭС в возникновении фибриллярной структуры амилоида, независимо от того, является ли эта трансформация реактивной, неопластической или обусловленной генетически; предшествующие появлению амилоида субмикроскопические изменения элементов системы соединительной ткани; единая субмикроскопическая структура амилоида.

К наиболее частым проявлениям амилоидоза нервной системы относят следующие:

- периферическую полиневропатию (ощущение жжения, покалывания, «мурашек» в конечностях, нарушение чувствительности);
- нарушения вегетативной нервной системы (головные боли, головокружение, потливость);
- ортостатическую гипотензию;
- импотенцию;
- сфинктерные расстройства (недержание мочи, кала).

Поражение периферической нервной системы проявляется в виде амилоидной полинейропатии и в клинической картине, это может быть акцентом проявления заболевания. Наряду с преимущественным поражением периферической нервной системы в форме дистальных полинейропатий, отмечается поражение центральной. Амилоид выявляют не только в дистальных нервах, но и спинальных и симпатических ганглиях, спинальных корешках, передних и задних рогах спинного мозга. Проявления поражения головного мозга и субарахноидального пространства встречается намного реже, в виде пресенильной и сенильной деменции.

Основным звеном патогенеза неврологических симптомов при амилоидозе являются изменения со стороны сосудов и последующая ишемия, инфильтрация нервов амилоидом с компрессией нервных волокон и воз-

никающие токсико-обменные нарушения с воспалительными расстройствами в нервной ткани [6, 9, 10].

Электромиографические показатели амилоидной полинейропатии изучены мало. В одном из наблюдений отмечаются потенциалы фибрилляций при нормальной дистальной латентности и скорости проведения импульса, в другом – заметное снижение скорости проведения по двигательным аксонам дистальных нервов конечностей. Эти показатели указывают на дегенерацию аксонов и сегментарную демиелинизацию. Некоторые авторы отмечают уязвимость миелиновой оболочки как при наследственных семейных амилоидных полинейропатиях, так и при первичном генерализованном амилоидозе (ПГА). Демиелинизация связана, по-видимому, с генетической дефектностью и с биохимическим метаболическим дефектом при синтезе миелина при амилоидозе. При первичном генерализованном амилоидозе изменения в ликворе характеризуются увеличением содержания белка от 0,6 до 3,0 %, повышением давления до 300 мм водн. ст., иногда плеоцитозом.

Полинейропатии при ПГА встречаются у 15–47 % больных. У 70 % больных амилоидная полинейропатия сочетается с поражением пищеварительного тракта, что предположительно связано с поражением нервных сплетений кишечника. У 5 % от общего числа амилоидозов нейропатические расстройства могут носить манифестный характер, у остальных они проявляются в среднем в течение восьми лет с момента заболевания. Висцеральная патология, резистентная к лечению, при амилоидозе проявляется со стороны пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы (65–75 %) [11, 12].

В клинике ПГА преобладают сенсорные нарушения восходящего характера, чаще в нижних конечностях. Заболевание развивается медленно, с постепенным распространением парестезий от дистальных отделов к проксимальным. Характерна мозаичность сенсорных нарушений на различных участках конечностей, и только с длительностью процесса исчезают все виды чувствительности. Двигательные нарушения возникают одновременно, но в сопоставлении с чувствительными расстройствами они менее выражены. Постепенно развиваются фибрилляр-

ные и фасцикулярные подёргивания, мышечные атрофии в нижних конечностях создают дистальную, затем проксимальную слабость. Нередко развивается перонеальная походка. В дальнейшем формируется вялый паралич в конечностях с выпадением сухожильных рефлексов. У многих больных отмечаются сегментарные и надсегментарные вегетативные расстройства. К числу последних относятся раннюю импотенцию, нарушения потоотделения, ортостатическую гипотонию, температурную асимметрию, асимметрию зрачков с вялой реакцией на свет. Часто наблюдается чередование запора и поноса, обусловленное нарушением всасывания при поражении амилоидом ворсинок и стенок кишечника, особенно если амилоид откладывается в его нервных сплетениях. Отмечаются сфинктерные нарушения, трофические язвы.

По семейной форме амилоидные полинейропатии делятся на четыре группы:

первая группа – преимущественно поражены периферическая и вегетативная нервная система. Нижние конечности страдают больше, чем верхние. Среди висцеральных проявлений болезни наиболее частым являются нарушения со стороны пищеварительного тракта: частый жидкий стул (до 20 раз и более в сутки) с обильной слизью. Однако боли в животе при этом отсутствуют, отмечается лишь небольшое его вздутие. Характерна резкая атония сфинктеров, прямой кишки, а иногда и парез кишечника;

вторая группа – нейропатия рук, часто в сочетании с синдромом запястья, большей выраженностью со стороны внутренних органов, а также глазных симптомов;

третья группа – нейропатия развивается сначала в руках, затем в ногах, поражения вегетативной нервной системы редкие, частая встречаемость язвенных процессов в пищеварительном тракте, нефропатия, поражения сердца, глаз и органов слуха;

четвертая группа – решётчатая дистрофия роговицы, краниальная нейропатия, поражение кожи. Висцеральная патология встречается редко.

Во всех группах процесс носит генерализованный характер с аутосомно-доминантным типом наследования. Во многих случаях прослеживалась этническая и территориальная зависимость. Болезнь возникает не ранее

20-летнего возраста. Ведущим её признаком является полинейропатия, которая в разных группах отличается по времени начала, преимуществу локализации и степени выраженности [11, 12].

За 10-летний период нами наблюдались четверо мужчин в возрасте от 54 до 63 лет с диагнозом первичный генерализованный амилоидоз без наследственной отягощённости. Диагноз был подтверждён при исследовании биоптата желудка и кожного нерва бедра методом люминесцентной и поляризационной микроскопии. У двух больных заболевание начиналось постепенно, с явлений поражения пищеварительного тракта, к которым присоединились (через 3–9 лет) признаки медленно нарастающей полинейропатии и дисфункции вегетативной нервной системы. У каждого из этих больных в различной степени выраженности отмечались дистальные сенсорные нарушения в нижних конечностях, сопровождающиеся парестезиями, вегеталгиями, гиперестезией болевой и температурной чувствительности по полиневритическому типу, а также двигательными нарушениями с заметными признаками периферического пареза. В анамнезе удалось уточнить, что сенсорные расстройства наступили на один-два года раньше.

У одного больного, наряду с поражением пищеварительного тракта, превалировало поражение сердца с явлениями миокардита, нарушением ритма, блокадой пучка Гиса. После семи лет заболевания больной начал отмечать «онемение, ползание мурашек в ногах», ещё через год присоединилась слабость в ногах. На девятом году появились «онемение и слабость в руках», изменение речи. В неврологическом статусе отмечались дизартрия, увеличение языка, мозаичная гиперестезия на языке, высокий полинейропатический тип расстройства чувствительности и периферический тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях. Смерть наступила через два года от сердечной недостаточности. При вскрытии – обширный амилоидоз миокарда, периферических нервов и языка.

У всех больных наблюдались различные дисфункции вегетативной нервной системы: импотенция, сфинктерные расстройства, дистально-проксимальные нарушения температурной чувствительности и потоотделения,

диспептические проявления с чередованием запора и поноса. У одного больного отмечались смешанные вегетососудистые пароксизмы с фобическим состоянием, панические кризы.

Электромиографическое обследование во всех случаях показало наличие потенциалов фибрилляций, укорочение потенциалов двигательных единиц, снижение скорости проведения по двигательным аксонам до $(17 \pm 1,2)$ м/с. В крови умершего больного отмечалось: Hb – 86/л, эритроциты – $3,0 \cdot 10^{12}$, СОЭ – 45 мм/ч, общий белок – 109, альбумины – 13 %, глобулины α_1 – 4,3 %, α_2 – 7 %, β – 5,3 %, γ – 70,4 %; в моче – протеинурия до 10 г/л, цилиндрурия.

У двух больных в крови, за исключением СОЭ, повышенной до 20 мм/ч, без особенностей.

Таким образом, при предварительной диагностике амилоидной полинейропатии необходимо учитывать совокупность следующих клинических показателей:

- наследственность (чаще аутосомно-доминантный тип наследования) или спорадическую форму генетического заболевания;
- глоссомегалию с дисфагией, дизартрией; увеличение лимфатических узлов;
- поражения пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек, органов зрения и слуха;
- восходящий характер полинейропатий;
- туннельные синдромы (чаще запястья);
- краниальную нейропатию, поражение головного и спинного мозга.

Если нейропатия присоединяется в развёрнутой стадии заболевания, то диагностика

упрощается. В начале заболевания до развития других клинических проявлений этиологию определить трудно. Необходимо помнить, что только заметное накопление амилоида в органах и тканях вызывает нарушения их функции.

Биопсия органа и ткани – наиболее ценный и объективный метод диагностики амилоидоза.

Специфического лечения амилоидоза нет. Назначают симптоматические средства, физиотерапию, диету. Диета щадящая, включающая продукты, содержащие большое количество крахмала, солей калия, витамина С. Рекомендуются употребление сырой печени (до 100 г в день, повторными многомесячными курсами). Основной способ лечения амилоидных полинейропатий – назначение кортикостероидов (глюкокортикоиды противопоказаны и при наличии нефротического синдрома), антиоксидантов, цитостатиков, препаратов, улучшающих микроциркуляцию, поливитаминов, антихолинэстеразных средств. Рациональная терапия предусматривает назначение цитостатиков и некоторых иммуномодуляторов (в частности, активаторов фагоцитоза).

Таким образом, амилоидоз является тяжёлым мультисистемным заболеванием, представляющим трудности в диагностике и лечении, с высоким уровнем летальности. Однако улучшение качества обследования больных, выявление заболевания на ранних стадиях и назначение адекватной терапии позволит улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Яхно Н. Н. Болезни нервной системы : руководство для врачей / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман // Медицина. – 2005. – Т. 1. – С. 490–491.
2. Варшавский В. А. Значение и методы морфологической диагностики амилоидоза в современной медицине / В. А. Варшавский, Е. П. Проскурнева // Практическая нефрология. – 1998. – № 2. – С. 24–26.
3. Сигидин Я. А. Диффузные болезни соединительной ткани / Я. А. Сигидин, Н. Г. Гусева, М. М. Иванова. – М. : Медицина, 2000. – 544 с.
4. Ильина Н. А. 25 лет наблюдения за больной с генерализованной формой семейного амилоидоза / Н. А. Ильина, А. В. Недоступ // Терап. архив. – 1998. – № 1. – С. 63–70.
5. Козловская Л. В. Амилоидоз / Л. В. Козловская // Терап. архив. – 1998. – № 6. – С. 62–70.
6. Виноградова О. М. Первичный и генетические варианты амилоидоза / О. М. Виноградова. – М. : Медицина, 1980. – 224 с.
7. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом / Л. Н. Кочубей, О. М. Виноградова, В. В. Серов, Н. А. Васильева // Терап. архив. – 1993. – № 6. – С. 48–54.

8. Шишкин А. Н. Амилоидоз / А. Н. Шишкин // Врач. ведомости. – 2001. – № 4. – С. 33–41.
9. Plante-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy / V. Plante-Bordeneuve, G. Said // Lancet Neurol. – 2011 Dec. – Vol. 10 (12). – P. 86–97.
10. Rajani B. Peripheral nerve amyloidosis in sural nerve biopsies: a clinicopathologic analysis of 13 cases / B. Rajani, V. Rajani, R. A. Prayson // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124 (1). – P. 114–118.
11. Tracy J. A. Primary amyloidosis presenting as upper limb multiple mononeuropathies / J. A. Tracy, P. J. Dyck, P. J. Dyck // Muscle Nerve. – 2010 May. – Vol. 41 (5). – P. 5–17.
12. Amyloidosis / M. A. Gertz, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, S. R. Hayman // Best. Pract. Res. Clin. Haematol. – 2005. – Vol. 8. – P. 709–727.

I.A. Григорова, В.І. Сало, Л.В. Тихонова, Ж.В. Копітько, К.А. Кельгіна
НЕВРОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ АМІЛОІДОЗУ

Розглянуто питання ураження нервової системи при амілоїдозі: етіологічні аспекти, теорії патогенезу, класифікації, клінічна картина, методи діагностики. Описано чотири випадки первинного генералізованого амілоїдозу без спадкової обтяженості. У всіх хворих спостерігалися різні дисфункції вегетативної нервової системи: імпотенція, сфінктерні розлади, дистально-проксимальні порушення температурної чутливості й потовиділення. На ранніх етапах захворювання, до розвитку інших клінічних проявів, етіологію визначити надзвичайно важко.

Ключові слова: амілоїдоз, полінейропатія, етіологія, діагностика, лікування.

I.A. Grigorova, V.I. Salo, L.V. Tihonova, J.V. Kopitko, K.A. Kelgina
NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF AMYLOIDOSIS

This article addresses the following questions concerning neurological manifestations of amyloidosis: etiological aspects, theories of the pathogenesis, classification, clinical presentation and diagnostic. It describes four different cases with regard to primary non-hereditary systemic amyloidosis. All patients showed different autonomic nervous system dysfunction including impotence, sphincter disturbances, distal-proximal temperature sensitivity disorders and sweating. Unfortunately, it is extremely difficult to determine etiology in the early stages of the disease, before the onset of other clinical manifestations.

Key words: amyloidosis, polyneuropathies, etiology, diagnosis, treatment.

Поступила 29.02.12

УДК 616.85-008.47:616.891.4-092

В.Ю. Федченко

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

РОЛЬ СУЧАСНИХ ФАКТОРІВ ПСИХІЧНОЇ ТРАВМАТИЗАЦІЇ В РОЗВИТКУ НЕВРАСТЕНІЇ

В результаті комплексного клініко-психопатологічного й патопсихологічного дослідження визначена структура факторів психічної травматизації у хворих на неврастенію, їх суб'єктивна значущість для обстежених осіб, виділені провідні фактори, що призвели до розвитку даної патології, встановлений вплив факторів на клінічні прояви захворювання, а також особливості реалізації особистості у сфері соціально-психологічної адаптації. Встановлено, що на розвиток неврастенії впливають провідні фактори, переважно пов'язані з професійною діяльністю та соціальною сферою. Вплив факторів позначається на особливостях реалізації особистості, що призводить до дезадаптації та виливається в клінічні прояви у вигляді емоційних, астенічних та соматовегетативних порушень.

Ключові слова: неврастенія, фактори психічної травматизації, неврозогенез.

Дані літератури свідчать про стійку тенденцію до зростання поширеності невротичних і інших граничних розладів психіки серед населення в останні десятиріччя [1, 2]. Причиною цього процесу є особливості життя, характерні для країн розвинутого промислового й науково-технічного рівня, економічне розшарування суспільства, інформаційні переваження, що сприяють розпаду звичних соціальних зв'язків, виникненню особистісних і міжособистісних конфліктів, а головне, розладів психіки, в основі яких лежать сучасні фактори психічної травматизації [3–5].

Питання етіології, патогенезу і клініки невротичних розладів досить широко висвітлені в сучасній літературі [6, 7]. Більшість авторів відмічають тенденцію до переважання затяжних форм невротичних розладів, резистентних до терапії, що призводить до інвалідизації цього контингенту хворих і вираженої соціальної дезадаптації [8, 9].

Відомо, що невротичні розлади виникають під впливом психотравмуючих чинників. При цьому встановлено, що основним чинником патоморфозу невротичних розладів у сучасних умовах є масивні, раптові, поєднані, суб'єктивно непереборні чинники психічної травматизації, тісно пов'язані з пе-

ретвореннями в соціально-економічній, політичній і морально-етичній сферах [10, 11].

Поряд з цим, проблема особливостей факторів психічної травматизації при невротичних розладах залишається недостатньо вивченою. В літературі з психіатрії мало уваги приділено ролі психогенії у формуванні та розвитку окремих форм невротичної патології.

З метою вивчення впливу сучасних факторів психічної травматизації на виникнення та особливості перебігу неврастенії в Інституті неврології, психіатрії та наркології було обстежено 50 хворих на цю патологію (F48.0). Діагноз був установлений з урахуванням критеріїв МКХ-10. До групи порівняння увійшло 50 осіб без психічних розладів.

В ході дослідження використовували комплексний підхід, що включав клініко-психопатологічний метод (вивчення скарг, клінічного анамнезу, психопатологічного стану та його динаміки) в сполученні з анкетую-опитувальником «Анкета характеристик факторів психічної травматизації (ФПТ)» [12] для всебічної кількісної та якісної оцінки факторів психічної травматизації та методу діагностики соціально-психологічної адаптації (К. Роджерса і Р. Даймонда) [13].

© В.Ю. Федченко, 2012

Серед хворих на неврастенію переважали жінки (74,0 %), чоловіки склали 26,0 %. Більшість хворих належали до вікової групи від 40 до 49 років (36,0 %), більшість обстежених склали пацієнти у віці 30–49 років (28,0 %), у віці 50–59 – 24,0 %, у віці 20–29 років – 12,0 % пацієнтів.

Аналіз рівня освіти обстежених показав, що переважна більшість хворих мали вищу освіту (68,0 %). Середню спеціальну освіту мали 24,0 % пацієнтів, середню і незакінчену вищу освіту – по 4,0 % пацієнтів. Переважна більшість обстежених хворих на неврастенію проживала в місті (88,0 %), значно менша кількість – у сільській місцевості (12,0 %).

Щодо сімейного стану, то 60,0 % хворих на неврастенію перебували у шлюбі, 40,0 % були самотні, серед останніх переважна кількість (60,0 %) були розлучені і висловлювали незадоволеність своїм особистим життям.

Переважна більшість хворих належала до категорії працюючих (80,0 %). Пацієнти, які тимчасово не працювали, та ті, що не працювали і не намагалися знайти роботу, були у меншій мірі представлені серед обстежених – 4,0 і 16,0 % відповідно. Основна частина працюючих обстежених займалася розумовою працею (80,0 %). Характерною особливістю цієї категорії хворих було те, що надмірні навантаження і незадоволеність власним робочим місцем не приводили до рішення звільнитися та суттєво не впливали на працездатність пацієнтів.

У групі співставлення також переважали жінки (56,0 %), більшість осіб належала до вікової групи 18–29 років (40,0 %), значну частину обстежених становила група осіб у віці 30–39 років (36,0 %). Більшість осіб мали вищу освіту (54,0 %), проживали у місті (84,0 %), належали до категорії працюючих (76,0 %), займалися розумовою працею (44,0 %) та перебували у шлюбі (64,0 %). Таким чином, група співставлення за віком, місцем проживання, сімейним станом, рівнем освіти та зайнятості може бути порівнянна з основною. Вірогідно більше хворих на неврастенію становили особи жіночої статі, віком від 40 до 49 років, з вищою освітою, які займалися розумовою працею, проте в цій групі вірогідно більше осіб не працювали та не шукали роботу ($p \leq 0,025$).

Тривалість захворювання на неврастенію у більшості випадків складала від одного до

трьох років (36,0 %). У значної кількості обстежених термін захворювання становив від трьох до десяти років (24,0 %). Тривалість захворювання до одного місяця, від одного до трьох, від трьох до шести і від шести місяців до одного року становила відповідно 2,0; 4,0; 6,0 та 10,0 % випадків. Хронічний перебіг з тривалістю від десяти і більше років спостерігався у 18,0 % обстежених.

У значної частини обстежених хворих (36,0 %) були виявлені різноманітні соматичні захворювання у вигляді патології серцево-судинної системи (50,0 %), травного тракту (22,22 %), органів дихання (16,67 %); неврологічні захворювання у вигляді наслідків черепно-мозкової травми й судинних захворювань головного мозку зустрічались по 5,55 % відповідно.

Вивчення попереднього лікування продемонструвало, що незначна більшість обстежених (52,0 %) отримувала лікування переважно два-три рази як у психіатрів, так і у лікарів-інтерністів. У 48,0 % випадків пацієнти вперше потребували спеціалізованої медичної допомоги і одразу були направлені до психіатрів.

Структура «Анкети характеристик факторів психічної травматизації (ФПТ)» надавала можливість всебічно проаналізувати як суб'єктивну значущість ФПТ, що вплинули на самопочуття обстежених, так і об'єктивні анамнестичні дані щодо тривалості їх дії, інтервалу від моменту дії ФПТ до виникнення клінічних проявів, характеру дії ФПТ, їх динаміки на момент обстеження, а також реакції на аналогічні події в минулому.

Так, при проведенні комплексної оцінки психогенії було виявлено, що в генезі неврастенії значно переважали поєднані ФПТ (76,0 %). На підставі анкети встановлено, що в переважній більшості випадків на формування неврастенії в групі обстежених впливали хронічні ФПТ (60,0 %), у 40,0 % випадків – гострі.

Тривалість дії факторів психічної травматизації у переважній більшості випадків становила більше 12 місяців (57,69 %). У 12,31 % випадків ФПТ тривали від декількох днів до місяця, у 10,77 % випадків – від шести до 12, у 10,0 % випадків – від трьох до шести місяців, у 5,38 % випадків – один місяць, у 3,85 % – до трьох місяців.

Вивчення інтервалу від моменту дії ФПТ до виникнення клінічних проявів продемонструвало, що у 33,85 % випадків невротичні симптоми виникали не менш ніж через 12 місяців після початку дії ФПТ, у 23,85 % випадків – протягом декількох днів після початку дії ФПТ, у 22,31 % випадків цей інтервал складав до трьох місяців, у 10,0 % випадків – від шести до 12 місяців, у 7,69 % випадків – від трьох до шести місяців, та 6,15 % усіх випадків складав інтервал один місяць.

За характером дії ФПТ у хворих на неврастенію розподілилися наступним чином: у 53,85 % пацієнтів на момент обстеження психогенна ситуація тривала, у 34,15 % – відбулася та в 10,0 % пацієнтів лише припускалася.

Також були розглянуті особливості динаміки ФПТ на момент обстеження хворих на неврастенію. Так, у 39,23 % пацієнтів ситуація залишалася незмінною, у 27,69 % – була частково подолана, у 16,92 % пацієнтів ситуація погіршилася та лише у 16,15 % була повністю подолана.

Вивчення реакції на аналогічні події в минулому продемонструвало, що у 48,46 % хворих на неврастенію стан був легший за теперішній, 33,08 % пацієнтів вперше стикалися з подібними ФПТ, у 16,92 % хворих стан був такий же за важкістю і лише у 1,54 % хворих – важчий за теперішній.

Серед факторів психічної травматизації хворі на неврастенію частіше за все відзначали напругу і нерегулярність у навантаженнях (28,0 %), «невпевненість у завтрашньому дні» – страх погіршення соціально-економічного стану в майбутньому або змін умов життя в цілому (22,0 %), смерть близького члена родини (20,0 %), погіршення або незадоволеність матеріально-побутовим становищем і конфлікти подружжя (по 18,0 %), відсутність емоційної підтримки та конфлікти з родичами (по 14,0 %) і власну хворобу (12,0 %).

Була встановлена відмінність між кількістю виявлених ФПТ та їх суб'єктивно значущим навантаженням. Так, найбільш значущими хворі на неврастенію вважали і оцінювали смерть близького члена родини – 9,64 бала та напругу і нерегулярність у навантаженнях – 9,07 бала. Конфлікти з родичами хворі оцінили у 8,29 бала, конфлікти подружжя – у 8,22 бала, погіршення або незадоволеність мате-

ріально-побутовим становищем – у 8,11 бала, «невпевненість у завтрашньому дні» – у 6,5 бала, власну хворобу – у 6,33 бала та відсутність емоційної підтримки – у 6,14 бала.

Для порівняння у групі співставлення виділено 12 ФПТ які реєструвалися частіше за інші, серед них смерть близького члена родини – 42,0 % осіб, власна хвороба – 24,0 %, переживання самотності, «невпевненість у завтрашньому дні» – 20,0 %, хвороба близьких, погіршення або незадоволеність матеріально-побутовим становищем – 18,0 %, відсутність емоційної підтримки, втрата близької або коханої людини, конфлікти з оточуючими (друзі, сусіди) – 14,0 %, зрада, розлучення, напруга та нерегулярність у навантаженнях – по 12,0 % осіб.

Так само, як і в основній групі, були виявлені деякі розбіжності між кількістю обраних обстеженими ФПТ і їх суб'єктивно значущим навантаженням. За кількістю балів обстежені найвище оцінювали розлучення – 9,67 бала, зраду – 9,5 бала, втрату близької або коханої людини – 9 балів, смерть близького члена родини – 8,95 бала, переживання самотності – 7,70 бала, погіршення або незадоволеність матеріально-побутовим становищем – 7,44 бала, напругу і нерегулярність у навантаженнях – 7,33 бала, хворобу близьких – 7,11 бала, власну хворобу – 7 балів, відсутність емоційної підтримки і «невпевненість у завтрашньому дні» – по 6,70 бала, конфлікти з оточуючими (друзі, сусіди) – 6,57 бала.

Для об'єктивізації даних в структурі анкети-опитувальника ФПТ розподілені згідно сфер життєдіяльності людини. З метою визначення провідних ФПТ, що призвели до розвитку неврастенії, був застосований наступний підхід. Серед факторів, які були зареєстровані у окремого пацієнта, виділяли той, що мав найкоротший інтервал від моменту дії до виникнення клінічних проявів. Якщо інтервали декількох факторів співпадали, перевага надавалась більш значущому за бальним показником (таблиця).

За даними таблиці, у більшості хворих були зареєстровані провідні ФПТ, пов'язані з професійною діяльністю. Найбільш часто в даній групі відзначались напруга або нерегулярність у навантаженнях у вигляді ненормованого робочого дня, великого обсягу роботи, зміни роду діяльності,

Провідні фактори психічної травматизації у хворих на неврастенію (n=50)

Фактори психічної травматизації	(M±m) %
Пов'язані зі здоров'ям:	
смерть близького члена родини	4,00±2,80
тривала хвороба близьких, що потребує догляду за ними	4,00±2,80
Сімейні:	
конфлікти подружжя	6,00±2,80
конфлікти з родичами подружжя	4,00±2,80
відсутність емоційної підтримки	4,00±2,80
холодність внутрішньосімейних стосунків і відчуження	4,00±2,80
пристрасть до алкоголю члена родини	2,00±2,00
«Сепараційні»:	
розлучення	4,00±2,80
втрата близької / коханої людини	4,00±2,00
переживання самотності	4,00±2,00
Пов'язані з професійною діяльністю:	
напруга / нерегулярність у навантаженнях (ненормований робочий день, великий обсяг роботи, зміна роду діяльності)	16,00±5,24
конфлікти в колективі	8,00±3,88
звільнення / втрата роботи	6,00±2,80
конфлікти з керівництвом	4,00±2,80
Соціально-економічні і соціально-психологічні:	
невпевненість у завтрашньому дні (страх погіршення соціально-економічного становища в майбутньому / зміни умов життя в цілому)	12,00±4,64
погіршення / незадоволеність матеріально-побутовим становищем	8,00±3,88
конфліктне ставлення до себе / неприйняття себе	6,00±2,80

конфлікти в колективі, звільнення або втрата роботи та конфлікти з керівництвом.

Значну роль в генезі неврастенії відігравали і фактори, пов'язані з соціально-економічною і соціально-психологічною сферами. Найбільш часто в даній групі відзначалися «невпевненість у завтрашньому дні» у вигляді страху погіршення соціально-економічного становища в майбутньому або змін умов життя в цілому, незадоволеність або погіршення матеріально-побутового становища та конфліктне ставлення до себе або неприйняття себе. Висловлюючи незадоволеність матеріально-побутовим становищем, працевлаштуванням або стосунками з оточуючими, хворі на неврастенію у більшості випадків не наважувалися щось змінити у власному

житті, проте висували ідеї самозвинувачення та відчували невпевненість у собі.

В якості психогенних у хворих на неврастенію досить часто реєструвалися фактори, пов'язані зі сферою сімейних стосунків, такі як конфлікти подружжя, конфлікти з родичами подружжя, відсутність емоційної підтримки, холодність внутрішньосімейних стосунків та відчуження, пристрасть до алкоголю члена родини. Значно менше в якості психогенних реєструвалися фактори, пов'язані зі сферою здоров'я, і «сепараційні». Серед перших переважали смерть близької людини і тривала хвороба близьких, що потребує догляду за ними (4,0 %); серед других – розлучення, втрата близької або коханої людини та переживання самотності.

Емоційно-стресові потрясіння не було виявлено в якості пускових ФПТ у досліджуваних хворих.

Отже, було з'ясовано, що у хворих на неврастенію провідними ФПТ були пов'язані з професійною сферою, а також соціально-економічні та соціально-психологічні. Пов'язані зі здоров'ям, власним чи близьких, сферою сімейних стосунків та «сепараційні» фактори частіше виступали в якості підтримуючих, що підсилювали психогенний вплив основних ФПТ.

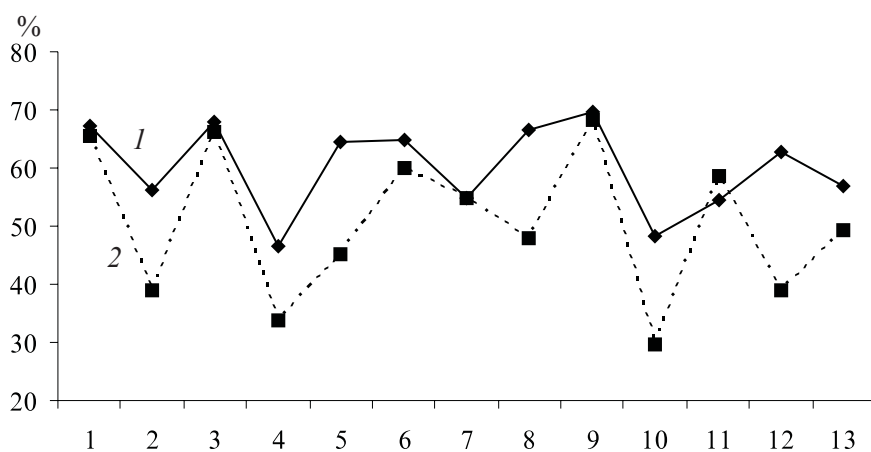
У хворих на неврастенію спостерігалася підвищена фіксація уваги на тих чи інших негативних ситуаціях із загостреним реагуванням на них і тривалими переживаннями з цього приводу. Хворі не завжди були стримані в повсякденних ситуаціях і стосунках з оточуючими. Згодом з'являлося почуття невпевненості в собі, своїх силах, підвищена уразливість, помисливість, що знаходило відображення в особливостях реалізації особистості в межах соціально-психологічної адаптації та призводило до формування клінічних проявів захворювання.

Аналіз результатів діагностики соціально-психологічної адаптації (рисунок) продемонстрував деякі особливості, притаманні хворим на неврастенію. Хворі відрізнялися від групи співставлення за вищими показниками емоційного дискомфорту ($t = 5,089$), дезадаптації ($t = 4,579$), неприйняття себе та інших ($t = 2,745$ та $t = 4,494$ відповідно),

зовнішнього контролю ($t = 3,552$) та відомості ($t = 4,738$). Тобто хворі на неврастенію відчували більший емоційний дискомфорт, були менш адаптивними, схильними займати відому позицію та перекладати відповідальність на оточуючих чи на обставини, а також відчували незадоволеність собою та іншими людьми.

Клінічна картина неврастені характеризувалася наявністю соматовегетативних і емоційних порушень. Серед соматовегетативних можна виділити дві основні групи скарг: астенічні та соматичні. Початок захворювання характеризувався поступовим розвитком проявів астенії у вигляді підвищеної втомлюваності, млявості, відчуття розбитості протягом дня (72,0 % випадків), зниження працездатності (64,0 %), порушення концентрації уваги, запам'ятовування (38,0 %), порушення сну у вигляді чуттєвого поверхневого сну, труднощів засинання (36,0 %).

Соматичні скарги проявлялися у вигляді больових відчуттів і дискомфорту в ділянці серця, що супроводжувалися відчуттям нестачі повітря, потребою глибше вдихнути (64,0 %). Частим симптомом був головний біль тупого дифузного характеру (48,0 %), рідше відмічалися болі в епігастрії (16,0 %), нудота на фоні емоційних переживань (32,0 %). На початку захворювання всі соматичні скарги мали епізодичний і короткочасний характер, але з часом ставали все більш постійними.



Особливості соціально-психологічної адаптації у хворих на неврастенію (1) і осіб групи співставлення (2):

1 – адаптація; 2 – дезадаптація; 3 – прийняття себе; 4 – неприйняття себе; 5 – зовнішній контроль; 6 – внутрішній контроль; 7 – домінування; 8 – відомість; 9 – прийняття інших; 10 – неприйняття інших; 11 – емоційний комфорт; 12 – емоційний дискомфорт; 13 – ескапізм

На фоні наведених соматовегетативних розладів поступово формувалася емоційна неврівноваженість у вигляді гарячкості, збудженості, інколи агресивності, надмірної образливості, підвищеної плаксивості, почуття безпорадності, яка виявлялася у 100 % випадків.

Емоційна неврівноваженість хворих на неврастенію доповнювалася почуттям апатії, байдужості до всього, пригніченості, що створювало депресивний фон настрою, який нерідко змінювався в бік тривожності з наступним розвитком нав'язливих іпохондричних переживань.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що на розви-

ток неврастенії впливають провідні фактори психічної травматизації, переважно пов'язані з професійною діяльністю і соціальною сферою, інші фактори мають підтримуючий або підсилюючий характер. Вплив факторів психічної травматизації позначається на особливостях реалізації особистості у сфері соціально-психологічної адаптації, що полягають у наявності емоційного дискомфорту, екстернальності, відомості, неприйняття себе й інших та призводять до дезадаптації. Високий рівень невротизації, спровокований дією зазначених факторів психічної травматизації, виливається в клінічні прояви у вигляді емоційних, астеничних та соматовегетативних порушень.

Список літератури

1. *Мартыненко Н. В.* Клинико-эпидемиологические исследования распространённости непсихотических психических расстройств среди населения Украины / Н. В. Мартыненко // Архив психиатрии. – К., 2008. – Т. 12, вып. 1–4 (44–47). – С. 56–58.
2. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні / М. К. Хобзей, О. М. Коллякова, О. М. Зінченко [та ін.] // Інформ.-аналіт. огляд за 2001–2010 рр. – Київ–Харків, 2011. – 175 с.
3. *Jeshmaridian S.* Stress, personality, and psychosomatic disorders / S. Jeshmaridian // III World Congress of Psychiatry. – Cairo, September 10–15, 2005, Egypt. – P. 385.
4. Невротичні, соматоформні розлади та стрес : навч. посібник / Л. М. Юр'єва, С. Г. Носов, А. Мамчур, Т. В. Малишко ; за ред. проф. Л. М. Юр'євої. – Дніпропетровськ : Арт-прес, 2006. – 116 с.
5. *Новиков В. Э.* Взаимосвязь структурно-клинических особенностей психических расстройств и показателей социального функционирования и качества жизни у психически больных / В. Э. Новиков, Н. К. Демчева // Социальная психиатрия : сб. – М., 2009. – Вып. 4. – С. 220–234.
6. *Менделевич В. Д.* Неврология и психосоматическая медицина / В. Д. Менделевич, С. Л. Соловьёва. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – С. 8–328.
7. *Вейн А. М.* Неврологические аспекты неврозов / А. М. Вейн // Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 112 с.
8. *Марута Н. А.* Клинико-психопатологические особенности современных невротических расстройств / Н. А. Марута // Междунар. мед. журн. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 38–42.
9. Деякі особливості сучасних невротичних розладів / О. С. Чабан, Є. М. Марченко, О. П. Венгер, Р. М. Гнатюк // Архив психиатрии. – 2002. – № 3 (30). – С. 65–69.
10. *Александровский Ю. А.* Социальные факторы и пограничные психические расстройства / Ю. А. Александровский : руководство по социальной психиатрии ; под ред. Т. Б. Дмитриевой. – М. : Медицина, 2001. – С. 177–194.
11. *Gosselin P.* Etiological factors of generalized anxiety disorders / P. Gosselin, B. Laberge // Encephale. – 2003. – Vol. 29, № 4. – P. 351–361.
12. Анкета характеристик факторів психічної травматизації (ФПТ): свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір / Н. О. Марута, Т. В. Панько, В. Ю. Федченко, Г. Ю. Каленська: № 35636; 10.11. 2010.
13. *Райгородский Д. Я.* Практическая психодиагностика. Методики и тесты : уч. пособие / Д. Я. Райгородский. – Самара : Бахрах-М, 2002. – 672 с.

В.Ю. Федченко

РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ ФАКТОРОВ ПСИХИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЗАЦИИ В РАЗВИТИИ НЕВРАСТЕНИИ

В результате комплексного клинико-психопатологического и патопсихологического исследования определена структура факторов психической травматизации у больных неврастенией, их субъективная значимость для обследованных лиц, выделены ведущие факторы, которые привели к развитию данной патологии, установлено влияние факторов на клинические проявления болезни, а также особенности реализации личности в сфере социально-психологической адаптации. Установлено, что на развитие неврастения влияют ведущие факторы, преимущественно связанные с профессиональной деятельностью и социальной сферой. Влияние факторов сказывается на особенностях реализации личности, что приводит к дезадаптации и формирует клинические проявления в виде эмоциональных, астенических и соматовегетативных нарушений.

Ключевые слова: неврастения, факторы психической травматизации, неврозогенез.

V.Yu. Fedchenko

THE ROLE OF MODERN FACTORS OF MENTAL TRAUMA IN THE DEVELOPMENT OF NEURASTHENIA

As a result of a comprehensive clinical-psychopathological and pathopsychological study the structure of factors of psychic trauma (FMT) in patients with neurasthenia, their subjective value for the examined persons were determined. Leading FMT, which led to the development of this pathology were selected. The influence of FMT on clinical manifestations of disease and peculiarities of personality realization in social and psychological adaptation was established. It was determined that the development of neurasthenia is affecting of the leading FMT, mainly related to professional activities and social sphere. Effect of FMT affects the peculiarities of personality realization that leads to disadaptation and results in clinical manifestations in the form of emotional, asthenic and somatic-vegetative disorders.

Key words: neurasthenia, modern factors of mental trauma, neurosogenesis.

Поступила 30.03.12

УДК 616.858-008.6:616.86-085

Д.Ю. Сайко

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

СИСТЕМА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ РЕСУРСНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

На основании результатов комплексного клинико-психопатологического и патопсихологического исследования психических нарушений при болезни Паркинсона разработана система их дифференцированной, ресурсно-ориентированной терапии. Изложены основные принципы, этапы и методы предложенной системы терапии. Представлены результаты апробации разработанной системы терапии и доказана её высокая эффективность по сравнению с традиционными методами.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, психические расстройства, ресурсно-ориентированная терапия, эффективность системы терапии.*

Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, распространённость которого в общей популяции составляет 140–350 на 100 тыс. населения. С возрастом частота болезни Паркинсона в популяции неуклонно увеличивается. Так, в возрастной группе до 65 лет она составляет около 1 %, от 65 до 75 лет – 2 %, старше 75 лет – 3–4 % [1, 2]. В связи с общемировой тенденцией к постепенному старению населения актуальность данной проблемы в будущем будет постоянно возрастать.

Традиционно диагноз болезни Паркинсона базируется на обнаружении специфических двигательных проявлений, являющихся следствием недостаточности дофаминергической передачи в nigrostriарной системе, при этом нервно-психические (эмоциональные, когнитивные, психотические, поведенческие) нарушения оказываются столь же характерными для этого заболевания [3–6]. Психические расстройства встречаются у большинства пациентов с болезнью Паркинсона на всех стадиях болезни. На поздних стадиях психические нарушения начинают доминировать как факторы, влияющие на качество жизни пациента, и становятся более важными и инвалидизирующими, чем мотор-

ные нарушения, составляя непреодолимые трудности для самих больных и ухаживающих за ними [4, 7, 8].

Основную проблему представляет плохая курабельность психических расстройств при болезни Паркинсона, для части которых в отличие от дофаминергических моторных проявлений ещё не разработана адекватная терапия [1, 4, 5, 9, 10].

Целью данного исследования явилась разработка системы дифференцированной терапии психических расстройств у больных паркинсонизмом с учётом особенностей формирования и клиники психических расстройств, личностного и социального ресурса больного.

В основу разработанной системы терапии психических расстройств больных паркинсонизмом были положены результаты комплексного клинико-психопатологического и патопсихологического исследования больных паркинсонизмом с психическими расстройствами.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 373 больных болезнью Паркинсона, из которых основную группу составили 297 больных паркинсонизмом с психическими расстройствами: 59 с расстройством адаптации, пролонгированной депрессивной реакцией F43.21; 36 с рекуррентным

© Д.Ю. Сайко, 2012

аффективным расстройством, депрессией F33.0-33.1; 89 с органическим непсихотическим депрессивным расстройством F06.36; 33 с органическим тревожным расстройством F06.4; 52 с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством F06.6; 28 с деменцией F02.3; группу сравнения составили 76 пациентов с болезнью Паркинсона, в клинической картине которых психические расстройства не были зарегистрированы.

Результаты. Исследования этиопатогенеза, клинических особенностей, патофизиологических механизмов формирования психических расстройств и аутоагрессивного поведения у больных с болезнью Паркинсона позволили разработать и апробировать систему дифференцированной, ресурсно-ориентированной терапии психических расстройств этой категории.

Основные мероприятия разработанной системы лечения психических расстройств у больных паркинсонизмом проводятся в медицинском, физическом, психологическом, профессиональном и социальном направлениях. Реализация мероприятий на этих направлениях осуществляется в психиатрических клиниках и диспансерах (психиатрическая, психотерапевтическая, психологическая помощь), неврологических клиниках и диспансерах (лечение болезни Паркинсона), соматических клиниках и диспансерах (лечение сопутствующей соматической патологии), реабилитационных центрах (социальная, психологическая и соматическая реабилитация), службах занятости.

Система терапии психических расстройств при болезни Паркинсона базируется на следующих принципах: дифференцированный подход, ресурсно-ориентированный подход, системный подход, индивидуальный подход, своевременность лечения, специализированное лечение, преемственность лечения, единство биологических и социально-психологических методов в лечении, непрерывность лечения, этапность лечения.

Дифференцированный подход в терапии психических расстройств у больных паркинсонизмом позволяет производить отбор методик и средств лечения в зависимости от особенностей формирования, течения и клиники психического расстройства, клиниче-

ских особенностей болезни Паркинсона; особенностей суицидогенеза.

Ресурсно-ориентированный подход позволяет разработать тактику лечения в зависимости от психического, физического, личностного, профессионального и социального ресурса больного. Этот ресурс характеризует состояние саногенных факторов, противостоящих развитию психического расстройства и последствий болезни Паркинсона и определяет предел возможного их восстановления.

Разработанная система дифференцированной, ресурсно-ориентированной терапии психических расстройств больных паркинсонизмом состоит из этапов госпитальной и амбулаторной терапии.

На этапе госпитальной терапии осуществляется диагностика психического, неврологического и соматического состояния больного. Оценивается социальный и профессиональный статус больного и его ресурс. Купируются суицидальное поведение и психические расстройства, компенсируется интеллектуальный дефект и осуществляется лечение болезни Паркинсона. Место проведения лечебно-диагностических мероприятий – стационар психиатрической клиники. Длительность этапа – до двух месяцев. Основные специалисты – психиатр, невропатолог, психотерапевт, суицидолог, медицинский психолог, врач соматического профиля.

С учётом генеза, клиники, патофизиологических механизмов формирования психических расстройств и аутоагрессивного поведения у больных паркинсонизмом, а также умеренного физического и умеренно-высокого психического и социального ресурса больных с депрессией F43.21, умеренного физического, психического и социального ресурса больных с депрессией F33.0-33.1, умеренно-низкого физического, умеренного психического и социального ресурса у больных с депрессией F06.36, органическим расстройством F06.6 и тревожным расстройством F06.4 и низким физическим, психическим и социальным ресурсом больных с деменцией F02.3 разработана схема медикаментозного, инструментального и психотерапевтического лечения этой патологии.

Медикаментозная схема включает антидепрессанты, транквилизаторы, снотворные, стабилизаторы настроения, вегетативные

стабилизаторы, препараты общеукрепляющего действия, средства, стимулирующие метаболические процессы в мозге, препараты, улучшающие мозговой кровоток, биогенные стимуляторы, средства тонизирующего действия, антиоксиданты.

Из инструментальных методов лечения психической патологии у больных паркинсонизмом с депрессией F43.21 и расстройством F06.4 используется метод биологически обратной связи (25–30 ежедневных сеансов по 40–60 мин), у больных с депрессией F33.0-33.1 – метод светотерапии (15 ежедневных сеансов по 1,5–3 ч), у больных с депрессией F06.36 и органическим расстройством F06.6 – плазмаферез (2 сеанса с интервалом 5–7 дней).

Психотерапевтическая программа лечения включает:

- кризисную психотерапию на основе экзистенциально-гуманистического подхода в модификации В.Я. Пилягиной (2004), проводится больным с аутоагрессивным поведением как в индивидуальной (5–7 консультативных встреч), так и в групповой и семейной форме (до двух месяцев при 2–3-кратном посещении в неделю);

- индивидуальную когнитивную психотерапию по А.Т. Веck (для больных паркинсонизмом с F43.21 и F33.0-33.1);

- когнитивно-поведенческую терапию (методы наводнения, экспозиции, контроля последствий, моделирующего поведения) для больных паркинсонизмом с F43.21, F06.36 и F06.4;

- индивидуальную рациональную психотерапию (разъяснение, убеждение, переубеждение, отвлечение) и мультимодальную психотерапию для больных паркинсонизмом с F06.6 и F06.4;

- индивидуальную психотерапию (убеждение, переубеждение, отвлечение) и тренинг-группу (выработка элементарных навыков общения и самообслуживания) для больных с деменцией F02.3;

- семейную психотерапию (индивидуальную и групповую), курсом до двух месяцев, при 3–4-кратном посещении психотерапевта в первый месяц и 2–3-кратном посещении во второй месяц лечения.

На этапе амбулаторной терапии осуществляется стабилизация психического

состояния, проводится поддерживающая терапия болезни Паркинсона, социализация и реинтеграция больного в общество. Места проведения – психиатрический диспансер, специализированные реабилитационные центры, учреждения социальных служб, центры занятости и профориентации. Основные специалисты – психиатр, психотерапевт, психолог, невропатолог, реабилитологи, работники социальных служб и профессиональной ориентации.

Методы, используемые на этом этапе: 1) медикаментозная терапия; 2) психотерапия: групповая (2 раза в неделю, курсом 2–4 мес.), семейная психотерапия (2 раза в неделю, курсом 2 мес.) и аутотренинг (релаксация с глубоким дыханием 3 раза в неделю, курсом 2 мес.); 3) средства кинезотерапии (2–3 раза в неделю в течение 2 мес., 2 раза в год) и рефлексотерапии; 4) методы социальной работы, профессиональное обучение (переобучение), рациональное трудоустройство.

В апробации разработанной системы дифференцированной, ресурсно-ориентированной терапии психических расстройств больных паркинсонизмом участвовало 129 пациентов, контрольная группа состояла из 113 больных. Больные основной группы прошли курс лечения по разработанной системе, контрольной – курс традиционного лечения психических расстройств. Сравнительный анализ результатов эффективности лечебных мероприятий проводился по оценке динамики психического состояния, степени риска суицида, состояния личностного, социально-психологического, профессионального ресурса больного, состояния качества жизни.

Согласно результатам апробации у больных основной группы после использования разработанной системы терапии в 72,1 % случаев диагностировано психическое здоровье, тогда как после использования традиционных форм лечения психическое здоровье диагностировано только у 38,9 % больных (при $p < 0,05$). В контрольной группе отмечено большее, чем в основной группе, количество больных с отсутствием позитивной динамики психического состояния (35,4 и 7,8 % при $p < 0,01$) и его ухудшением (7,9 и 4,7 % при $p < 0,05$).

У больных паркинсонизмом основной группы отмечен более низкий уровень намерения суицида, чем у больных контрольной

группы, прошедшей лечение по традиционной схеме, – (7,8±2,1) и (15,1±1,9) балла при $p < 0,05$.

Анализ усреднённого профиля СМИЛ показал, что у больных контрольной группы были более выражены ипохондрические [1-я шкала – (64±6) Т-баллов], депрессивные [2-я шкала – (68±3) Т-баллов, 9-я шкала – (48±2) Т-баллов], тревожные [7-я шкала – (66±5) Т-баллов] патопсихологические феномены и отмечался сниженный уровень социальной адаптации [8-я шкала – (67±5) Т-баллов]. В основной группе больных паркинсонизмом эти патопсихологические феномены были выражены значительно меньше (при $p < 0,05$).

По результатам теста М. Люшера в основной группе больных отмечалась более выраженная социально-психологическая адаптация, чем в контрольной группе. В основной группе I–II позицию преимущественно занимали основные цвета, в то время как в контрольной группе основные цвета смещались к концу ряда.

Среди больных основной группы после проведённой терапии преобладал гармоничный тип отношения к болезни (70,5 %) по сравнению с больными контрольной группы (32,7 %) при $p < 0,01$.

Список литературы

1. Болезнь Паркинсона, диагностические критерии и стратегия лечения / Ю. И. Головченко, И. Н. Карабань, Т. Н. Калищук-Слободин [и др.]. – К. : БВИ-Принт, 2008. – 68 с.
2. Epidemiology of Parkinson's disease / G. Alves, E. B. Forsaa, K. F. Pedersen [et. al.] // J. Neurology. – 2008. – Vol. 255. – Suppl. 5. – P. 18–32.
3. Зальялова З. А. Немоторные проявления болезни Паркинсона : методическое пособие для постдипломного образования / З. А. Зальялова, Л. А. Яковлева, Э. И. Богданов. – Казань, 2009. – 34 с.
4. Московко С. П. Депрессии при болезни Паркинсона / С. П. Московко, Н. Г. Старинец, Г. С. Московко // НейроNEWS. – 2008. – № 3/1. – С. 55–56.
5. Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress / D. Aarsland, K. Bronnick, U. Ehrt // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 2007. – Vol. 78. – P. 36–42.
6. Shulman L. M. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease / L. M. Shulman, R. I. Taback, J. Bean // Mov. Disord. – 2001. – Vol. 16. – P. 507–510.
7. Влияние немоторных нарушений на качество жизни больных болезнью Паркинсона / Т. Н. Калищук-Слободин, Ю. И. Головченко, С. И. Шкробот [и др.] // Укр. вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, вип. 1 (50), додаток. – С. 58–59.
8. Нодель М. Р. Недвигательные проявления болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни / М. Р. Нодель, Н. Н. Яхно // Болезнь Паркинсона и расстройства движений : руководство для врачей по материалам 1 Нац. конгресса. Москва, 22–23 сентября 2008 г. – М., 2008. – С. 92–94.

Анализ социально-психологического и профессионального ресурса больных паркинсонизмом основной и контрольной групп свидетельствовал о более высоком ресурсе первых. Так у 80,6 % больных основной группы улучшился социально-психологический ресурс и у 71,3 % – профессиональный, тогда как в контрольной группе только у 51,3 % пациентов улучшился социально-психологический ресурс и у 47,8 % – профессиональный (при $p < 0,05$).

Оценка интегративного показателя качества жизни, полученная на конец лечения в обеих группах больных, также показала высокую эффективность разработанной системы терапии психических расстройств.

Таким образом, проанализировав качество жизни, клинические, патопсихологические и социально-психологические результаты лечения психических расстройств больных паркинсонизмом, полученные по разработанной системе дифференцированной, ресурсно-ориентированной терапии и традиционной схеме лечения, можно сделать вывод о её более высокой эффективности в лечении психических расстройств у больных с болезнью Паркинсона по сравнению с традиционными методами.

9. Садеков Р. А. Лечение паркинсонизма / Р. А. Садеков, А. М. Вейн. – М. : Мед. информ. агентство, 2001. – 93 с.

10. Mizuno Y. Placebo-controlled, double blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients / Y. Mizuno, L. Kanazava, S. Kuno // Mov. Disorders. – 2007. – № 1. – P. 75–80.

Д.Ю. Сайко

СИСТЕМА ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ РЕСУРСНО-ОРІЄНТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

На підставі результатів комплексного клініко-психопатологічного та патопсихологічного дослідження психічних порушень при хворобі Паркінсона розроблена система їх диференційної, ресурсно-орієнтованої терапії. Викладено основні принципи, етапи та методи запропонованої системи терапії. Представлені результати апробації розробленої системи терапії та доведена її висока ефективність у порівнянні з традиційними методами лікування.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, психічні розлади, ресурсно-орієнтована терапія, ефективність системи терапії.

Д.Ю. Сайко

SYSTEM OF A DIFFERENTIATED RESOURCE-ORIENTED THERAPY FOR MENTAL DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

On the base of results of an integrated clinical-psychopathological and pathopsychological investigation of mental impairments in Parkinson's disease a system for their differentiated, resource-oriented therapy was developed. The main principles, stages and methods of the proposed system are described. The results of an approbation of the developed system of therapy are presented and its higher efficacy in comparison with traditional methods is demonstrated.

Key words: Parkinson's disease, mental disorders, resource-oriented therapy, efficiency of system therapy.

Поступила 24.02.12

ГІНЕКОЛОГІЯ І АКУШЕРСТВО

УДК 618.14-006.36:616.137.73-005.7-089.19

О.И. Калиновская, Ю.С. Паращук

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ НА СОСТОЯНИЕ ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

Изучали влияние малоинвазивного хирургического метода лечения – эмболизации маточных артерий у женщин фертильного возраста с лейомиомой матки. Установлена тенденция к уменьшению уровня фолликулостимулирующего гормона через год после эмболизации маточных артерий. Те изменения, которые происходят непосредственно после эмболизации, являются технически устранимыми и исчезают в динамике через определённое время. Использование эмболизации маточных артерий может быть рекомендовано при лечении лейомиом у женщин, желающих сохранить фертильность.

Ключевые слова: лейомиома матки, эмболизация маточных артерий, яичники, фертильность, фолликулостимулирующий гормон.

Лейомиома матки – самая распространённая доброкачественная, гормонально зависимая опухоль, которая диагностируется у 20–27 % женщин фертильного возраста и до 50 % у женщин пременопаузального возраста [1–4].

В последние десятилетия лейомиому матки ко времени реализации детородной функции отмечают всё в большем количестве случаев, так как в связи с социальными мотивами женщины откладывают рождение детей на более поздний период репродуктивного возраста. Лейомиома часто сопровождается симптомами (маточными кровотечениями, болевым синдромом, компрессией смежных органов – учащённым или затруднённым мочеиспусканием, запорами и т. д.), гормональными расстройствами, нарушением сексуальной функции, причиняющими пациенткам страдания и значительно снижающими качество их жизни, а длительные мено- и метроррагии обуславливают развитие хронической железодефицитной анемии, приводящей к гипоксии всех органов и тканей [5]. Однако даже при бессимптомном течении лейомиома

матки нередко ведёт к нарушениям фертильной функции – бесплодию и невынашиванию беременности.

Во всём мире до конца XX ст. (а в Украине и в настоящее время) золотым стандартом в лечении лейомиомы матки оставалась гистерэктомия [6, 7], которая хотя и является надёжным и относительно безопасным методом лечения этой патологии, однако неминуемо ведёт к утере репродуктивной функции, наносит женщине физическую и психологическую травмы, усугубляет уже имеющиеся нарушения гомеостаза [7–10].

Внедрение новых малоинвазивных органосохраняющих методов лечения расширяет возрастные границы фертильного периода, даёт возможность вынашивания детей даже в пременопаузальном возрасте. В связи с этим среди женщин с лейомиомой увеличилось число желающих сохранить матку, особенно среди пациенток старших возрастных групп (более чем на 30 %). Малоинвазивный характер процедуры, недолгий период восстановления после неё и сохранение матки сделали эмболизацию маточных артерий аль-

© О.И. Калиновская, Ю.С. Паращук, 2012

тернативной традиционным гистерэктомии и миомэктомии [11–13].

В литературе имеются противоречивые сообщения о влиянии эмболизации на функцию яичников и эндометрия с позиции сохранения фертильности и качества жизни. Так, авторы [13] считают, что эмболизация не влияет на нормально функционирующий яичник. В то же время некоторые исследователи утверждают, что эмболизация маточных артерий в ряде случаев осложняется нарушением менструальной функции и гипофункцией яичников, вплоть до развития преждевременной менопаузы [14–17]. Данные о случаях аменореи также неоднозначны. В одних публикациях авторы указывали на меньшую частоту постоянной или временной аменореи – до 1–7 % случаев [15, 18], в то время как авторы [19] установили большую частоту аменорей – у 15 % пациенток из числа всех пролеченных. При этом генез развития аменореи также является дискуссионным. Одни авторы придерживаются мнения о яичниковом характере аменореи [1, 20, 21], другие считают, что данное осложнение – результат образования внутриматочных синехий [22], третьи приводят единичные примеры аменореи после эмболизации маточных артерий, носящие описательный характер [23].

Спорным является и вопрос фертильности на фоне эмболизации маточных артерий. Имеются данные, что эмболизация, проведенная больным с лейомиомой матки, не препятствует в дальнейшем наступлению беременности [18, 19]. Частота её при этом сравнима с таковой после консервативной миомэктомии [22, 24, 25]. Однако есть мнение, что эмболизацию маточных артерий предпочтительнее выполнять женщинам с законченной репродуктивной функцией [16, 19, 21, 26].

Несмотря на то, что эмболизация маточных артерий успешно устраняет меноррагию и симптомы сдавления, эта процедура, вероятно, может отрицательно влиять на кровоток в яичниковых артериях и функцию яичников в результате возможной непреднамеренной эмболизации яичниковых артерий, с последующим развитием аменореи. Ряд авторов указывает на то, что эмболизация маточных артерий и наличие маточно-яичниковых артериальных анастомозов могут привести к забросу эмболов в яичники с последующим

снижением функции последних [3, 5, 7]. Непреднамеренный заброс эмболов в один из яичников возможен у больных с односторонними маточно-яичниковыми анастомозами.

Целью исследования была оценка влияния эмболизации маточных артерий на функцию и кровотоков в яичниках сразу после операции и в отдалённом послеоперационном периоде.

Материал и методы. С 2007 г. нами на базе КЗОЗ Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф обследованы и пролечены 110 пациенток с лейомиомой матки, средний возраст которых составил $(35,8 \pm 8,9)$ года (с колебаниями от 25 до 49 лет). Всем пациенткам в плановом порядке была проведена эмболизация миомы матки на ангиографе Axiom Artis MP (Siemens, Германия, 2005). Доступ к маточным артериям осуществлялся посредством пункции правой бедренной артерии по стандартной методике Сельдингера. Наиболее часто для эмболизации использовали частицы ПВА и микросферы «Biosphere». Перед непосредственным введением эмболизата проводилась селективная ангиография маточной артерии слева и справа, с помощью которой можно выявить аномально сформированную сосудистую сеть, состоящую из штопорообразно извитых сосудов, обильно васкуляризирующих ткань миомы. Её конфигурация по сути определяется этой аномальной сосудистой сетью. При этом целью эмболизации была полная окклюзия сосудистого русла миоматозных узлов, что достигалось введением эмболизата. Двигаясь с током крови, эмболизат «заклинивает» просвет сосудов миомы. После эмболизации кровотоков по тонким и извитым сосудам миомы прекращался, что было видно на контрольных ангиограммах, появлялся ретроградный ток во внутреннюю подвздошную артерию. В маточных артериях оставался медленный остаточный кровоток.

Основными показаниями к проведению эмболизации маточных артерий являлось наличие лейомиомы интрамуральной и субмукозно-интрамуральной локализации при размерах матки от 7 до 19 недель беременности. Узлы были представлены как изолированно (17 пациенток), так и множественно с

сочетанием поражения различных слоёв матки (93 пациентки). Клинические симптомы проявлялись в виде меноррагий у 69 больных, симптомы сдавления соседних органов – у 22, и то и другое – у 19.

Процедура занимала от 20 до 60 мин (в среднем 35 мин), её длительность определялась особенностью ангиоархитектоники сосудов малого таза, а также квалификацией врача, выполняющего данное вмешательство.

Состояние кровотока в яичниковых артериях после проведённого лечения оценивалось по данным трансвагинального УЗИ с цветным доплеровским исследованием непосредственно до и после эмболизации маточных артерий. Уровень ФСГ определяли электрохемилюминесцентным методом на аппарате Elecsys – 2010 фирмы Hitachi (Япония).

Результаты. Наблюдение за женщинами с лейомиомой матки после эмболизации маточных артерий показало уменьшение частоты мено- и метроррагий на 87,1 %, симптомов сдавливания смежных органов (частота мочеиспускания, дизурические явления, запоры и т. д.) на 85,0 %. Частота клинической эффективности в уменьшении хронических тазовых болей составила 79,1 %, альгоменореи – 53,3 %. Средний объём матки через 6 месяцев после эмболизации маточных артерий уменьшился на 40,1 %, через 12 месяцев – на 66,3 %, объём доминантного фиброматозного узла – на 54,1 и 71,2 % соответственно.

У 31,6 % женщин с лейомиомой матки, преимущественно субмукозной локализации, наблюдалась экспульсия узлов в матку и их «рождение» или удаление вагинальным путём в период от двух недель до шести месяцев после эмболизации маточных артерий. При «рождении» узлов наблюдался наиболее быстрый темп уменьшения размеров миомы, а иногда и полное излечение. У 6,8 % женщин было отмечено наступление беременности.

По данным УЗИ, сразу же после эмболизации маточных артерий у всех женщин наблюдалось исчезновение кровотока в яичниковых артериях, что сопоставимо с результатами авторов [27–30]. Аналогичное обследование (на том же аппарате, тем же специалистом) было выполнено пациенткам через несколько месяцев после эмболизации маточных артерий. Средний период наблюдения после эмболизации маточных артерий до контроль-

ного УЗИ составил 28 недель (от 18 до 42 недель). УЗИ с доплеровским исследованием показало, что у 18 пациенток (16 %) кровотока в яичниковых артериях продолжал полностью отсутствовать, в то время как у 64 (59 %) пациенток он восстановился. У 28 пациенток показатели кровотока были снижены (по сравнению с дооперационными значениями).

При этом объективно только 19 (17 %) пациенток испытывали вновь возникший комплекс симптомов менопаузы. Сразу же после эмболизации у них развилась стойкая аменорея, ночное повышенное потоотделение и приливы жара. Эти пациентки были в группе тех женщин, у которых было обнаружено отсутствие кровотока в яичниковых артериях при отсроченном УЗИ. Они были в возрастной группе старше 45 лет. У 14 пациенток с отсутствием кровотока в яичниковых артериях после процедуры восстановился нормальный менструальный цикл и менопаузальный симптомокомплекс в период наблюдения отсутствовал.

В исследованиях других специалистов предполагалось наличие связи между возрастом пациентки и прекращением работы яичников после эмболизации маточных артерий [31]. Ни об одном случае прекращения работы яичников после эмболизации маточных артерий у женщин моложе 45 лет не сообщалось [30, 31]. Предполагается, что исчезновение яичникового кровотока может быть проходящим.

Из общей группы женщин заброс единичных эмболов в яичники был зарегистрирован, по данным УЗИ, у 6 %. У этих больных выявлено типичное отхождение маточной и яичниковых артерий. Даже при наличии мелких гиперэхогенных включений поливинилалкоголя в строме яичников, регистрируемых при УЗИ и цветном доплеровском картировании, не было выявлено нарушения микроциркуляции в яичниках, а также нарушения их функции, по данным секреции половых гормонов [10].

Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) изучался у 63 женщин до эмболизации маточных артерий, после операции (на 5-е–6-е сутки) и далее через 3, 6, 12 месяцев после операции. Содержание ФСГ в крови больных до операции составило (5,21±0,3) мЕд/мл. После эмболизации маточных

артерий отмечено повышение уровня ФСГ почти у 80 % прооперированных женщин до (6,24+0,11) мЕд/мл ($p < 0,05$). Угнетение баланса ФСГ сохранялось на протяжении трёх–шести месяцев (через три месяца – (19,2+0,12) мЕд/мл, через шесть месяцев – (25,99+0,35) мЕд/мл), $p < 0,05$. К одному году была отмечена тенденция к восстановлению уровня ФСГ у 97 % пациенток – (7,54+0,82) мЕд/мл ($p < 0,05$). У семи пациенток при значительном объёме фиброматозных узлов имела место вторичная аменорея, или гипоменструальный синдром, как следствие поражения эндометрия на фоне полноценного двухфазного менструального цикла. Стойкое повышение ФСГ (в среднем в три раза) через шесть месяцев после эмболизации маточных артерий отмечено у трёх пациенток, возраст которых превышал 45 лет. Доза облучения, которую получают яичники во время эмболизации маточных артерий, не оказывает значимого отрицательного воздействия как на организм в целом, так и на фертильную функцию женщины [19, 32]. Функция яичников на фоне эмболизации маточных артерий не нарушается, за исключением миом матки с локализацией в дне и трубных углах, при которых наблюдается недостаточность лютеиновой фазы цикла до эмболизации маточных артерий и временное снижение овариальной

функции до одного – шести месяцев на фоне эмболизации с последующим восстановлением полноценного двухфазного цикла на фоне регресса узлов и оптимизации кровоснабжения яичников.

Большинство исследователей отмечают значительный успех эмболизации маточных артерий в лечении лейомиомы матки у больных, заинтересованных в сохранении генеративной функции и подтверждают высокую эффективность эндоваскулярного вмешательства в восстановлении репродуктивной функции [13, 15]. Анализ результатов эмболизации маточных артерий показал, что улучшение фертильности в группе больных репродуктивного возраста происходит за счёт значительного уменьшения размеров миомы и связанного с этим восстановления архитектоники полости матки, проходимости интерстициального отдела маточных труб, топографии цервикального канала, сексуальной функции при устранении диспареунии, психоэмоционального комфорта больных.

Таким образом, эмболизация маточных артерий может вызывать нецелевую эмболизацию яичников, влекущую за собой отрицательное, но преходящее влияние на их функцию. У большинства пациенток кровотоки в яичниковых артериях восстанавливаются в промежутки времени от трёх до шести месяцев.

Список литературы

1. Адамян Л. И. Современные аспекты лечения миомы матки / Л. И. Адамян, Э. Р. Ткаченко // Медицинская кафедра. – 2003. – № 4 (8). – С. 110–118.
2. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
3. Жураховская Т. А. Артериальное кровоснабжение матки, труб и яичников : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Жураховская. – М., 1966. – 28 с.
4. Современный взгляд на патогенез миомы матки / И. С. Сидорова, С. А. Леваков, О. В. Зайратьянц [и др.] // Акушерство и гинекология. Приложение. – 2006. – № 3. – С. 30–33.
5. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева, Б. И. Железнов, В. Н. Запорожан [и др.]. – М. : МИА, 1997. – 768 с.
6. Адамян Л. В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике / Л. В. Адамян // Акушерство и гинекология. Приложение. – 2006. – № 3. – С. 11–17.
7. Кулаков В. И. Гистерэктомия и здоровье женщины / В. И. Кулаков, Л. В. Адамян, С. И. Аскольская. – М. : Медицина, 1999. – 312 с.
8. Кулаков В. И. Здоровье и качество жизни женщин после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы матки / В. И. Кулаков, Л. В. Адамян, С. И. Аскольская // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 2. – С. 25–31.
9. Паращук В. Ю. Стан системи гемостазу у хворих на лейоміому матки у поєднанні з захворюваннями в системі нижньої порожнистої вени / В. Ю. Паращук // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2008. – Т. 8. – № 4 (24), ч. 1. – С. 207–212.

10. *Carter J. E.* Laparoscopic myomectomy: Time and cost analysis of power vs. manual morcellation / J. E. Carter, S. D. McCarus // *J. Reprod. Med.* – 1997. – № 42. – P. 383–388.
11. *Бобров Б. Ю.* Эмболизация маточных артерий в лечении миом матки: обзор литературы / Б. Ю. Бобров, А. А. Алиева // *Акушерство и гинекология.* – 2004. – № 5. – С. 6–9.
12. *Самойлова Т. Е.* Применение чрезкожной артериальной эмболизации в акушерстве и гинекологии / Т. Е. Самойлова, В. А. Голубев // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 4. – С. 9–11.
13. Uterine artery embolization treatment of uterine fibroids: effect on ovarian function in younger women / A. Ahmad, L. Qadan, N. Hassan, K. Najarian // *J. Vase. Interv. Radiol.* – 2002. – Vol. 13, № 10. – P. 1017–1020.
14. *Лубнин Д. М.* Селективная эмболизация маточных артерий в алгоритме органосохраняющего лечения миомы матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. М. Лубнин. – М., 2005. – 23 с.
15. Эмболизация маточных артерий у больных миомой матки / Г. М. Савельева, В. Г. Брусенко, С. А. Капранов [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2004. – № 5. – С. 21–24.
16. *Тихомиров А. Л.* Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки / А. Л. Тихомиров, В. Н. Серов // *Рос. мед. журн.* – 2004. – № 4. – С. 34–48.
17. *Andersen J.* Factors in fibroid growth / J. Andersen // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – Vol. 12, № 2. – P. 225–243.
18. *Тихомиров А. Л.* Селективная эмболизация маточных артерий в алгоритме органосохраняющего лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // *Фарматека.* – 2004. – № 2 (81). – С. 67–69.
19. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function / H. B. Chrisman, M. R. Saker, R. K. Ryu [et al.] // *JVIR.* – 2000. – № 11. – P. 699–703.
20. *Борисова О. Г.* Эмболизация маточных артерий как метод в алгоритме терапии миом матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Г. Борисова. – Барнаул, 2004. – 24 с.
21. *Amato P.* Transient ovarian failure: a complication of uterine artery embolization / P. Amato, A. C. Roberts // *Fertil. Steril.* – 2001. – № 75. – P. 438–439.
22. Hemorrhage associated with pelvic fractures: causes, diagnosis, and emergent management / Y. Ben Menachem, D. M. Goldwell, J. W. R. Young, A. R. Burgess // *Am. J. Roentgenol.* – 1991. – № 157. – P. 1005–1014.
23. *Bonilla-Musoles F.* Effect of hormone replacement therapy on uterine blood flow and endometrial status in postmenopausal women / F. Bonilla-Musoles. – 2004. – P. 204–247.
24. *Goldberg J.* Uterine fibroid embolization: a hidden alternative? / J. Goldberg // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2005. – № 60. – P. 209–210.
25. Preoperative transcatheter embolization of abdominal pregnancy: Report of three cases / A. Kerr, J. Trambert, M. Mikhail [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 1993. – № 4. – P. 733–735.
26. Long term imaging outcome after embolization for uterine fibroids tumors / J. Pelage, N. Guaou Guaou, R. Jha [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 230. – P. 803–809.
27. *Демидов В. Н.* Ультразвуковая диагностика в гинекологии / В. Н. Демидов, Б. И. Зыкин. – М. : Медицина, 1990. – С. 100–102.
28. *Липман А. Д.* Диагностика и комплексное лечение больных гормонзависимыми заболеваниями матки с использованием эхографического мониторинга : автореф. дис. ... докт. мед. наук / А. Д. Липман. – М., 2000. – 32 с.
29. *Лютая Е. Д.* Возможности доплерографии в оценке особенностей васкуляризации миомаатозных узлов / Е. Д. Лютая // *Эхография.* – 2000. – № 1. – С. 64–65.
30. *Озерская И. А.* Ультразвуковой мониторинг при лечении миомы матки методом эмболизации маточных артерий / И. А. Озерская // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* – 2005. – № 2. – С. 64–72.
31. Эхографическая диагностика сарком матки / В. Н. Демидов, А. В. Струков, Е. И. Коверина [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 1991. – № 3. – С. 56–58.
32. *Murgo S.* Embolization of uterine fibroids / S. Murgo, P. Simon, J. Golzarian // *Rev. Med. Brux.* – 2002. – Vol. 23, № 5. – P. 435–442.

О.І. Каліновська, Ю.С. Паращук

ВПЛИВ ЕМБОЛІЗАЦІЇ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ НА СТАН ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

Вивчали вплив малоінвазивного хірургічного методу лікування – емболізації маткових артерій у жінок фертильного віку з лейоміомою матки. Встановлена тенденція до зменшення рівня фолікулостимулюючого гормону через рік після емболізації маткових артерій. Ті зміни, які відбуваються безпосередньо після емболізації, можуть бути технічно усунені й зникають у динаміці через певний час. Використання емболізації маткових артерій можна рекомендувати при лікуванні лейоміом у жінок, які бажають зберегти фертильність.

Ключові слова: лейоміома матки, емболізація маткових артерій, яєчники, фертильність, фолікулостимулюючий гормон.

О.І. Kalinovskaya, Y.S. Parashchuk

EFFECT OF UTERINE ARTERY EMBOLIZATION ON STATE OF WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

Studied the effect of minimally invasive surgical treatment – uterine fibroid embolization in women of childbearing age with uterine leiomyoma. The tendency to a decrease in follicle stimulating hormone levels a year after embolization. The changes that occur immediately after embolization, are technically removable, and disappear in the dynamics over time. The use of uterine artery embolization may be recommended for the treatment of leiomyomas in women wishing to preserve fertility.

Key words: uterine leiomyoma, uterine artery embolization, ovaries, fertility, follicle stimulating hormone.

Поступила 01.03.12

УДК 616-053.31-008.64-08

*Д.А. Шкурупій**ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава***ФОРМУВАННЯ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ У ЗВ'ЯЗКУ ІЗ ГОСПІТАЛЬНОЮ ІНТЕРВЕНЦІЄЮ**

У новонароджених, які потребують інтенсивної терапії, проведений аналіз використання інвазивних медичних маніпуляцій та доведений їх зв'язок із формуванням синдрому поліорганної недостатності. Інвазивні маніпуляції підвищують термін перебування хворих у відділеннях інтенсивної терапії. Показано, що зниження ризику розвитку синдрому поліорганної недостатності у новонароджених можливо досягнути обґрунтованим застосуванням інвазивних методів інтенсивної терапії.

Ключові слова: новонароджені, поліорганна недостатність, інвазивні втручання.

Використання сучасних медичних технологій з метою швидкої і ефективної корекції певного патологічного стану поєднується із застосуванням агресивних медичних призначень, які ґрунтуються на проведенні інвазивних процедур. У зв'язку з цим в сучасній медицині постійно постає питання балансу користі і ризику обраної лікувальної тактики [1]. Найбільш гостро ця проблема стоїть у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) із-за частого застосування медичної інвазії, що супроводжується високим ризиком реалізації нозокоміальної інфекції і підвищенням ризику виникнення сепсису і синдрому поліорганної недостатності (СПОН) на 15–20 % [2]. Через низку анатомо-фізіологічних особливостей системи ризику реалізації цих патологічних процесів підвищується у новонароджених [3, 4].

Метою даного дослідження стало визначення впливу інвазивних госпітальних втручань на формування СПОН у новонароджених.

Матеріал і методи. Були проаналізовані дані історій пологів, історій розвитку новонародженого та медичних карт стаціонарного хворого 182 дітей віком від 0 до 28 днів життя, які перебували на лікуванні у відділеннях (блоках, палатах) інтенсивної терапії пологових стаціонарів і дитячих лікарень Полтавської області з приводу наслідків асфіксії при народженні чи перинатального інфікування.

Пацієнти були розділені на дві групи: 1-ша – діти з наявністю СПОН [133 особи,

(73,08±9,29) %]; 2-га – діти без даного синдрому [49 осіб, (26,92±9,29) %]. До групи дітей із СПОН були віднесені пацієнти, які мали ознаки розладів двох і більше органів і систем життєзабезпечення протягом не менше п'яти днів, або ж діти, які померли до даного терміну з клінікою СПОН [5].

Аналізувався характер інвазивних медичних процедур, які проводились новонародженим починаючи з етапу пологової зали і продовжуючи етапом проведення інтенсивної терапії. Для виявлення можливих факторів формування СПОН у новонародженого у зв'язку з особливостями перебігу вагітності і пологів були проаналізовані тактика ведення пологів, обсяг проведених в пологовій залі первинних реанімаційних заходів, киснево-респіраторної терапії, час лікування у ВІТ, час бактеріальної контамінації, розрахунок індексу ризику реалізації нозокоміальної інфекції DUR (Device Utilization Ratio, співвідношення використання пристроїв). Останній розраховується як відношення суми днів використання у даного пацієнта інтубаційної трубки, катетера сечового міхура і центрального венозного катетера до днів перебування у ВІТ [6].

Статистична обробка даних проводилась з обчисленням медіани (Me), квартильного розмаху (50L, 50U) з використанням критеріїв χ^2 Пірсона, Вілкоксона–Манна–Уїтні [7].

Результати. Пологи шляхом кесарева розтину були застосовані у 26 із 133 дітей зі

© Д.А. Шкурупій, 2012

СПОН і у 12 з 49 дітей без такого синдрому ($\chi^2=0,27$; $p=0,60$), стимуляція пологової діяльності констатована відповідно в 12 і 7 випадках ($\chi^2=0,57$; $p=0,45$). Корелятивні зв'язки фактом розвитку СПОН з проведенням кесарева розтину і стимуляції пологової діяльності склали відповідно $R=-0,05$ ($p=0,58$) і $R=-0,08$ ($p=0,31$).

Результати аналізу обсягу і характеру первинних реанімаційних заходів у пологовій залі залежно від факту наявності СПОН у новонароджених наведені в табл. 1.

($2,41\pm 1,16$) діб ($Me=1,00$; $50L=0,00$; $50U=2,00$; $\Sigma r=5303,50$; $n=89$), у новонароджених без цього синдрому – протягом ($0,25\pm 0,12$) діб ($Me=0,00$; $50L=0,00$; $50U=0,00$; $\Sigma r=691,50$; $n=20$) ($U=481,50$; $p=0,001$).

Грудне молоко у дітей зі СПОН використовувалося в 26 із 131 задокументованого випадку [(19,85±3,48) %], у дітей без СПОН – в 16 з 49 задокументованих випадків [(32,65±6,70) %; $\chi^2=2,59$; $p=0,11$]. Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок розвитку СПОН із відсутністю ентерального харчування (рис. 2).

Таблиця 1. Обсяг і характер первинних реанімаційних заходів у пологовій залі залежно від факту наявності синдрому поліорганної недостатності (СПОН) у досліджуваних новонароджених

Ознака	Кількість випадків				χ^2	p
	діти зі СПОН		діти без СПОН			
	є ознака	нема ознаки	є ознака	нема ознаки		
Тактильна стимуляція дихання	15	87	4	30	0,02	0,89
Маскова штучна вентиляція легень (ШВЛ)	27	75	10	24	0,001	0,91
Інтубація трахеї з ШВЛ	59	43	17	17	0,36	0,55

При аналізі кореляційних зв'язків між характером первинних реанімаційних заходів і фактом наявності СПОН виявлені зв'язки, наведені на рис. 1.

У новонароджених зі СПОН патогенна і умовно-патогенна мікрофлора була виділена в 104 із 118 задокументованих випадків [(85,14±2,98) %], у новонароджених без СПОН – в 30



Рис. 1. Значення коефіцієнта кореляції (R) Спірмена і рівня статистичної значущості (p) характеру первинних реанімаційних заходів і факту наявності СПОН

У новонароджених із СПОН в 84 із 86 випадків [(97,67±1,63) %] спостерігалась затримка використання ентерального шляху харчування від моменту народження; у дітей без СПОН цей факт був відмічений в 4 із 25 випадків [(16,00±7,33) %; $\chi^2=5,29$; $p=0,02$]. Ентеральне харчування у новонароджених зі СПОН було відсутнє в середньому протягом

із 39 випадків [(76,92±6,75) %; $\chi^2=2,12$; $p=0,15$]. Констатація позитивних бактеріальних посівів була відмічена у новонароджених зі СПОН на ($4,20\pm 0,39$) добу від народження ($Me=3,00$; $50L=1,00$; $50U=7,00$; $\Sigma r=9393,00$; $n=117$), у новонароджених без СПОН – на ($3,83\pm 0,59$) добу ($Me=3,00$; $50L=1,00$; $50U=7,00$; $\Sigma r=3010,00$; $n=40$) ($U=2190,00$; $p=0,55$).

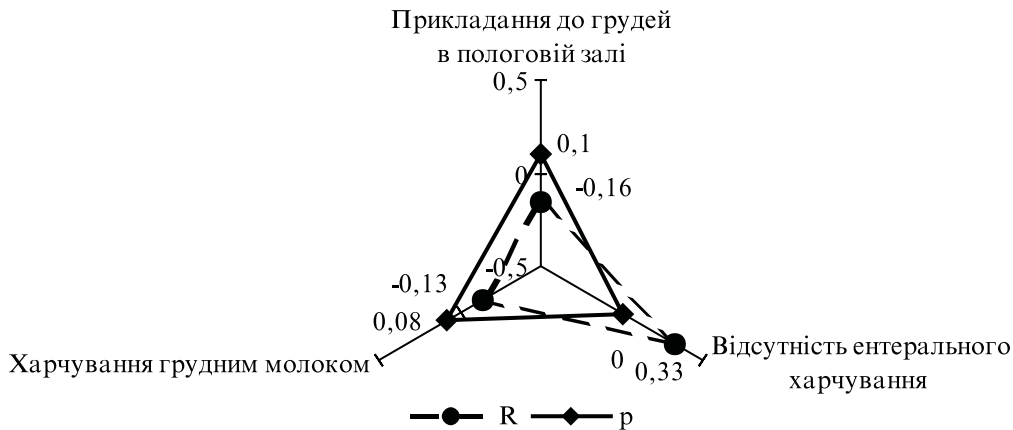


Рис. 2. Значення коефіцієнта кореляції (R) Спірмена і рівня статистичної значущості (p) стану ентєрального харчування і факту наявності СПОН

Показник госпітального інфікування, яким є DUR-індекс, у новонароджених зі СПОН склав ($1,66 \pm 0,08$) ум. од. ($Me=1,70$; $50L=0,88$; $50U=2,40$; $\Sigma r=13996,50$; $n=133$) проти ($0,72 \pm 0,10$) ум. од. у дітей без СПОН ($Me=0,64$; $50L=0,00$; $50U=1,10$; $\Sigma r=2656,50$; $n=49$) ($U=1431,50$; $p<0,001$). Зв'язок наявності СПОН із терміном констатації бактеріальної контамінації виявився слабким ($R=0,05$; $p=0,54$), проте була констатована досить сильна пряма кореляція між фактом розвитку СПОН і DUR-індексом ($R=0,43$; $p<0,001$) та фактом розвитку СПОН і кількістю призначених під час лікування груп антибактеріальних препаратів ($R=0,28$; $p<0,001$).

Характер киснево-респіраторної терапії у новонароджених залежно від факту наявності СПОН наведений в табл. 2. Як свідчать дані табл. 2, новонародженим зі СПОН частіше

торної підтримки. При аналізі кореляційних зв'язків було встановлено, що розвиток СПОН має прямий зв'язок з проведенням ШВЛ ($R=0,30$; $p<0,001$) і зворотний – із проведенням кисневої терапії ($R=-0,24$; $p=0,001$). Зв'язок між розвитком СПОН і організацією спонтанного дихання з постійним позитивним тиском виявився статистично слабким ($R=-0,10$; $p=0,17$).

У новонароджених зі СПОН порівняно з дітьми без цього синдрому був довший термін перебування у ВІТ: у перших він склав ($11,43 \pm 0,60$) днів ($Me=9,00$; $50L=7,00$; $50U=15,00$; $\Sigma r=12794,00$; $n=133$), у інших – ($8,94 \pm 0,69$) днів ($Me=9,00$; $50L=5,00$; $50U=11,00$; $\Sigma r=3859,00$; $n=49$) ($U=2634,00$; $p=0,05$). Крім того, був виявлений прямий кореляційний зв'язок між фактом розвитку СПОН і терміном перебування у ВІТ ($R=0,15$; $p=0,05$).

Таблиця 2. Характер киснево-респіраторної терапії у новонароджених залежно від факту наявності синдрому поліорганної недостатності (СПОН)

Ознака	Кількість випадків				χ^2	p
	діти зі СПОН		діти без СПОН			
	є ознака	нема ознаки	є ознака	нема ознаки		
Киснева терапія	37	96	26	23	9,00	0,003
Спонтанне дихання з постійним позитивним тиском	5	128	0	49	0,75	0,39
Маскова ШВЛ	87	46	13	33	14,34	<0,001
Не потребували киснево-респіраторної терапії	4	129	7	42	0,18	0,67

проводилась штучна вентиляція легень (ШВЛ), у новонароджених без цього синдрому переважала киснева терапія без респіра-

Обговорення результатів. Результати проведених досліджень свідчать про відсутність впливу тактики ведення пологів і обсягу

інвазивних втручань під час первинної реанімації в пологовій залі на формування СПОН у новонароджених.

У новонароджених зі СПОН було відмічено статистично значуще підвищення частоти затримки використання ентерального шляху харчування від моменту народження, що вимагало відповідного судинного доступу для парентерального введення нутрієнтів.

Незважаючи на відсутність статистичних відмінностей між фактом і часом бактеріального інфікування у досліджених дітей, DUR-індекс у новонароджених зі СПОН був достовірно вищим, ніж у таких без СПОН, що свідчить про високий ризик генералізації інфекційного процесу внаслідок використання інвазивних медичних процедур. Це ж доводять і результати кореляційного аналізу між фактом розвитку СПОН і значенням DUR-індексу.

Реалізація і генералізація бактеріальної інвазії вимагала призначення масивної антибіотикотерапії, що пояснює наявність значущої прямої кореляційної залежності між розвитком СПОН і кількістю призначених під час лікування груп антибактеріальних препаратів.

Новонародженим зі СПОН частіше проводилась ШВЛ, у новонароджених без цього синдрому переважала киснева терапія без респіраторної підтримки. Аналіз кореляційних зв'язків розвитку СПОН показав прямий зв'язок із проведенням ШВЛ і зворотний – із проведенням кисневої терапії. Такі дані можуть пояснюватися збільшенням частки потреби в ШВЛ у дітей зі СПОН через тяжкість стану, бактеріальною контамінацією через інтубаційну трубку і токсичною дією кисню як можливої ланки патогенезу СПОН.

Дія означених факторів реалізації СПОН посилювала тяжкість стану новонароджених і збільшувала термін їх перебування у ВІТ, що підтверджується даними кореляційного аналізу і статистичного порівняння двох вибірок.

Отримані дані свідчать про необхідність обґрунтованого вибору і терміну застосування інвазивних методів інтенсивної терапії, раннього використання ентерального шляху харчування з метою зменшення ризику реалі-

зації і генералізації інфекційного процесу, скорочення термінів перебування дитини у ВІТ, що приведе до зниження ризику розвитку СПОН у новонароджених.

Висновки

1. Тактика ведення пологів і обсяг інвазивних втручань під час первинної реанімації в пологовій залі не впливає на формування синдрому поліорганної недостатності (СПОН) у новонароджених.

2. У новонароджених зі СПОН констатується підвищення частоти затримки використання ентерального шляху харчування від моменту народження.

3. Новонародженим зі СПОН частіше проводилась штучна вентиляція легень, що пояснюється тяжкістю стану дитини, бактеріальною контамінацією через інтубаційну трубку і токсичною дією кисню як можливої ланки патогенезу СПОН.

4. Формування поліорганної недостатності у новонароджених пов'язане з використанням інвазивних медичних процедур, які відображає DUR-індекс (наявність судинних доступів, катетеризації сечового міхура, інтубації трахеї), що підвищує ризик реалізації і генералізації інфекційного процесу.

5. Госпітальна бактеріальна інвазія вимагає призначення більшої кількості груп антибактеріальних препаратів у новонароджених зі СПОН.

6. У новонароджених зі СПОН мають місце більші терміни перебування у відділеннях інтенсивної терапії, що може бути пов'язано з використанням інвазивних медичних маніпуляцій.

7. Зниження ризику розвитку СПОН у новонароджених можливе за рахунок зменшення ризику реалізації і генералізації інфекційного процесу, скорочення термінів перебування дитини у відділеннях інтенсивної терапії, що можна досягнути обґрунтованим вибором і терміном застосування інвазивних методів інтенсивної терапії.

Перспективність дослідження полягає в розробці засобів профілактики і оптимізації інтенсивної терапії СПОН у новонароджених.

Список літератури

1. Введение в биоэтику / А. Я. Иванюшкин, Б. Г. Юдин, П. Д. Тищенко [и др.]. – М. : Прогресс-Традиция, 1998. – 384 с.

2. Инфекционный контроль в хирургии / А. А. Шалимов, В. В. Грубник, А. И. Ткаченко [и др.]. – К., 2001.
3. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States / R. P. Gaynes, J. R. Edwards, W. R. Jarvis [et al.] // Pediatrics. – 1996. – Vol. 98, № 3. – P. 357–361.
4. Венцелл Р. П. Внутрибольничные инфекции / Р. П. Венцелл. – М. : Медицина, 1990. – 654 с.
5. Гринев М. В. Проблема полиорганной недостаточности / М. В. Гринев, А. В. Голубева // Вестник хирургии им. Грекова. – 2001. – Т. 160, № 3. – С. 110–114.
6. Chotani R. A. Nosocomial infection // Infectious disease epidemiology: theory and practice : 2nd ed. / R. A. Chotani, M-C. Roghmann, T. M. Pezl. – USA: Jones and Barlett Publishers Inc., 2007. – P. 505–574.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.

Д.А. Шкуруний

ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЁННЫХ В СВЯЗИ С ГОСПИТАЛЬНОЙ ИНТЕРВЕНЦИЕЙ

У новорождённых, которые нуждаются в интенсивной терапии, проведён анализ использования инвазивных медицинских манипуляций и доказана их связь с формированием синдрома полиорганной недостаточности. Инвазивные манипуляции повышают срок пребывания больных в отделениях интенсивной терапии. Показано, что снижения риска развития синдрома полиорганной недостаточности у новорождённых можно достичь обоснованным применением инвазивных методов интенсивной терапии.

Ключевые слова: новорождённые, полиорганная недостаточность, инвазивные вмешательства.

D.A. Shkuruniy

FORMING OF MULTIORGAN FAILURE IN NEWBORN IN CONNECTION WITH HOSPITAL INTERVENTION

In intensive care newborns was conducted analysis of use of invasion medical manipulations and was proven their connection with forming of multiorgan failure. The invasive manipulations promote the term of stay of patients in the intensive care unit. It has been revealed that declines of risk development of newborns multiorgan deficiency syndrome it may be to attain reasonable application of invasion methods of intensive care.

Key words: newborns, multiorgan failure, invasive interference.

Поступила 01.02.12

НЕЙРОХІРУРГІЯ

УДК 616.432-006.55-089.87:615.832.99:611.21

О.В. Циганков

Харківський національний медичний університет

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОДУ КРІОХІРУРГІЇ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

Обстежено і прооперовано 117 хворих з аденомою гіпофіза: 59 хворих були оперовані методом трансназально-трансфеноїдальної стереотаксичної селективної кріодеструкції (ТТССК) з використанням жорсткого ендоскопа, 21 хворий – методом трансназально-трансфеноїдальної стереотаксичної кріодеструкції (ТТСК) з ендоскопією, 37 хворих – шляхом виконання трансназально-трансфеноїдальної мікрохірургічної аденомектомії (ТТМА). Порівняльний аналіз показав, що метод ТТССК із застосуванням жорсткого ендоскопа на 15,3 % у випадку мікроаденом і на 12 % при невеликих аденомах був менш травматичним, ніж метод ТТМА. Його застосування дозволяє мінімізувати травматичність оперативного втручання, зберегти інтактну тканину гіпофіза та зменшити ризик післяопераційних інфекційних ускладнень і ліквореї.

Ключові слова: аденома гіпофіза, стереотаксичний апарат, трансназально-трансфеноїдальна стереотаксична селективна кріодеструкція, жорсткий ендоскоп.

Аденоми гіпофіза є новоутвореннями, як правило, передньої ділянки залози, що проявляються розладами ендокринної системи людини, в основному ознаками гіперсекреції тих чи інших гормонів передньої ділянки гіпофіза (ендокринні порушення і соматична патологія), чи симптомами, пов'язаними з впливом маси пухлини на навколишні структури головного мозку (зорові і окоорухові порушення, больовий синдром – краніальний, оклюзивна симптоматика, емоційно-особистісні зміни, пароксизмальні напади, стовбурові синдроми тощо) [1–4].

В останні десятиліття спостерігається виражена тенденція до росту числа новоутворень головного мозку, аденоми гіпофіза діагностуються в середньому в 10–20 % випадків. Серед аденом гіпофіза виділяють гормоноактивні (60 %) і гормононеактивні (40 %). Серед гормоноактивних аденом гіпофіза 25–30 % становлять пролактиноми, 25 % – соматотропні пухлини, 10 % – адренокортикотропні пухлини та ін. Зустрічаються і змішані

пухлини – пролактосоматотропіноми, пролактокортикотропіноми [1, 3].

За даними електронної мікроскопії та імуногістохімічного дослідження, несекретуючі пухлини розділяються на онкоцитоми і нуль-клітинні, німі аденоми підтипу III, німі гонадотрофні, німі кортикотрофні, німі соматотропні, німі плейригормональні, німі лактотрофні і німі тіреотрофні аденоми [2].

Впровадження в практику нових методів діагностики новоутворень гіпофіза обумовило можливість ранньої візуалізації мікроаденом, а отже, викликало необхідність розробки нових методів хірургічного лікування аденом гіпофіза [5–7]. Поєднання малоінвазивного доступу з інтраопераційним застосуванням ендоскопічної, ультразвукової, кріохірургічної та іншої техніки є альтернативним до існуючих втручань при аденомах гіпофіза [8, 9]. На наш погляд, одним з найбільш малотравматичних методів хірургічного лікування аденом гіпофіза є кріохірургічний [6–8, 10–12].

© О.В. Циганков, 2012

В основу даної роботи покладено результати аналізу ефективності лікування хворих з аденомами гіпофіза методом стереотаксичної селективної трансназально-трансфеноїдальної кріодеструкції із застосуванням жорсткого ендоскопа.

Матеріал і методи. Було обстежено та прооперовано 117 хворих з аденомою гіпофіза (62 жінки і 55 чоловіків). Вік хворих коливався від 15 до 80 років, середній вік – (37,2±1,6) року. Відбір хворих з гормононеактивними аденомами гіпофіза для оперативного лікування здійснювався з урахуванням локалізації та спрямованості росту пухлини. Усім пацієнтам виконано комплексне дослідження, яке включало клінічні, лабораторні, функціональні та спеціальні методи діагностики [1]. Усі хворі були оглянуті нейроофтальмологом, оториноларингологом, невропатологом, терапевтом, ендокринологом до та після операції. Хворих спостерігали в динаміці.

З метою визначення ефективності методу трансназально-трансфеноїдальної стереотаксичної селективної кріодеструкції (ТТССК) при аденомах гіпофіза 59 хворих були оперовані цим методом із застосуванням жорсткого ендоскопа (підгрупа А основної групи). Двадцять один хворий був прооперований методом трансназально-трансфеноїдальної стереотаксичної кріодеструкції (ТТСК) з ендоскопією (підгрупа Б основної групи), 37 хворих – шляхом виконання трансназально-трансфеноїдальної мікрохірургічної аденомектомії (ТТМА, група порівняння). Ефективність хірургічного лікування оцінювали за шкалою Б.А. Пустовойта з співавт. (2008).

Отримані дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента.

Розподіл хворих за віком і статтю наведений у табл. 1.

Тривалість захворювання до виконання хірургічного втручання становила 3–10 років. З метою верифікації діагнозу хворим було виконано 120 МРТ- і 102 КТ-досліджень.

В основній групі мікроаденоми гіпофіза (до 15 мм) були виявлені у 25 (31,25 %) хворих, аденоми гіпофіза невеликого розміру (16–25 мм) – у 34 (42,5 %), середнього (26–35 мм) – у 16 (20 %), великого (36–55 мм) – у 5 (6,25 %) за класифікацією Б.А. Кадашева, 1992. Ендосупраселлярний ріст пухлини діагностований у 40 % хворих, ендоселлярний – у 31 %, ендоінфраселлярний – у 29 %.

Пролактинома була виявлена у 35 (43,75 %) пацієнтів, соматотропінома – у 29 (36,25 %), гормононеактивні пухлини – у 16 (20 %). Діагноз аденома гіпофіза був верифікований у всіх хворих за даними морфологічного дослідження після виконання оперативного втручання.

До направлення до нейрохірургічного стаціонара для виконання оперативного втручання 85 % хворих з гіперпролактинемією лікували медикаментозно (22 пацієнти приймали бромкриптин, 13 – достінекс) майже без ефекту до трьох років; решті пацієнтів не призначали консервативне лікування через непереносимість лікарських засобів. Хворих з акромегалією і підвищеним рівнем СТГ після верифікації діагнозу аденома гіпофіза направляли до клініки для виконання хірургічного втручання.

Результати та їх обговорення. Результати лікування хворих з аденомою гіпофіза різного розміру шляхом ТТССК, ТТСК і ТТМА наведені в табл. 2. Ефективність хі-

Таблиця 1. Розподіл хворих з аденомою гіпофіза за віком і статтю

Показник	Групи хворих		
	основна		порівняння
	підгрупа А	підгрупа Б	
Вид оперативного втручання	ТТССК	ТТСК	ТТМА
Кількість хворих	59	21	37
Вік хворих, років	15–65	41–80	15–65
Жін/чол	44/15	15/6	29/8

Примітка. ТТССК – трансназально-трансфеноїдальна стереотаксична селективна кріодеструкція; ТТСК – трансназально-трансфеноїдальна стереотаксична кріодеструкція; ТТМА – трансназально-трансфеноїдальна мікрохірургічна аденомектомія.

Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Результати хірургічного лікування хворих з аденомою гіпофіза (АГ)

Результат хірургічного лікування	Розмір АГ	Групи хворих і метод хірургії					
		основна				порівняння (ТТМА)	
		підгрупа А (ТТССК)		підгрупа Б (ТТСК)		абс. ч.	% у групі
абс. ч.	% у групі	абс. ч.	% у групі				
Добрий	Мікроаденоми	22	88,0	–	–	8	72,7
	Невеликі	28	82,4	–	–	12	70,5
	Середні та великі	–	–	10	47,65	3	33,3
Задовільний	Мікроаденоми	3	12,0	–	–	3	27,3
	Невеликі	6	17,6	–	–	5	29,4
	Середні та великі	–	–	9	42,85	4	44,4
Незадовільний	Мікроаденоми	–	–	–	–	–	–
	Невеликі	–	–	–	–	–	–
	Середні та великі	–	–	2	9,50	2	22,2
Усього	Мікроаденоми	25	100	–	–	11	100
	Невеликі	34	100	–	–	17	100
	Середні та великі	–	–	21	100	9	100

рургічного лікування оцінювали за модифікованою шкалою С.М. Дрогозов (2004): добрий результат – повна ремісія захворювання, зниження підвищеного рівня гормонів гіпофіза до фізіологічних вікових величин, регрес клінічних симптомів; задовільний – регрес клінічних симптомів захворювання, зниження підвищеного рівня гормонів гіпофіза на 50 %; незадовільний – збереження клінічних ознак захворювання, відсутність достовірних змін рівня гормонів гіпофіза.

В основній групі хворих, яких лікували методом ТТССК (підгрупа А) і ТТСК (підгрупа Б), мікроаденоми були виявлені у 25 (31 %) випадках, аденоми гіпофіза невеликого розміру – у 34 (42,5 %), середні та великі – у 21 (26,5 %).

Порівняльний аналіз показав, що за наявності аденоми гіпофіза невеликого розміру добрий результат лікування при виконанні ТТССК відмічений у 82,4 % випадків, при ТТМА – у 70,5 % ($p < 0,05$), табл. 2. За наявності мікроаденом добрий результат лікування при виконанні ТТССК відмічений у 88 % випадків, при ТТМА – у 72,7 % ($p < 0,05$). Аналогічна закономірність спостерігалась і стосовно задовільних результатів лікування. Незадовільні результати лікування відмічено при виконанні ТТСК (2,5 %) і ТТМА (22,2 %),

табл. 2. Отже, доведено клінічну ефективність методу ТТССК у хірургічному лікуванні аденоми гіпофіза.

Результати ТТССК у пацієнтів з аденомою гіпофіза із використанням жорсткого ендоскопа свідчать, що цей метод хірургічного лікування за наявності мікроаденом був на 15,3 %, а пухлин невеликого розміру на 12,0 % ефективнішим, ніж ТТМА ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз результатів ТТССК аденом гіпофіза із застосуванням жорсткого ендоскопа й ТТСК аденом гіпофіза із застосуванням ендоскопа показав, що при наявності пухлин розміром до 25 мм доцільно використовувати селективну кріодеструкцію, а розміром понад 25 мм – стандартну кріодеструкцію. Встановлено, що застосування кріохірургічного лікування аденом гіпофіза в ранній термін захворювання найбільш виправдано (розміри новоутвору до 25 мм) і дає гарні результати у 88 % випадків.

При використанні методу ТТССК аденом гіпофіза відновлення порушених ендокринних і нейромедіаторних функцій у хворих відбувається в більш ранній термін (у середньому раніше на 14 днів), ніж при використанні методу ТТСК, що свідчить про збереження функціонально активної частини аденогіпофіза.

Спостереження за пацієнтами протягом 3–17 років у динаміці показало, що рецидивів захворювання (за даними КТ, МТР, лабораторних досліджень) після використання методу ТТССК аденом гіпофіза розміром до 25 мм не відзначено. Також встановлено, що впроваджені нами кріохірургічні методи лікування хворих з аденомами гіпофіза на 60 % менш травматичні, ніж класична ТТМА.

Таким чином отримані результати свідчать про доцільність включення в систему нейрохірургічної допомоги хворим з аденомами гіпофіза методу ТТССК, що дозволяє підвищити ефективність хірургічного лікування й поліпшити якість життя пацієнтів.

Висновки

1. Встановлено, що застосування методу трансназально-трансфеноїдальної стереотак-

сичної селективної кріодеструкції (ТТССК) показано при мікроаденомах гіпофіза, рефрактерних до консервативної терапії або з непереносимістю консервативної терапії хворими, та при невеликих аденомах гіпофіза з незначним екстраселлярним ростом.

2. Застосування методу ТТССК аденом гіпофіза дозволяє мінімізувати травматичність оперативного втручання, максимально зберегти інтактну тканину гіпофіза, значно зменшити ризик післяопераційних інфекційних ускладнень і ліквореї у пацієнтів.

3. Аналіз результатів свідчить, що метод ТТССК аденом гіпофіза із застосуванням жорсткого ендоскопа при мікроаденомах на 15,3 %, а при невеликих на 12 % менш травматичний, ніж трансназо-(трансфеноїдально)-трансфеноїдальна мікрохірургічна аденогіпофізектомія.

Список літератури

1. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Б. А. Кадашев, С. Н. Алексеев, С. Д. Арапов [и др.]. – М., 2007. – 368 с.
2. Опухоли центральной нервной системы / под ред. Н. Н. Яхно и Д. Р. Штульмана // Болезни нервной системы. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – С. 658–666.
3. Arita N. Pituitary adenoma, pituitary carcinoma / N. Arita // Ryoikibetsu, Shokogun. – Shirizu, 2000. – P. 224–230.
4. Bertherat J. Adenomas hypophysaires: mecanismes de l'oncogenese endocrine / J. Bertherat, X. Bertagna // Rev-Prat. – 1996. – Vol. 46 (12). – P. 1473–1481.
5. Кандель Э. И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия / Э. И. Кандель. – М.: Медицина, 1981. – 368 с.
6. Криодеструкция в ходе эндоскопического удаления аденом гипофиза / В. Ю. Черebilло, В. А. Мануковский, А. В. Полежаев, В. Р. Гофман // Рос. ринология. – 2002. – № 2. – С. 95–97.
7. Мануковский В. А. Криодеструкция в трансфеноидальной хирургии аденом гипофиза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия», 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа» / В. А. Мануковский. – СПб., 2001. – 20 с.
8. Цыганков О. В. Трансназальна трансфеноїдальна кріодеструкція аденом гіпофіза / О. В. Цыганков // Медицина. – 2009. – № 2 (24). – С. 53–58.
9. Kelley R. T. Transnasal endoscopic surgery of the pituitary: modifications and results over 10 years / R. T. Kelley, J. L. Smith, G. M. Rodzewicz // Laryngoscope. – 2006, Sep. – Vol. 116 (9). – P. 1573–1576.
10. Пат. № 14852 А Украина. Способ криохирургического лечения опухолей гипофиза / В. И. Сипитый, А. В. Цыганков; опубл. от 18.02.97, Бюл. № 3.
11. Сипитый В. И. Трансназально-трансфеноидальная криохирургия аденом гипофиза / В. И. Сипитый, А. В. Цыганков // Укр. нейрохірург. журн. – 2007. – № 4. – С. 8–11.
12. Современный подход к диагностике и комбинированному лечению аденом гипофиза: матер. II съезда нейрохирургов РФ, 16–19 июня 1998 г. – Н. Новгород, 1998. – С. 115.

А.В. Цыганков

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА КРИОХИРУРГИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Обследовано и прооперировано 117 больных с аденомой гипофиза: 59 больных были оперированы методом трансназально-трансфеноидальной стереотаксической селективной криодеструкции (ТТССК) с использованием жёсткого эндоскопа, 21 пациент – методом трансназально-трансфеноидальной стереотаксической криодеструкции (ТТСК) с эндоскопией, 37 больных – путём выполнения трансназально-трансфеноидальной микрохирургической аденомэктомии (ТТМА). Сравнительный анализ показал, что метод ТТССК с применением жёсткого эндоскопа на 15,3 % в случае микроаденом и на 12 % при небольших аденомах был менее травматичным, чем ТТМА. Его применение позволяет минимизировать травматичность оперативного вмешательства, сохранить интактную ткань гипофиза и уменьшить риск послеоперационных инфекционных осложнений и ликвореи.

Ключевые слова: аденома гипофиза, стереотаксический аппарат, трансназально-трансфеноидальная стереотаксическая селективная криодеструкция, жёсткий эндоскоп.

A. V. Tsygankov

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE METHOD CRYODESTRUCTION PITUITARY ADENOMAS

It were examined and operated on 117 patients with pituitary adenomas: 59 patients were operated on by transnasal transphenoidal stereotaxic-selective cryosurgery (TTSSC) using rigid endoscope, 21 patients – by transnasal transphenoidal stereotaxic cryosurgery (TTSC) with endoscopy, 37 patients – by performing transnasal transphenoidal microsurgical adenomectomy (TTMA). The comparative analysis demonstrated that of TTSSC with rigid endoscope to 15,3 % in the case of microadenomas and 12 % for small adenomas was less traumatic the method of TTMA. Application of the method of selective transnasaltransphenoidal stereotaxic cryosurgery of pituitary adenomas to minimize surgical trauma, keep intact pituitary tissue and reduces the risk of postoperative infectious complications and cerebrospinal fluid.

Key words: pituitary adenoma, stereotaxic apparatus, transnasal transphenoidal stereotactic selective cryodestruction of pituitary adenomas, rigid endoscope.

Поступила 14.03.12

ОНКОЛОГІЯ

УДК 615.37:616.006

Н.Е Прохач*ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків***ВПЛИВ СУПРОВІДНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ З ПОРУШЕННЯМИ БАЛАНСУ ЦИТОКІНІВ**

Досліджено вплив супровідної терапії імуномодулятором лікопідом і мелатоніном на показники якості життя хворих на рак тіла матки з різними цитокіновими профілями при проведенні післяопераційної променевої терапії. Найбільш сприятливий ефект від застосування запропонованої схеми імунотерапії виявлено у пацієнок, у яких в сироватці крові превальювали антизапальні цитокіни.

Ключові слова: онкологічні хворі, супровідна імунотерапія, цитокіновий профіль.

Застосування сучасних методів протипухлинного лікування дозволяє значно збільшити тривалість життя хворих на рак тіла матки (РТМ), але й значно погіршує якість їх життя [1]. У зниженні якості життя істотну роль відіграють психосоматичні ефекти, такі як втома, порушення сну, депресивні реакції, симптоми втрати апетиту, когнітивні розлади тощо [2–4]. Дані досліджень свідчать про важливу роль у виникненні психосоматичних ефектів прозапальних цитокінів, які продукуються безпосередньо пухлинами або клітинами організму у відповідь на пухлинну інвазію та протипухлинне лікування [5–9].

У зв'язку з цим включення імуномодуляторів до супровідного лікування при промєневій терапії онкологічних хворих є патогенетично обґрунтованим і актуальним [10]. Обираючи імуномодулятори зі специфічним характером дії на продукцію цитокінів, які здатні усунути чи мінімізувати наявний баланс цитокінів у хворих на РТМ, можна оптимізувати супровідну імунотерапію, зменшити виразність психосоматичних ефектів та покращити якість життя пацієнок.

Метою роботи було дослідження впливу супровідної терапії імуномодулятором ліко-

підом і мелатоніном на показники якості життя хворих на РТМ з різними цитокіновими профілями при проведенні післяопераційної променевої терапії.

Матеріал і методи. Клініко-лабораторне обстеження проведено 50 хворим на РТМ I–III стадії. Гістологічно у всіх хворих діагностовано аденокарциному. Двадцяти чотирьом хворим проведено пангістеректомію й післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії на апараті «РОКУС-АМ» методом дробного фракціонування. Сумарна осередкова доза складала 40–45 Гр на точки А та В. Двадцяти шести хворим, крім зазначеного лікування, проводили супровідне лікування за схемою, яка включала 10 мг лікопіду *per os* через день упродовж 20 діб і 9 мг мелатоніну *per os* два рази на добу – 3 мг о 14 год та 6 мг за 30 хв до нічного сну упродовж 24 діб. Усіх хворих обстежено на трьох етапах комбінованого лікування: до початку всіх видів протипухлинного лікування, після радикальної операції перед початком променевої терапії та після променевого або променевого і супровідного імунокоригуючого лікування.

Для оцінки якості життя використовували опитувальник SF-36, складений з восьми

© Н.Е Прохач, 2012

шкал, які групуються в показники фізичного та психологічного компонентів якості життя. До фізичного компонента якості життя відносять і кількісно оцінюють показники фізичного функціонування (physical functioning – PF), рольового функціонування (role-physical functioning – RP), загального стану здоров'я (general health – GH) та інтенсивності тілесного болю (bodily pain – BP). До психологічного компонента якості життя відносять і кількісно оцінюють показники життєвої активності (vitality – VT), соціального функціонування (social functioning – SF), рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (role emotional – RE), та психічного здоров'я (mental health – MH). Результати представляють таким чином, що більш висока оцінка в балах вказує на вищий рівень якості життя [11].

Вміст цитокінів інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), інтерферону- γ (ІФ- γ) та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) в сироватці крові визначали з використанням наборів реагентів для імуноферментного аналізу («Вектор-Бест», Росія).

Отримані дані статистично обробили з використанням критеріїв Вілкоксона, Манна-Уїтні. При аналізі результатів вірогідними приймалися варіанти з $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. В наших попередніх дослідженнях [12–16] було доведено позитивний ефект супровідної імунотерапії лікопідом і мелатоніном на показники якості життя онкологічних хворих. У цій роботі було вирішено дослідити ефекти супровідного лікування лікопідом і мелатоніном у хворих на РТМ з різним характером порушень цитокінового балансу, що, на наш погляд, дозволить виявити групу пацієнток, для яких призначення даної схеми супровідної терапії буде найбільш доцільним.

До проведення лікування рівні цитокінів були низькими у більшості хворих, а у частини хворих не виявлялись за допомогою застосованих методів, що не дозволяло визначити групи зі специфічними характеристиками цитокінового профілю. На II етапі після хірургічного лікування рівні цитокінів збільшувались і за варіантами профілів цитокінів нами було виділено групи хворих, у сироватці яких превалювали антизапальні (1-ша група) або прозапальні (2-га група)

цитокіни. У хворих 1-ї групи після проведення хірургічного лікування реєстрували більш високі рівні антизапального цитокіну ІЛ-10 і значно менші рівні прозапальних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6 та ФНП- α (відношення антизапального цитокіну ІЛ-10 до кожного з прозапальних цитокінів було вище 1). У хворих 2-ї групи в цитокіновому профілі превалювали один чи кілька прозапальних цитокінів (відношення антизапального цитокіну ІЛ-10 до одного чи кількох з прозапальних цитокінів було нижче 1). Специфічність профілів цитокінів, що встановлена після хірургічного лікування, зберігалась і після проведення променевої терапії.

У цих двох групах хворих було проаналізовано показники якості життя на етапах протипухлинного лікування (табл. 1 та 2).

На I етапі обстеження (до проведення лікування) у хворих обох груп відмічено доволі високі показники фізичного компонента якості життя. У більшості жінок скарги на погіршення фізичного стану здоров'я були відсутні. Дещо нижчим у всіх пацієнток був показник GH, який визначає оцінку хворою свого стану здоров'я на цьому етапі і перспективи лікування.

У порівнянні з показниками фізичного компонента якості життя показники психологічного компонента були нижчими, що пов'язано з потрясінням, нанесеним звісткою про наявність у пацієнток злоякісної пухлини, необхідністю проведення травмуючого лікування, невпевненістю у результатах терапії. Найнижчим у хворих обох груп був показник психічного здоров'я MH, який визначає ступінь виразності у пацієнток тривоги та депресивних реакцій.

На II етапі обстеження (після проведення хірургічного втручання) в 1-й та 2-й групах хворих відмічали різке зниження показників фізичного компонента якості життя. У всіх пацієнток вірогідно знижувався показник PF, який визначає ступінь обмеження виконання фізичних навантажень в залежності від фізичного стану ($p=0,03$ та $p=0,02$ для 1-ї та 2-ї груп відповідно); показник RP, який визначає ступінь обмеження виконання повсякденних обов'язків у залежності від фізичного стану ($p=0,04$ та $p=0,03$ для 1-ї та 2-ї груп відповідно) та показник BP, який визначає інтенсивність тілесного болю ($p=0,05$

Таблиця 1. Показники якості життя хворих на рак тіла матки 1-ї групи на трьох етапах комбінованого лікування за даними опитувальника SF-36, бали

Показник	Me (min-max)			
	I етап	II етап	III етап	
			контрольна підгрупа K ₁	основна підгрупа O ₁
PF	90 (30-100)	45 (5-75)*	65 (15-75)	80 (30-90) [#]
RP	75 (25-100)	0 (0-0)*	0 (0-0)	50 (0-75) [#]
BP	84 (51-100)	50 (0-74)*	74 (50-100)	100 (84-100) [#]
GH	52 (25-72)	52 (20-77)	57 (25-77)	62 (45-85)
VT	65 (20-85)	50 (30-75)	65 (30-80)	70 (35-85)
SF	75 (25-87,5)	50 (12,5-75)	62,5 (25-87,5)	75 (37,5-100)
RE	66,7 (0-100)	0 (0-33,3)*	0 (0-33,3)	33,3 (0-66,7)
MH	52 (4-88)	48 (0-80)	60 (12,5-87)	84 (28-92) [#]

Примітка. * Показники на I та II етапах лікування вірогідно розрізняються; [#] показники контрольної та основної підгруп на III етапі лікування вірогідно розрізняються.

Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Показники якості життя хворих на рак тіла матки 2-ї групи на трьох етапах комбінованого лікування за даними опитувальника SF-36, бали

Показник	Me (min-max)			
	I етап	II етап	III етап	
			контрольна підгрупа K ₂	основна підгрупа O ₂
PF	90 (25-100)	30 (0-45)*	50 (15-75)	65 (30-75)
RP	75 (25-100)	0 (0-0)*	0 (0-0)	25 (0-50)
BP	84 (41-100)	41 (0-61)*	74 (41-100)	84 (51-100) [#]
GH	52 (25-77)	45 (20-55)	52 (20-62)	60 (20-82)
VT	60 (20-75)	40 (20-65)	60 (30-75)	65 (30-85)
SF	62,5 (25-75)	50 (0-75)	62,5 (25-75)	62,5 (25-75)
RE	66,7 (0-100)	0 (0-33,3)*	33,3 (0-66,7)	66,7 (0-100) [#]
MH	48 (4-88)	40 (0-80)	56 (4-87)	60 (12,5-92)

та $p=0,02$ для 1-ї та 2-ї груп відповідно). Показники психологічного компонента якості життя теж знижувались, але вірогідне зниження відмічалось лише для показника RE, який визначає ступінь обмеження виконання повсякденних обов'язків у залежності від емоційного стану ($p=0,03$ та $p=0,02$ для 1-ї та 2-ї груп відповідно). В цілому у пацієнок 1-ї групи, яка характеризувалась збільшеним рівнем антизапальних цитокінів, відмічено дещо вищий рівень показників якості життя після проведення хірургічного лікування у порівнянні з пацієнтками 2-ї групи, але ця різниця не була статистично значущою.

Для дослідження впливу супровідної терапії на показники якості життя пацієнок зі специфічними профілями цитокінів на II етапі лікування хворих кожної групи було розподілено на дві підгрупи (контрольну та основну). Пацієнтки контрольних підгруп (K₁ та K₂) після операції отримували стандартний курс дистанційної гамма-терапії. Пацієнтки основних підгруп (O₁ та O₂) після операції отримували не тільки курс променевої терапії, але й супровідне лікування мелатоніном та імуномодулятором лікопідом.

Після проведення променевого лікування показники якості життя були вищими як в

контрольних, так і в основних підгрупах у порівнянні з показниками, відміченими на II етапі (після хірургічного лікування).

Порівняння показників після променевого лікування в контрольних і основних підгрупах виявило кращі показники якості життя у хворих основних підгруп. Найбільш сприятливий ефект виявлено в підгрупі O_1 , яка належала до I-ї групи хворих зі збільшеним рівнем антизапальних цитокінів. У пацієток підгрупи O_1 вірогідно вищими у порівнянні з показниками пацієток K_1 підгрупи були показники PF, RP, BP та MH ($p=0,03$; $p=0,01$; $p=0,05$ та $p=0,04$). У пацієток підгрупи O_2 2-ї групи хворих, яка характеризувалась збільшеним рівнем прозапальних цитокінів, вірогідно вищими у порівнянні з хворими підгрупи K_2 були лише показники BP та RE ($p=0,05$ та $p=0,02$). При порівнянні показників якості життя у пацієток основних під-

груп виявлено, що в підгрупі O_1 в порівнянні з підгрупою O_2 вірогідно кращими були показники фізичного функціонування – PF ($p=0,03$), рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, RP ($p=0,04$), та показник психічного здоров'я – MH, який визначає ступінь виразності у пацієнта тривоги та депресивних реакцій ($p=0,05$).

Висновки

Отримані результати доводять, що хворі, яким проводили супровідне лікування лікопідом і мелатоніном, мають кращі показники якості життя після проведення променевого лікування. Найбільш сприятливий ефект супровідного лікування виявлено у пацієток, які мали вищі рівні антизапальних цитокінів, що обґрунтовує доцільність застосування розробленої схеми супровідного лікування у хворих цієї групи.

Список літератури

1. Захараш М. П. Качество жизни онкологических больных / М. П. Захараш, Р. Н. Шамсия, А. Ю. Иоффе // Лікарська справа. Врач. дело. – 2007. – № 4. – С. 8–12.
2. Donovan K. A. Fatigue, depression and insomnia: evidence for a symptom cluster in cancer / K. A. Donovan, P. B. Jacobsen // Seminars in Oncol. Nurs. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 127–135.
3. Magnitude of fatigue in cancer patients receiving radiotherapy and its short term effect on quality of life / M. G. Janaki, A. R. Kadam, S. Mukesh [et al.] // J. Cancer Res. Ther. – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 22–26.
4. Medical qigong for cancer patients: pilot study of impact on quality of life, side effects of treatment and inflammation / B. Oh, P. Butow, B. Mullan [et al.] // Am. J. Chin. Med. – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 459–472.
5. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer / B. Seruga, H. Zhang, L. J. Bernstein [et al.] // Nat. Rev. Cancer. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 224.
6. Myers J. S. Proinflammatory cytokines and sickness behavior: implications for depression and cancer-related symptoms / J. S. Myers // Oncol. Nurs. Forum. – 2008. – Vol. 35, № 5. – P. 802–807.
7. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer / J. E. Bower, P. A. Ganz, M. L. Tao [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 5534–5540.
8. Роль провоспалительных цитокинов в возникновении поведенческих расстройств у онкологических больных / Н. Э. Прохач, П. П. Сорочан, И. А. Громакова, И. П. Москаленко // Междунар. мед. журн. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 98–102.
9. Impact of medical Qigong on quality of life, fatigue, mood and inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial / B. Oh, P. Butow, B. Mullan [et al.] // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 608–614.
10. Гриневич Ю. А. Современные концепции иммунотерапии в онкологии / Ю. А. Гриневич, Н. Н. Храновская // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 655–675.
11. Newnham E. A. Evaluating the clinical significance of responses by psychiatric in patients to the mental health subscales of the SF-36. / E. A. Newnham, K. E. Harwood, A. C. Page // J. Affect. Disord. – 2007. – Vol. 98, № 1–2. – P. 91–97.
12. Вплив супровідної терапії на імунний статус та якість життя хворих на рак тіла матки при променевому лікуванні / П. П. Сорочан, О. М. Сухіна, Н. Е. Прохач [та ін.] // Укр. радіол. журн. – 2009. – Т. XVII, вип. 3. – С. 343–345.

13. Сухіна О. М. Супровідна імунотерапія при променевому лікуванні хворих на рак грудної залози та тіла матки : метод. рекомендації / О. М. Сухіна, П. П. Сорочан, Н. Е. Прохач. – Харків, 2010. – 20 с.

14. Супровідна терапія мелатоніном при променевому лікуванні хворих на рак тіла матки / Н. Е. Прохач, П. П. Сорочан, І. А. Громакова [та ін.] // Укр. радіол. журн. – 2011. – Т. XIX, вип. 2. – С. 201–203.

15. Супровідна терапія при променевому лікуванні хворих на рак грудної залози : матер. XII з'їзду онкологів України, 20–22 вересня 2011 р. – Судак / П. П. Сорочан, Н. Е. Прохач, І. М. Пономарьов [та ін.] // Клини. онкология. – 2011. – Вып. II. – С. 209.

16. Використання імунокоригуючої терапії для лікування психосоматичних ефектів у онкологічних хворих : матер. першого міжнар. конгресу «Профілактика. Протиейджинг. Україна», 11–13 жовтня 2011 р., м. Київ / Н. Е. Прохач, П. П. Сорочан, І. А. Громакова, Н. А. Никифорова // Ліки України плюс. – 2011. – № 3. – С. 49.

Н.Э. Прохач

ВЛИЯНИЕ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ С НАРУШЕНИЕМ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ

Изучено влияние сопроводительной терапии иммуномодулятором ликопидом и мелатонином на показатели качества жизни больных раком тела матки с разными цитокиновыми профилями при проведении послеоперационной лучевой терапии. Наиболее благоприятный эффект от применения предложенной схемы иммунотерапии выявлен у пациенток, в сыворотке крови которых преобладали противовоспалительные цитокины.

Ключевые слова: онкологические больные, сопроводительная иммунотерапия, цитокиновый профиль.

N.E. Prokhach

INFLUENCE OF SUPPORTIVE CARE ON QUALITY OF LIFE OF ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS WITH CYTOKINE BALANCE DISORDERS

The influence of supportive care by immunomodulator likopid and melatonin on quality of life of endometrial cancer patients with different cytokine profiles undergoing radiotherapy was studied. The best effect of immunotherapy scheme application was revealed in patients with prevalence of anti-inflammatory cytokines in serum.

Key words: cancer patients, supportive care, cytokine profile.

Поступила 21.03.12

УРОЛОГІЯ І НЕФРОЛОГІЯ

УДК 616.61-008.64.612.339.1

**В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Е.А. Гуц,
М.Я. Дубовик, А.В. Лесовая, М.А. Грушка**

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала

**ДИАГНОСТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК
НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ**

Представлены результаты доплерэхокардиографического и велоэргометрического обследования пациентов с хронической болезнью почек на перитонеальном диализе, позволившие диагностировать процессы ремоделирования миокарда левого желудочка и безболевою ишемию миокарда в данной группе пациентов.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, перитонеальный диализ, безболевая ишемия миокарда, доплерэхокардиография, велоэргометрия.*

Кардиальная патология у больных с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии чаще всего обусловлена «уремической кардиомиопатией» – состоянием, потенциально обратимым на фоне адекватной заместительной почечной терапии. Второй причиной кардиальной патологии при ХБП V стадии является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Она имеет тенденцию к прогрессированию даже на фоне адекватной заместительной почечной терапии, что проявляется острым коронарным синдромом или хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2]. ХСН – основная причина смерти больных, получающих заместительную почечную терапию. Примерно каждый второй больной, начинающий диализ, имеет сердечную недостаточность, а у тех, кто её не имеет, ежегодная частота развития *de novo* ХСН составляет 7,6 % [3, 4]. Особенно это относится к перитонеальному диализу, при котором высокое среднее артериальное давление, гипоальбуминемия и повышение интраперитонеального давления создают благоприятные

условия для ремоделирования миокарда с исходом в дилатационную ишемическую кардиомиопатию [5–7].

Но известно, что ишемия миокарда возникает только тогда, когда потребность миокарда в кислороде превышает возможности его доставки по коронарным артериям при уменьшении «коронарного резерва». Основными причинами уменьшения «коронарного резерва» являются спазм, атеросклеротический стеноз просвета коронарных артерий или сочетание данных факторов [8]. Компенсаторными механизмами являются при этом так называемые «новые ишемические синдромы»: гибернация миокарда – адаптивный процесс снижения сократительной функции миокарда пропорционально снижению кровоснабжения, позволяющий предупредить развитие ишемического повреждения, а также «оглушённый» миокард – состояние сохраняющейся постишемической дисфункции левого желудочка после реперфузии и восстановления коронарного кровотока. И то, и другое состояние приводит к диастолической

© В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Е.А. Гуц и др., 2012

и систолической дисфункции миокарда и, в конечном итоге, к дилатационной ишемической кардиомиопатии – патологическому состоянию миокарда, обусловленному комплексом диффузных морфофункциональных нарушений, основными проявлениями которой является бивентрикулярная дилатация камер сердца и симптомокомплекс ХСН [9–12].

Тревожным сигналом несоответствия потребности миокарда в кислороде и его кровоснабжении является ангинозная боль, но 50–75 % эпизодов ишемии миокарда являются безболевыми, что может быть связано с нарушением чувствительности внутрикардиальных нервных окончаний вследствие нейропатии, развивающейся в том числе при анемии и токсическом действии некоторых цитокинов при хронической почечной недостаточности. Прогностически неблагоприятно: у 1/3 больных ИБС с безболевыми ишемиями миокарда инфаркт миокарда развивается в 5–6 раз чаще, в 2 раза выше риск возникновения аритмий, в 1,5 раза – риск развития ХСН [13–15].

Целью настоящей работы явилось изучение применения доплерэхокардиографического и велоэргометрического методов для диагностики прогрессирования ИБС у пациентов с ХБП на перитонеальном диализе.

Материал и методы. Обследовано 80 больных с ХБП, получающих заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа, у которых отсутствовали клинические, анамнестические и ЭКГ-признаки ИБС. Среди них 34 мужчины и 46 женщин в возрасте (47,3±1,1) года. Длительность диализной терапии составила (36,0±1,7) месяцев. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии представлено в табл. 1.

у пациентов из группы с сахарным диабетом, наибольший – у пациентов с хроническим пиелонефритом. Число женщин в целом по группе оказалось несколько больше, чем мужчин. Всем пациентам проводили стандартные клинико-лабораторные обследования, а также определялись показатели липидного и фосфорно-кальциевого обмена. Показатели адекватности перитонеального диализа (Kt/v , клиренс креатинина) определяли с помощью компьютерной программы «PD Adequest». Всем пациентам проведены доплерэхокардиографические исследования в динамике, до начала заместительной почечной терапии и через 36 месяцев пребывания на перитонеальном диализе, что позволило диагностировать изменения процессов ремоделирования миокарда. Велоэргометрическая нагрузочная проба проводилась при использовании ступенчатой непрерывной схемы увеличения нагрузки с целью выявления безболевого ишемии миокарда. Нагрузочная проба была проведена 72 пациентам; восьми пациентам после проведения доплерэхокардиографического исследования проба оказалась противопоказанной (пяти в связи со скрытыми признаками сердечной недостаточности – дилатацией полостей сердца, двум в связи с систолической дисфункцией миокарда левого желудочка, $ФВ < 45\%$, и одному в связи с перенесенным, по-видимому, Q-негативным инфарктом миокарда и выявленной обширной зоной постинфарктного кардиосклероза).

Полученные результаты статистически обработали.

Результаты. Клинико-лабораторные исследования в динамике показали у всех пациентов нарушения электролитного, фосфор-

Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту и основной патологии почек

Диагноз	Количество больных	Мужчины	Женщины	Возраст (X±m)
Хронический гломерулонефрит	38	20	18	48,2±3,1
Сахарный диабет	17	8	9	34,1±2,2
Хронический пиелонефрит	4	1	3	49,5±3,4
Поликистоз почек	21	5	16	46,2±1,9

Подавляющее большинство составили пациенты с хроническим гломерулонефритом (47,5 %). Наименьший возраст отмечался

но-кальциевого и липидного обменов, характерные для ХБП V стадии на додиализном этапе лечения, и их нормализацию на фоне

адекватной терапии перитонеального диализа в комплексе с медикаментозной коррекцией всех названных видов обмена.

В табл. 2 приведены доплерэхокардиографические показатели, характеризующие процессы ремоделирования миокарда, произошедшие за 36 месяцев заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа.

росклеротическим поражением аорты и клапанов и/или их кальцификацией. Дискинезия межжелудочковой перегородки блокадного типа была выявлена у 11 пациентов.

Через 36 месяцев терапии перитонеальным диализом у трёх пациентов исчезли признаки ГМЛЖ, дискинезия межжелудочковой перегородки блокадного типа наблюдалась только у пяти пациентов, признаки сис-

Таблица 2. Динамика доплерэхокардиографических показателей через 36 месяцев адекватной терапии перитонеальным диализом (ПД) ($X \pm m$)

Показатель	До начала терапии ПД		Через 36 мес терапии ПД	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
УО, мл	57,2±0,4	56,1±0,7	58,1±0,9	57,4±0,8
ФВ, %	62,1±1,1	59,3±1,4	64,2±3,1	59,8±1,2
ММЛЖ, г	180,3±2,4	172,5±2,1	179,1±1,9	171,8±2,3
ППТ, м ²	1,82±0,30	1,79±0,80	1,89±0,90	1,83±0,70
ИММЛЖ, г/м ²	137,4±2,6	118,3±1,4	136,9±2,3	118,8±1,6
ТЗСЛЖ, см	1,23±0,40	1,21±0,70	1,22±0,60	1,21±0,30
КДР, см	4,8±2,1	4,5±1,3	4,9±1,9	4,6±1,4
ОТСЛЖ	0,49±0,10	0,47±0,20	0,48±0,90	0,47±0,30
Е/А	0,8±0,2	0,8±0,1	0,75±0,90	0,73±0,40

Примечание. УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ППТ – площадь поверхности тела; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КДР – конечно-диастолический размер, ОТСЛЖ – относительная толщина стенки ЛЖ.

На момент начала почечной заместительной терапии методом перитонеального диализа у трёх пациентов патологических изменений при доплерэхокардиографическом исследовании выявлено не было; у 77 пациентов имели место признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) (ИММЛЖ у мужчин >125 г/м²; у женщин >110 г/м²); из них у 69 – концентрической ГМЛЖ (ОТСЛЖ>0,45), у восьми – эксцентрической ГМЛЖ (ОТСЛЖ<0,45); 42 пациента с концентрической ГМЛЖ не имели признаков систолической и/или диастолической дисфункции миокарда. У четырёх пациентов имела место систолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ФВ<45 %); признаки сердечной недостаточности наблюдались у 17 пациентов (ударный объем менее 55 мл). У 35 пациентов ГМЛЖ сочеталась с диастолической дисфункцией I типа (Е/А<0,9) и ате-

толической дисфункции выявлены у двух, а сердечной недостаточности (ударный объем менее 55 мл) – у четырёх пациентов. Число пациентов с диастолической дисфункцией I типа без или с наличием признаков атеросклеротического поражения аорты и клапанов увеличилось до 59.

За период динамического наблюдения за пациентами ни у одного из них не появилось клинических и ЭКГ-признаков стенокардии, но четверо перенесли острый инфаркт миокарда как внезапно возникшее острое коронарное событие. При эхокардиографическом исследовании, проведенном за 1–3 месяца до перенесенного инфаркта миокарда, у этих пациентов отсутствовали признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда, но имели место концентрическая ГМЛЖ и наличие кальцинатов на створках митрального клапана.

Для выявления безболевого ишемии 72-м пациентам проведена ЭКГ-нагрузочная велоэргометрическая проба. Показатели, характеризующие гемодинамические критерии прекращения ЭКГ-нагрузочной велоэргометрической пробы, представлены в табл. 3.

2,0±0,3), вероятно, на фоне исчезновения признаков уремии интоксикации, уменьшения явлений гипергидратации, снижения артериального давления и компенсации анемии у двух пациентов исчезли явления систолической дисфункции, у трёх –

Таблица 3. Гемодинамические показатели на высоте пороговой нагрузки при проведении ЭКГ-нагрузочной велоэргометрической пробы

Показатель	Мужчины	Женщины
САД, мм рт. ст.		
до нагрузки	145,5±5,6	140,0±2,3
на высоте нагрузки	200,0±7,2	185,0±5,4
ДАД, мм рт. ст.		
до нагрузки	90,0±3,4	85,0±2,9
на высоте нагрузки	105,0±2,5	100,0±1,8
ЧСС, уд/мин		
до нагрузки	82,0±1,3	84,0±2,5
на высоте нагрузки	104,0±0,9	103,0±0,7

При ЭКГ-исследовании до начала проведения велоэргометрической пробы у 69 пациентов имели место признаки ГМЛЖ у восьми – признаки ГМЛЖ и систолической перегрузки левого желудочка. ЭКГ-критериями прекращения нагрузочной пробы были отрицательная динамика ЭКГ на высоте нагрузки в виде косонисходящей или горизонтальной депрессии сегмента ST до 1,0 мм или признаки безболевого ишемии миокарда, при которой депрессия сегмента ST превышала 1,0 мм; один из основных критериев прекращения нагрузочной пробы – появление кардиалгий – ни у одного пациента не наблюдался.

Из 72 пациентов, которым была проведена велоэргометрия, у 31 (43,1 %) проба была прекращена в связи с отрицательной динамикой на ЭКГ: на высоте нагрузки косонисходящая или горизонтальная депрессия ST до 1,0 мм наблюдалась у 18 пациентов, а от 1,0 до 2,3 мм – у 13. Для 37 (51,4 %) пациентов критерием прекращения пробы явилась выраженная гипертензивная реакция. У четырёх (5,6 %) пациентов прирост ЧСС был более 50 % от исходного уровня.

Обсуждение результатов. Исследование показало, что через 36 месяцев адекватной терапии перитонеальным диализом (Kt/v=

ГМЛЖ, у четырёх – уменьшилась её выраженность; у шести из 11 пациентов исчезли явления дискинезии межжелудочковой перегородки блокадного типа, что, возможно, связано с нормализацией электролитного состава крови и стабилизацией электрической активности миокарда. Увеличение же числа пациентов, имеющих диастолическую дисфункцию I типа, может свидетельствовать о снижении податливости стенок левого желудочка на фоне процессов гибернации и «оглушения» миокарда левого желудочка, которые у девяти пациентов имели выраженный характер и проявились признаками бивентрикулярной дилатации полостей сердца на фоне увеличения массы сердца и атеросклеротического поражения аорты и клапанов сердца – морфофункциональными признаками ишемической кардиомиопатии, хотя клинические проявления ХСН у них ещё отсутствовали. У 13 (18,2 %) пациентов была диагностирована ИБС (безболевого ишемии миокарда) по результатам проведённой велоэргометрической пробы при достижении в среднем пороговой нагрузки 100 Вт в течение двух минут. Но отрицательные результаты пробы также не позволяют полностью исключить у этих пациентов наличие ИБС, можно лишь сделать вывод, что у них имеется хороший

«коронарный резерв», то есть малая вероятность коронарных катастроф в течение трёх-пяти лет.

Выводы

1. Допплерэхокардиографическое исследование в динамике у пациентов с хронической болезнью почек на перитонеальном диализе позволяет диагностировать гипертрофию миокарда левого желудочка, диастолическую дисфункцию миокарда левого желу-

дочка I типа и признаки дилатационной ишемической кардиомиопатии – основные процессы ремоделирования миокарда при прогрессировании ишемической болезни сердца у пациентов данной группы.

2. Нагрузочная (велоэргометрическая) ЭКГ-проба может быть рекомендована пациентам с хронической болезнью почек на перитонеальном диализе для диагностики безболевого ишемии миокарда и прогнозирования острых коронарных рисков.

Список литературы

1. Кузьмин О. Б. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для бета-адреноблокаторов третьего поколения и агонистов 11-имидазолиновых рецепторов? / О. Б. Кузьмин, М. О. Пугаева, В. В. Жежа // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 18–27.
2. Rabelink T. J. Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? / T. J. Rabelink // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. (19). – P. 23–26.
3. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек / А. М. Шутов, Н. Я. Мардер, Г. А. Хамидулина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 15–19.
4. Cardiac arrhythmia in chronic renal failure: Holter monitoring during hemodialysis and intermittent peritoneal dialysis / E. Grushka, J. Garty, B. Kristal [et al.] // *Isr. J. Med Sci.* – 1990 Jul. – Vol. 26 (7). – P. 378–382.
5. Ремоделирование левого желудочка сердца у больных на перитонеальном диализе / О. Н. Ветчинникова, Р. О. Кантария, В. П. Пронина, М. В. Агальцов // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – № 1. – С. 21–30.
6. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease / R. M. Cushman, M. J. Stampfer, R. P. Tracy // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 425–428.
7. Сравнительный анализ эффективности разных видов заместительной почечной терапии в аспекте отдаленных результатов / А. М. Андрусев, И. Г. Ким, Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 21–30.
8. Шевченко Н. М. Кардиология / Н. М. Шевченко. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – 544 с.
9. Осовская Н. Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению / Н. Ю. Осовская // Новости медицины и фармации. Кардиология. – 2011. – (Тематический номер). – С. 5–8.
10. Методики исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения / Г. Е. Гендлин, Е. В. Самсонова, О. В. Бухало, Г. И. Сторожаков // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 23–31.
11. Selby N. M. The haemodynamic and metabolic effects of hypertonic-glucose and amino-acid-based peritoneal dialysis fluids / N. M. Selby, Ja. Fialova, O. James // *Nephrol. Dial.* – 2007. – Vol. 22 (3). – P. 870–879.
12. Echocardiographic evaluation of left ventricular function in patients on CAPD / G. C. Tabacchi, A. Castiglioni, P. Lola, A. Giangrande // *Perit. Dial Bull.* – 1987. – Vol. 7 (Suppl. 2). – S. 75.
13. Безболевая ишемия миокарда / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Е. В. Долженко, Е. В. Скляная // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 3. – С. 17–21.
14. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure / M. Schein, D. H. Wittman, C. C. Aprahamian, R. E. Condon // *J. Am. Col. Surg.* – 1995. – Vol. 180. – P. 745–53.

15. Хроническая сердечная недостаточность у больных с ишемической болезнью сердца / Н. Т. Вагунин, Н. В. Калинин, А. Н. Шевелев, В. В. Адаричев // Consilium Medicum Ukraina. – 2010. – № 11. – С. 9–12.

В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, О.А. Гуц, М.Я. Дубовик, А.В. Лісова, М.А. Грушка

ДІАГНОСТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ

Наведені результати доплероєхокардіографічного і велоергометричного обстеження пацієнтів із хронічною хворобою нирок на перитонеальному діалізі, які дали змогу діагностувати процеси ремоделювання міокарда лівого шлуночка і безбольову ішемію міокарда в даній групі пацієнтів.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, перитонеальний діаліз, безболісна ішемія міокарда, доплероєхокардіографія, велоергометрія.

V.N. Lesovoy, N.M. Andonieva, E.A. Guts, M.Ya. Dubovik, A.V. Lesovaya, M.A. Grushka

DIAGNOSTICS OF ISCHEMIC HEART DISEASE PROGRESSION IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

The article presents the results of Doppler echocardiography and bicycle ergometry investigation of the peritoneal dialysis patients with CKD which allow to diagnose the processes of remodelling of cardiac muscle of left ventricle and painless ischemia of cardiac muscle in this group of patients.

Key words: chronic kidney disease, peritoneal dialysis, painless myocardial ischemia, Doppler echocardiography, bicycle ergometry.

Поступила 26.03.12

УДК 616.133-008.92-02:616.61-036.12

О.Б. Сусла

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

КАЛЬЦИФІКАЦІЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ДОДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Наведена характеристика кальцифікації сонних артерій у хворих на додіалізній стадії хронічної хвороби нирок з урахуванням порушень мінерального метаболізму і маркерів запального процесу. З'ясовано роль вторинного гіперпаратиреозу, активації хронічного запалення в механізмах зазначених пошкоджень екстракраніальних судин. Показано, що гіпер-, а не гіпоехогенні каротидні бляшки поєднуються з більш вираженими змінами структури і функції сонних артерій.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, додіалізна стадія, сонні артерії, ремоделювання, гіперпаратиреоз, запалення, середні молекули.*

Патологія серцево-судинної системи домінує в захворюваності та смертності хворих із хронічною хворобою нирок (ХХН). У цьому зв'язку особливе місце відводиться кальцифікації сонних артерій, яка у додіалізній популяції зустрічається часто, призводить до стенозування і тромбування екстракраніальних судин, асоціюється з високим кардіоваскулярним ризиком [1, 2]. Разом із тим процеси, що лежать у основі кальцифікації каротидних бляшок у хворих на додіалізній стадії ХХН, з'ясовані недостатньо. Повідомлення про роль порушеного мінерального метаболізму і хронічного запалення як важливих факторів ризику судинної кальцифікації за умов хронічної дисфункції нирок [3] в реалізації механізмів прогресування атеросклеротичного пошкодження і кальцифікації сонних артерій у додіалізних пацієнтів є поодинокими [4, 5], стосуються здебільшого діалізної стадії ХХН [6, 7] або ж загальної популяції [8]. Залишаються невизначеними особливості ремоделювання екстракраніальних артерій у додіалізних хворих за наявності гіпо- (м'яких) і гіперехогенних (кальцифікованих) каротидних бляшок.

Мета даної роботи – з'ясування характеру кальцифікації сонних артерій у хворих на додіалізній стадії ХХН, визначення ролі порушень фосфорно-кальцієвого обміну і хронічного запалення в механізмах її розвитку, а та-

кож встановлення залежності ультразвукового фенотипу каротидних бляшок із параметрами структури і функції сонних артерій.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 167 хворих (78 чоловіків і 89 жінок, середній вік $(48,7 \pm 13,2)$ років) із ХХН I–V стадій, які не отримували діалізної терапії та перебували на лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Пацієнтів із хронічним пієлонефритом було 40,1 %, із хронічним гломеруло-нефритом – 24,6 %, із діабетичною нефропатією – 18,0 %, із полікістозом нирок – 7,8 %, із гіпертонічною хворобою – 3,6 %, з іншими – 6,0 %. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), що визначена за формулою MDRD, становила $(51,0 \pm 28,2)$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$. Хворих на ХХН I стадії було 8,4 %, II стадії – 28,1 %, III стадії – 38,9 %, IV стадії – 18,0 %, V стадії – 6,6 %.

Ультразвукове дуплексне сканування сонних артерій з кольоровим дуплексним картуванням кровоплину було виконано в режимі реального часу лінійним датчиком 7,5 МГц на сканері ACUSON SEQUOIA (США). Візуалізувалися загальна сонна артерія, ділянка біфуркації сонних артерій, початок (перші 2 см) внутрішньої сонної артерії з обох боків. Дослідження морфофункціонального стану екстракраніальних судин виконували, застосовуючи стандартизовані підходи, запропо-

© О.Б. Сусла, 2012

новані в консенсусах (E.G. Grant et al., 2003; P.J. Touboul et al., 2007). Структуру, що виступала в просвіт сонних артерій, описували як атеросклеротичну бляшку, якщо її висота на 0,5 мм або на 50 % перевищувала товщину комплексу інтима–медіа (ТІМ) сусідніх сегментів артерії, або ж товщина її, виміряна від межі медіа–адвентиція до межі інтима–просвіт, була більшою/рівною 1,5 мм. Ехогенність каротидних бляшок (1–4) оцінювали згідно з класифікацією Gray-Weale (G. Geroulakos et al., 1993), в якій тип 1 позначений як рівномірно гіпоехогенна (темна) бляшка, тип 4 – рівномірно гіперехогенна (біла) бляшка. У даній роботі каротидні бляшки типу 1 і 2 представлені як гіпоехогенні бляшки, бляшки типу 3 і 4 – як гіперехогенні. Залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок було сформовано три групи пацієнтів: 1-ша – без бляшок (n=57), 2-га – з гіпоехогенними бляшками (n=61), 3-тя – з гіперехогенними бляшками (n=49). Стан мітрального (МК) і аортального (АК) клапанів (норма, ущільнення, кальцифікація) вивчали шляхом виконання ехокардіографічного дослідження на ультразвуковій системі HDI-1500 (США) за допомогою секторального механічного датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства.

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу, клінічної симптоматики, стандартні лабораторні й інструментальні тести. З метою дослідження мінерального метаболізму визначали сироватковий вміст загального кальцію (Са), фосфату (Р), активність лужної фосфатази (ЛФ), рівень іонізованого кальцію (Са⁺⁺) крові. Визначення концентрації інтактного паратгормону (іПТГ) у сироватці крові проводили за допомогою набору DRG Intact-PTH ELISA, застосовуючи ферментно-підсилений «двоступеневий» сендвіч-тип імуноаналізу. Інтенсивність запального процесу оцінювали за вмістом у сироватці крові фібриногену, який досліджували гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (В.П. Балуда з співавт., 1980), кількістю циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які вивчали шляхом преципітації комплексів антиген–антитіло розчином поліетиленгліколю-6000 (Ю.А. Гриневич, А.М. Алферов, 1981) та концентрацією С-реактивного білка (СРБ). Останній визначали

імунотурбідиметричним методом на автоматизованому, комп'ютеризованому хімічному аналізаторі Integra 400 Plus Roche (Швейцарія). Молекули середньої маси (МСМ) як маркери запалення [9] вивчали згідно з методичними рекомендаціями (М.А. Андрейчин зі співавт., 1998), досліджували середні молекули при довжині хвилі 254 нм (СМ/254) – визначаються ланцюгові амінокислоти, та 280 нм (СМ/280) – визначаються ароматичні амінокислоти.

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Статистичний аналіз даних виконано з використанням методів непараметричної статистики – U-критерію Манна–Уїтні для порівняння показників у двох групах, χ^2 -критерію Пірсона для порівняння частотних величин. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Гіперехогенні каротидні бляшки виявлені у 29,3 % пацієнтів, гіпоехогенні – у 36,5 %, відсутність бляшок – у 34,1 %. При порівнянні груп пацієнтів за клінічними характеристиками, які відрізняються ультразвуковим фенотипом каротидних бляшок, встановлено, що хворі з наявністю гіперехогенних бляшок відносно хворих без бляшок були старші: (58,5±9,4) vs. (39,7±12,9) років; $Z=6,621$, $p < 0,001$; мали меншу ШКФ: (38,7±24,6) vs. (63,6±29,3) мл/хв на 1,73 м²; $Z=4,129$, $p < 0,001$; більшу тривалість ниркової недостатності: (42,2±32,7) vs. (21,2±17,4) місяців; $Z=3,985$, $p < 0,001$; вищий систолічний артеріальний тиск: (151,5±21,8) vs. (138,9±21,2) мм рт. ст.; $Z=3,114$, $p=0,002$, та пульсовий (ПАТ): (64,3±16,1) vs. (50,5±14,5) мм рт. ст.; $Z=4,777$, $p < 0,001$; у них частіше діагностувався цукровий діабет (ЦД) (36,7 vs. 8,8 %; $\chi^2=10,5$, $p=0,001$), спостерігались ІХС (53,1 vs. 12,3 %; $\chi^2=18,6$, $p < 0,001$), серцева недостатність (СН) (55,1 vs. 10,5 %; $\chi^2=22,4$, $p < 0,001$), аритмії (34,7 vs. 7,0 %; $\chi^2=11,0$, $p < 0,001$), кальцифікація МК+АК (36,7 vs. 7,0 %; $\chi^2=12,4$, $p < 0,001$). Зазначені особливості додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин певною мірою узгоджуються з даними [10, 11]. Вказана динаміка відстежувалась і при порівнянні показників 2-ї і 3-ї груп хворих: віку ($Z=4,129$,

$p < 0,001$), ШКФ ($Z=2,106$, $p=0,035$), тривалості ХНН ($Z=2,261$, $p=0,024$), ПАТ ($Z=1,949$, $p=0,051$), ЦД ($\chi^2=8,49$, $p=0,004$), ІХС ($\chi^2=7,24$, $p=0,007$), СН ($\chi^2=12,01$, $p < 0,001$), аритмії ($\chi^2=4,91$, $p=0,027$), кальцифікації МК+АК ($\chi^2=13,6$, $p < 0,001$). Характерним було те, що формування кальцифікованих каротидних бляшок у хворих на додіалізній стадії ХНН супроводжувалось більш тяжкими структурними і функціональними змінами екстракраніальних судин, що підтверджувалося результатами тесту Краскела–Уолліса (табл. 1).

зміна демпферної функції аорти та інших крупних судин призводить до несприятливих гемодинамічних порушень, які не лише сприяють гіпертрофії та декомпенсації лівого шлуночка, але й знижують коронарну перфузію, що викликає або поглиблює ішемію міокарда.

Дані літератури щодо поширення атеросклеротичного пошкодження СА у хворих на додіалізній стадії ХНН різняться та знаходяться в межах від 27,9 до 70,7 % [13, 14]. Значні коливання частоти відстежуються й

Таблиця 1. Структура і функція сонних артерій у додіалізних пацієнтів залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок ($M \pm SD$)

Параметр	Бляшки			Краскел–Уолліс ANOVA (p)
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
ЗСА діаметр, мм	6,08±0,92	6,45±0,94*	6,86±1,02^	0,001
ЗСА ТІМ, мм	0,665±0,140	0,728±0,166*	0,824±0,127^##	<0,001
ЗСА ТІМ/діаметр $\times 10^2$, ум. од.	11,0±2,3	11,3±2,0	12,2±2,1^***	0,015
Каротидні стенози ≥ 50 %, n/%	0/0	5/8,2	16/32,7^##	<0,001

Примітка. * $p < 0,05$, # $p < 0,01$, ^ $p < 0,001$ – у порівнянні з групою без бляшок; ** $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ – у порівнянні з групою з гіпоехогенними бляшками.

Тут і в табл. 2 та 3.

У додіалізних пацієнтів із гіперехогенними каротидними бляшками відносно хворих з гіпоехогенними бляшками були вище наступні показники: ЗСА діаметр ($Z=1,714$, $p=0,087$), ЗСА ТІМ ($Z=3,182$, $p=0,001$), ЗСА ТІМ/діаметр ($Z=2,081$, $p=0,037$), частіше спостерігались гемодинамічно значущі каротидні стенози ($\chi^2=9,00$, $p=0,003$), що вказує на суттєву роль прогресування атеросклеротичного пошкодження на процеси геометричного ремоделювання сонних артерій із формуванням їх недостатності. Варто відзначити, що порушення структури і функції каротидних судин у досліджуваних пацієнтів виникають уже на стадії гіпоехогенних бляшок і зумовлені, очевидно, прогресуванням ниркової недостатності і віком даної категорії хворих [11, 12]. Кальцифікація інтими та медії артерій як основа ремоделювання судинної стінки є фактором ризику як загальної, так і кардіоваскулярної летальності та може асоціюватись із збільшенням швидкості поширення пульсової хвилі, що показано нами [6] за умов діалізної стадії ХНН. Прогресуюча

при формуванні каротидних стенозів у додіалізних пацієнтів. Так, у роботі [15] каротидний стеноз ≥ 50 % діагностується у 8,5 % випадків, у роботі [14] – у 24,2 % хворих. Розрізненість результатів щодо частоти каротидних бляшок і розвитку гемодинамічно значущих стенозів у додіалізних пацієнтів, імовірно, можна пояснити особливостями досліджуваних популяцій (вік хворих, нозологічна форма первинного захворювання, стадія ХНН тощо) та відсутністю єдиних методологічних підходів до ультразвукової оцінки стану екстракраніальних артерій. Але головним, на нашу думку, є те, що кальцифікація сонних артерій у додіалізних хворих із ХНН зустрічається часто, призводить до тяжких судинних дисфункцій, відтак підкреслює актуальність даного дослідження.

Виявлений в даному дослідженні характер порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму та параметрів його регуляції у пацієнтів із кальцифікацією сонних артерій на додіалізній стадії ХНН (табл. 2) підтверджує думку про судинну кальцифікацію як активний ре-

Таблиця 2. Показники фосфорно-кальцієвого обміну у додіалізних пацієнтів залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок ($M \pm SD$)

Параметр	Бляшки			Краскел–Уолліс ANOVA (p)
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	0,944±0,190	0,911±0,244	0,851±0,207*	0,080
Са, ммоль/л	2,19±0,18	2,18±0,19	2,12±0,22	0,293
Р, ммоль/л	1,32±0,38	1,39±0,45	1,56±0,55*	0,035
іПТГ, нг/л	101,4±124,8	116,0±111,3*	193,4±191,3 ^{^**}	<0,001
ЛФ, мккат/л	1,36±0,71	1,41±0,42	1,84±0,80 ^{# ##}	0,002

гуляторний процес, у якому приймають участь генетичні чинники, здатні активувати або пригнічувати механізми кальцифікації [16, 17]. Враховуючи динаміку показників Ca⁺⁺, Са, Р, найбільш імовірно, що в генезі вторинного гіперпаратиреозу за цих умов важливу роль відіграють порушення в обміні фосфату; сироватковий вміст фосфату у пацієнтів із гіперехогенними каротидними бляшками перевищував ($Z=1,898$; $p=0,058$) аналогічний показник у хворих із гіпоехогенними бляшками. Характерним було те, що наростання концентрації іПТГ відбувалось уже на стадії формування м'яких бляшок, очевидно, зумовлене дефіцитом кальцитріолу внаслідок ефектів FGF-23 (fibroblast growth factor 23) – кісткового морфогенетичного білка, який, згідно з останніми даними [3, 18], підвищується на ранніх стадіях ХХН і є активним учасником формування судинної кальцифікації. Гіперфосфатемія, крім прямого впливу на механізми кальцифікації, безпосередньо стимулює парацитоподібні залози, пригнічує синтез кальцитріолу в ниркових каналцях, призводить до зниження експресії Са-чутливих рецепторів парацитоподібних залоз, у результаті сприяє прогресуванню вторинного гіперпаратиреозу [3, 19]. Зростання активності ЛФ як одного з остеобластних фенотипічних маркерів у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин підтверджує розвиток у них вторинного гіперпаратиреозу.

Відомо, що у впливі механізмів підвищеної концентрації іПТГ на формування судинної кальцифікації мають місце активація експресії остеогенних факторів CBFA1/RUNX2 (core-binding factor subunit 1 α /runt-related transcription factor), які трансформують гладеньком'язові клітини до остео-

бластоподібних, стимуляція ендотеліальної експресії атерогенних факторів, що сприяють прогресуванню атеросклерозу, а також порушення вазореактивності [20]. Наявність зв'язку надмірності іПТГ і ендотеліальної дисфункції [21], а також залежності кальцифікованих каротидних бляшок із станом останньої, зокрема системою оксиду азоту (NO) [22], дозволяють припустити, що за умов вторинного гіперпаратиреозу і додіалізної стадії ХХН мінералізація гладеньком'язових клітин і макрофагів (МФ) відбувається не без участі системи NO.

Порівняльний аналіз маркерів запалення у додіалізних пацієнтів трьох груп показав, що у хворих із гіперехогенними бляшками показники СРБ, фібриногену, ЦІК, СМ/254, СМ/280 були вищими як відносно хворих без бляшок, так і з гіпоехогенними бляшками (табл. 3), причому концентрації СРБ ($Z=2,189$; $p=0,029$), фібриногену ($Z=1,857$; $p=0,063$), ЦІК ($Z=2,298$; $p=0,022$) наростали у пацієнтів 2-ї групи порівняно з 1-ю. Зазначена динаміка показників запалення вказує на активацію запальних механізмів у формуванні й прогресуванні атеросклеротичного пошкодження сонних артерій та узгоджується з даними [5, 16].

Накопичення СРБ як найбільш специфічного та чутливого індикатора запалення та некрозу у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин, очевидно, є наслідком стимуляції печінки медіатором запалення ІЛ-6 та іншими цитокінами (ІЛ-1 β , онкостатин М, тромбоцитарний фактор росту), які посилено продукуються ендотеліоцитами судинної стінки за умов активації вільнорадикальних процесів [23]. Крім того, СРБ може також продукуватись макрофагами і лімфоцитами, що містяться в альвеолах або в ате-

Таблиця 3. Показники активності хронічного запалення у додіалізних пацієнтів залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок (M±SD)

Параметр	Бляшки			Краскел–Уолліс ANOVA (p)
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
СРБ, мг/л	5,16±3,27	8,56±8,31*	12,87±11,04 ^{^##}	<0,001
Фібриноген, г/л	4,6±0,9	5,15±1,57	6,09±1,78 ^{^##}	<0,001
ЦК, ум. од.	181,6±59,5	232,2±110,9*	252,6±85,5 [^]	<0,001
СМ/254, ум. од.	435,8±120,2	464,1±130,5	525,4±122,1 ^{^**}	0,002
СМ/280, ум. од.	206,0±66,3	218,3±61,1	250,4±56,6 ^{^##}	<0,001

росклеротичних бляшках [24]. На основі концентрації СРБ крові опосередковано можна оцінювати активність цитокінової системи [25]. Вважається [24], що патогенетичне значення СРБ, як і більшості цитокінів, реалізується через активацію ядерного фактора транскрипції каппа-В, який приймає участь в активації специфічних прозапальних генів та в механізмах апоптозу клітин і на сучасному етапі є предметом посиленої уваги науковців з точки зору патогенезу судинної кальцифікації [26]. Апоптовані ендотеліальні клітини, підвищення вмісту яких ми спостерігали у хворих із кальцифікацією сонних артерій на додіалізній стадії ХХН [22], є активними учасниками процесів кальцифікації, а не пасивними свідками, оскільки виділяють активні форми кисню й медіатори запалення, серед яких найбільш грізним є фактор некрозу пухлин-альфа [27]. Крім того, СРБ знижує продукцію/експресію ендотеліальної NO-синтази [23]. Тонкі механізми, завдяки яким фібриноген сприяє атерогенезу, а значить кальцифікації, залишаються гіпотетичними й можуть бути пов'язані з запаленням, утворенням фібрину, підвищенням в'язкості крові, посиленням агрегації тромбоцитів, проявами тромбофілії, стимуляцією проліферації м'язових клітин. Гіперфібриногенемія є предиктором ІХС [28], а пацієнти з високим рівнем фібриногену й атеросклеротичним пошкодженням сонних артерій мають високий ризик розвитку гострої церебральної недостатності [25]. ЦК, які утворюються в процесі імунного запалення, імовірно, містять у якості антигенної складової модифіковані ліпопротеїди [29], можуть активувати макрофагально-моноцитарний механізм коагуляції та асоціюються з високим ризиком тромбоутворення [23].

Нами вперше встановлено, що в механізмах прогресування атеросклеротичного пошкодження сонних артерій за умов ХХН певна роль належить накопиченню молекул середньої маси, більшою мірою за рахунок пулу СМ/280 (табл. 3), що можна пояснити переважанням у додіалізних пацієнтів катаболічних процесів, спотворенням біосинтетичних процесів, можливо, приєднанням аутоімунного компонента [9]. Очевидно, що молекули середньої маси здатні впливати на функції клітин імунної системи, посилювати синтез прозапальних цитокінів, сприяти розвитку процесів запалення, атеросклерозу [30] та є важливими маркерами активності системних проявів запального процесу на додіалізній стадії ХХН.

Висновки

1. Кальцифікація сонних артерій зустрічається приблизно у третини пацієнтів на додіалізній стадії ХХН, асоціюється з віком хворих, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, більшою тривалістю ниркової недостатності, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, кальцифікацією клапанів серця, частим розвитком ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та аритмій.

2. Кальцифікація каротидних бляшок у додіалізних пацієнтів характеризується складними змінами структури і функції екстракраніальних судин.

3. Кальцифікація каротидних судин поєднується з розвитком вторинного гіперпаратиреозу та хронічним запаленням.

Перспективність дослідження. Виявлені особливості порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму та маркерів активності запального процесу націлюють на необхідність корекції гіперпаратиреозу та запалення у додіалізних хворих із кальцифікацією сонних артерій.

Список літератури

1. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy / J. Pelisek, A. Assadian, O. Sarkar [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 11–16.
2. Prognostic value of carotid intima media thickness and wall plaques in haemodialysis patients / J. E. Sanches-Alvarez, P. Delgado-Mallen, A. Gonzalez-Rinne [et al.] // *Nefrologia.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 427–434.
3. *Kendrick J.* The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 826–834.
4. Coronary artery calcification score (CAC score) in patients with chronic kidney disease stage III and IV / M. Koukoulaki, E. Papachristou, C. Kalogeropoulou [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant. Plus.* – 2010. – Vol. 3 (Suppl. 3). – P. iii 72.
5. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability / J. Pelisek, I. N. Nahntow, H. H. Eckstein [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1643–1649.
6. Кальцифікація сонних артерій у хворих із термінальною нирковою недостатністю, які перебувають на хронічному гемодіалізі / О. Б. Сусла, І. Р. Мисула, А. І. Гоженко [та ін.] // *Укр. журн. нефрології і діалізу.* – 2010. – № 4. – С. 29–34.
7. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients / A. Papagianni, M. Kalovoulous, D. Kirmizis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 113–119.
8. Low carotid calcium score is associated with higher levels of glycosaminoglycans, tumor necrosis factor-alpha, and parathyroid hormone in human carotid plaques / A. Edsfeldt, N. Dias, B. Elmstahl [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, № 10. – P. 2966–2969.
9. *Корякина Е. В.* Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Корякина, С. В. Белова // *Клин. лаб. диагностика.* – 2004. – № 3. – С. 3–8.
10. Carotid artery calcification and atherosclerosis at the initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease / Y. Sumida, M. Nakayama, M. Nagata [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2010. – Vol. 73, № 5. – P. 360–369.
11. Chronic kidney disease and carotid atherosclerosis / M. Tanaka, Y. Abe, S. Furucado [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 47–51.
12. Lipoproteine-A and carotid intima-media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease / H. K. Aggarwal, D. Jain, M. Lathar [et al.] // *Ren. Fail.* – 2010. – Vol. 32, № 6. – P. 647–652.
13. Elevated serum retinol-binding protein 4 concentrations are associated with chronic kidney disease but not with the higher carotid intima-media thickness in type 2 diabetic subjects / C.-H. Chu, H.-C. Lam, J.-K. Lee [et al.] // *Endocrine J.* – 2011. – Vol. 58, № 10. – P. 841–847.
14. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment / B. Coll, A. Betriu, M. Martinez-Alonso [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 3017–3025.
15. Risk factors for development of cardiovascular complications in patients with chronic renal disease and diabetic nephropathy / A. Mataradzija, H. Resic, S. Rasic [et al.] // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* – 2010. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. S44–S50.
16. *London G. M.* Arterial calcification: cardiovascular function and clinical outcome / G. M. London // *Nefrologia.* – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 644–647.
17. *Valdivielso J. M.* Vascular calcification: types and mechanisms / J. M. Valdivielso // *Nefrologia.* – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 142–147.
18. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23(FGF-23) и Klotho / Л. Ю. Милованова, Л. В. Козловская, Ю. С. Милованов [и др.] // *Терап. архив.* – 2010. – № 6. – С. 66–72.

19. Взаимосвязь уровней витамина D, паратгормона, кальция, фосфатов крови у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих терапию, замещающую функцию почек / А. В. Смирнов, М. М. Волков, О. В. Галкина [и др.] // *Терап. архив.* – 2009. – № 8. – С. 49–52.
20. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек / А. В. Смирнов, М. М. Волков, В. А. Добронравов [и др.] // *Терап. архив.* – 2010. – № 6. – С. 25–28.
21. Serum fetuin-a concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease / K. Caqlar, M. I. Yilmaz, M. Saqlam [et al.] // *Nephron Clinical Practice.* – 2008. – Vol. 108, № 3. – P. 233–240.
22. Carotid plaque calcification and endothelial dysfunction in predialysis patients with chronic kidney disease / A. Gozhenko, O. Susla, M. Shved [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant. Plus.* – 2011. – Vol. 4 (Suppl. 2). – doi: 10.1093/ndtplus/4.s2.31.
23. *Лапчинская И. И.* Хроническое воспаление у пациентов на гемодиализе / И. И. Лапчинская, Р. М. Кишко, Е. Л. Семенец [и др.] // *Укр. журн. нефрології і діалізу.* – 2009. – № 1. – С. 56–62.
24. *Лутай М. И.* Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М. И. Лутай, И. П. Голикова, В. А. Слободской // *Укр. кардіол. журн.* – 2007. – № 5. – С. 37–47.
25. *Шевченко А. О.* Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A (обзор литературы) / А. О. Шевченко, Ю. С. Слесарева, О. П. Шевченко // *Клин. лаб. диагностика.* – 2011. – № 5. – С. 3–10.
26. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vivo and in vitro / M.-M. Zhao, M.-J. Xu, Y. Cai [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79, № 10. – P. 1071–1079.
27. *Woywodt A.* Circulating endothelial cells in renal disease: markers and mediators of vascular damage / A. Woywodt, T. Kirch, M. Haubitz // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 7–10.
28. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population / G. De Luca, M. Verdoia, E. Cassetti [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 458–463.
29. *Талаева Т. В.* Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // *Укр. кардіол. журн.* – 2007. – № 5. – С. 101–110.
30. Взаимосвязь уремических токсинов и маркеров воспаления у больных с хронической почечной недостаточностью / Т. В. Жданова, А. В. Назаров, В. А. Шалаев [и др.] // *Нефрология.* – 2004. – Т. 8, № 4. – С. 62–67.

А.Б. Сула

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ДОДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Приведена характеристика кальцификации сонных артерий у больных на додиализной стадии хронической болезни почек с учётом нарушений минерального метаболизма и маркёров воспалительного процесса. Выяснена роль вторичного гиперпаратиреоза, активации хронического воспаления в механизмах указанных повреждений экстракраниальных сосудов. Показано, что гипер-, а не гипохогенные каротидные бляшки сочетаются с более выраженными изменениями структуры и функции сонных артерий.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, додиализная стадия, сонные артерии, ремоделирование, гиперпаратиреоз, воспаление, средние молекулы.

О.В. Susla

CAROTID ARTERY CALCIFICATION IN PREDIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

The characteristic of carotid artery calcification in patients under the predialysis stage of chronic kidney disease involving of disturbances of mineral metabolism and markers of inflammatory process have been presented. The role of secondary hyperparathyroidism, activation of chronic inflammation in mechanisms of indicated damages of extracranial vessels has been found. It has been shown, that a echogenic, but not echolucent carotid plaques combine with more severe changes of structure and function of carotid arteries.

Key words: chronic kidney disease, predialysis stage, carotid arteries, remodelling, hyperparathyroidism, inflammation, middle molecules.

Поступила 08.02.12

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17-008.1-036.1:616.516]-07:579.31.05.12

*О.В. Елесеєва, И.И. Соколова**Харьковский национальный медицинский университет***АНАЛИЗ МИКРОФЛОРЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ**

Выполнен сравнительный анализ структуры микробиоценоза полости рта у здоровых людей и у больных с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и с ХГП на фоне красного плоского лишая. Определены глубокие количественные и качественные изменения структуры биоценоза и его существенная перестройка у больных с ХГП и с ХГП на фоне красного плоского лишая. Выявленный состав микрофлоры характеризуется как дисбактериоз полости рта, диагностируемый у всех обследованных с ХГП.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, красный плоский лишай, дисбактериоз полости рта.

Основополагающим компонентом экосистемы полости рта является нормальная микрофлора, выступающая в качестве первичной мишени при развитии любой стоматологической патологии, в том числе и при развитии хронического пародонтита. Последний характеризуется дисбиозом – нарушением нормального баланса между микроорганизмами, аутохтонной и аллохтонной микрофлорой. Разработка современных молекулярных технологий в изучении микрофлоры полости рта может способствовать улучшению методов диагностики, оценке риска заболеваний и их лечения. Микробиологические исследования играют важную роль в расшифровке этиологии различных заболеваний полости рта, их профилактике и лечении [1].

В настоящее время роль микробного фактора в развитии пародонтита не вызывает сомнения, хотя работы, посвященные сравнительному анализу микрофлоры полости у здоровых людей и у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), немногочисленны [1–3]. Ещё менее

изучена микробная обсеменённость ротовой полости у людей с сочетанным течением ХГП и красного плоского лишая (КПЛ), который в настоящее время признан одним из наиболее манифестных заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) и который более чем в 80 % случаев сопровождается развитием ХГП [4–6]. Поэтому целью исследования был сравнительный анализ качественной и количественной структуры микробиоценоза полости рта у здоровых людей и у больных с сочетанным течением ХГП и КПЛ.

Материал и методы. Обследовано 60 человек, которые были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 14 пациентов с ХГП начальной и лёгкой степени тяжести без КПЛ, во 2-ю – 26 пациентов с сочетанным течением ХГП (начальная и лёгкая степени тяжести) на фоне КПЛ (типичная форма), в 3-ю (контрольную) группу – 20 пациентов с интактным пародонтом и здоровой СОПР.

Материал забирали утром натощак, до процедуры чистки зубов. В день взятия про-

© О.В. Елесеєва, И.И. Соколова, 2012

бы обследуемый должен был также воздержаться от применения лекарственных препаратов и полоскания полости рта. Забор материала проводили до лечения, через 14 и 30 дней после начала лечения. Техника взятия пробы материала была следующей: смыв с пародонтальных карманов (десневой борозды) осуществляли одним тампоном фирмы «Соран» (Италия), который продвигали до дна пародонтального кармана. После забора материала тампон немедленно помещали в пробирку с транспортной средой (МПБ с 5%-ной сывороткой). Доставку материала в микробиологическую лабораторию ХНМУ проводили в течение трёх часов в специальных контейнерах, помещённых в термосумку. Для определения общего микробного числа из исследуемого материала готовили серию десятикратных разведений в изотоническом растворе натрия хлорида. Из соответствующих разведений делали посевы с учётом условий культивирования на чашки Петри с питательными средами: ЖСА, Сабуро, Эндо,

Колумбия агар, лактоагар, кровяной агар. По истечении срока инкубации подсчитывали число выросших колоний и определяли общее микробное число – число колониобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли общепринятыми методами на основании изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств при помощи наборов Mikro-la-test Pliva-Lachema (Приказ Минздрава СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. [7]).

Результаты и их обсуждение. У 60 пациентов выделено 1087 штаммов микроорганизмов, представителей 36 видов (табл. 1).

Бактериологические исследования показали, что из ротовой полости от пациентов всех трёх групп в 100 % случаев выделяются следующие микроорганизмы: *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides fragilis*, *Lactobacillus spp.* (табл. 1). Однако анализ плотности колониза-

Таблица 1. Частота встречаемости микроорганизмов в полости рта больных с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и ХГП на фоне красного плоского лишая (КПЛ)

Микроорганизмы	Частота выделения					
	ХГП (n=14)		ХГП+КПЛ (n=26)		контроль (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus salivarius</i>	–	–	–	–	20	100
<i>Streptococcus sanguis</i>	14	100	26	100	20	100
<i>Streptococcus mitis</i>	14	100	26	100	20	100
<i>Streptococcus mutans</i>	14	100	26	100	20	100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	7,1	9	34,6	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	64,3	25	96,2	14	70
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	28,6	10	38,5	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	35,7	2	7,7	–	–
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5	35,7	2	7,7	20	100
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	1	7,1	–	–	–	–
<i>Escherichia coli</i>	2	14,3	3	11,5	–	–
<i>Proteus mirabilis</i>	3	21,4	3	11,5	–	–
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	7,1	3	11,5	–	–
<i>Hafnia alvei</i>	–	–	3	11,5	–	–
<i>Sarcina ventriculi</i>	–	–	1	3,8	–	–
<i>Citrobacter freundii</i>	1	7,1	–	–	–	–
<i>Peptostreptococcus micros</i>	3	21,4	3	11,5	20	100
<i>Peptostreptococcus anaerobic</i>	8	57,1	15	57,7	–	–
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	11	78,6	25	96,2	20	100

Продолжение табл. 1

Микроорганизмы	Частота выделения					
	ХГП (n=14)		ХГП+КПЛ (n=26)		контроль (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	2	14,3	–	–	–	–
<i>Fusobacterium necroforum</i>	7	7,1	3	11,5	20	100
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	14	100	24	92,3	20	100
<i>Prevotella bivia</i>	8	57,1	2	7,7	20	100
<i>Prevotella oralis</i>	10	71,4	24	92,3	19	95
<i>Prevotella melaninogenica</i>	12	85,7	24	92,3	19	95
<i>Prevotella intermedia</i>	14	100	25	96,2	20	100
<i>Prevotella buccalis</i>	1	7,1	–	–	–	–
<i>Bacteroides fragilis</i>	14	100	25	96,2	19	95
<i>Leptotrichia buccalis</i>	13	92,8	24	92,3	18	90
<i>Veillonellae alcalescens</i>	11	78,6	25	96,2	20	100
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	14	100	25	96,2	17	85
<i>Propionibacterium granulosum</i>	2	14,3	7	26,9	–	–
<i>Micrococcus spp.</i>	3	21,4	10	38,5	20	100
<i>Lactobacillus spp.</i>	14	100	26	100	20	100
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	7,1	–	–	–	–
<i>Candida spp.</i>	9	64,3	10	38,5	20	100
Итого	245	–	436	–	406	–

ции этими же видами у пациентов различных групп продемонстрировал, что их количество сильно варьирует (табл. 2). Так, количество

условно-патогенными микроорганизмами, только разница в показателях ещё более значима. Кроме того, у больных с ХГП как без

Таблица 2. Плотность колонизации основными представителями микрофлоры полости рта

Микроорганизмы	КОЕ/ед. суб.		
	ХГП (n=14)	ХГП + КПЛ (n=26)	контроль (n=20)
<i>Streptococcus sanguis</i>	10 ³	10 ⁴	10 ²
<i>Streptococcus mitis</i>	10 ⁶	10 ⁹	10 ³
<i>Streptococcus mutans</i>	10 ⁸	10 ⁶	10 ³
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁵
<i>Prevotella intermedia</i>	10 ⁷	10 ⁸	10 ³
<i>Bacteroides fragilis</i>	10 ⁷	10 ⁹	10 ²
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁵	10 ³	10 ⁷

условно-патогенных грамположительных стрептококков у здоровых лиц в 100–1000 раз меньше, чем у пациентов с ХГП, и в десятки тысяч раз меньше, чем у больных с ХГП на фоне КПЛ. Такая же тенденция наблюдается при сравнительном анализе плотности обсеменённости ротовой полости анаэробными

сопутствующей патологии, так и на фоне КПЛ отмечается существенное уменьшение количества лактобактерий.

Самым значимым фактом, установленным в ходе изучения микрофлоры, была высокая частота встречаемости анаэробных бактерий. Наиболее часто (до 100 %) в состав

бактериальной микрофлоры входили пигментобразующие грамположительные палочки родов *Prevotella* и *Porphyromonas*, грамотрицательные фузобактерии, в среднем в 80 % наблюдений высевались пептострептококки, причем облигатные анаэробы преобладали как в качественном, так и в количественном отношении.

Следует отметить, что у пациентов 1-й и 2-й групп отмечается увеличение удельного веса в составе микробиоценоза полости рта представителей транзитной микрофлоры: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii*. И хотя частота высеваемости данных штаммов от пациентов каждой из групп незначительна и варьирует от 7,1 до 21,4 %, у представителей контрольной группы данные микроорганизмы вообще не изолировались

Выводы

При хроническом генерализованном пародонтите, особенно на фоне красного плоского лишая, в микрофлоре регистрируется резкое уменьшение доминирования аутохтонных микроорганизмов на фоне увеличе-

ния значимости условно-патогенных представителей, нарастание в микробиоценозе количества анаэробных «пародонтопатогенных» представителей. Выявленный состав микрофлоры может быть охарактеризован как дисбактериоз полости рта, диагностируемый у всех обследованных с хроническим генерализованным пародонтитом.

Определены глубокие количественные и качественные изменения структуры биоценоза полости рта и его существенная перестройка у больных с хроническим генерализованным пародонтитом и с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне красного плоского лишая, что проявляется снижением доминирования и экологической значимости основных симбионтов, а также увеличением частоты встречаемости транзитной микрофлоры.

При заселении пародонтальных карманов «маркерными» для пародонтита анаэробными грамотрицательными бактериями и увеличении их удельного веса представители аутохтонной микрофлоры теряют способность контролировать присутствие транзитных аллотонных микроорганизмов.

Список литературы

1. Микрoэкология полости рта и ее роль в развитии стоматологических заболеваний : монография / В. С. Крамарь, С. В. Дмитриенко, Т. Н. Климова [и др.]. – Волгоград : ВолГМУ, 2010. – С. 83–95.
2. Афанасьева У. В. Роль микробного фактора в развитии начальных форм воспалительных заболеваний пародонта / У. В. Афанасьева, А. М. Соловьева, Г. Е. Афиногенов // Клиническая имплантология и стоматология. – 2001. – № 3–4. – С. 81–84.
3. Матисова Е. В. Колонизация условно-патогенными микроорганизмами слизистой оболочки полости рта при хроническом пародонтите : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Матисова. – Волгоград, 2010. – 23 с.
4. Sugerman P. B. Oral lichen planus: cause, diagnosis and management / P. B. Sugerman, N. W. Savage // Aust. Dent. J. – 2002. – Vol. 47. – P. 290–297.
5. Грудянов А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М. : Мед. информ. агентство, 2009. – 336 с.
6. Белева Н. С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансеризации больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. С. Белева. – Пермь, 2010. – 23 с.
7. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

О.В. Єлісеєва, І.І. Соколова

АНАЛІЗ МІКРОФЛОРИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЮ

Виконано порівняльний аналіз структури мікробіоценозу ротової порожнини у здорових людей, у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) та з ХГП на тлі червоного плоского лишая. Визначено глибокі кількісні та якісні зміни у структурі біоценозу та його суттєва перебудова у хворих з ХГП та з ХГП на тлі червоного плоского лишая. Визначений склад мікрофлори характеризується як дисбактеріоз ротової порожнини, який було діагностовано у всіх обстежених з ХГП.

Ключові слова: *хронічний генералізований пародонтит, червоний плоский лишай, дисбактеріоз порожнини.*

О. V. Yeliseeva, I. I. Sokolova

ANALYSIS OF THE ORAL CAVITY MICROFLORA IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS ACCOMPANIED BY LICHEN PLANUS

The comparative analysis of microbiocenosis structure of the oral cavity in the healthy people and patients with chronic generalized periodontitis and chronic generalized periodontitis accompanied by lichen planus, was performed. Quantitative and qualitative changes of biocenosis structure and significant reconfiguration in patients with chronic generalized periodontitis and chronic generalized periodontitis accompanied by lichen planus were determined. Investigated bacterial content is characterized as dysbiosis of oral cavity, which is diagnosed in all patients with chronic generalized periodontitis.

Key words: *chronic generalized periodontitis, Lichen planus, dysbacteriosis of oral cavity.*

Поступила 14.03.12

ЮВІЛЕЙ

УДК 61:340.6(091)(092)(477.54)“18“

В.Н. Лесовой, Ж.Н. Перцева, В.А. Ольховский, Ю.Н. Кравченко*

Харьковский национальный медицинский университет

**Харьковское областное бюро судебно-медицинской экспертизы*

**ЭМИЛИЙ ФЕДОРОВИЧ БЕЛЛИН – ЯРКИЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ
ХАРЬКОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ XIX ВЕКА.**

К 160-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



Высшая медицинская школа Харьковщины славится многими известными именами. Среди них учёные, врачи, преподаватели. Одни из них прошли длинный творческий путь, оставив после себя учеников, открытия, институты, журналы, монографии. Другие же как яркие звезды пронесли по небосводу, не успев сказать и сделать и части того, что могли, и ушли в небытие без каких-либо регалий. Память о последних, к сожалению, постепенно стирается. Изредка о них нам напоминают в небольших юбилейных статьях, которые не дают полного представления о значительности личности юбиляров и не производят на читателей сколько-нибудь значительного впечатления. Таким человеком в среде харьковских медиков конца XIX в. является

Беллин Эмилий Федорович (Францевич), выдающийся воспитанник медицинского факультета Императорского Харьковского университета, преданный своему делу врач, замечательный общественный деятель, 160 лет со дня рождения которого исполняется в 2012 году [1–3]. Настоящая статья – дань памяти этому прекрасному человеку.

Эмилий Францевич (Федорович) Беллин, немец по происхождению, родился в 1852 г. в Берлине в семье техника. Его отец в 1860 г. получил работу на одном из харьковских заводов, в связи с чем вся семья Беллиных переехала в Харьков. Начальное образование Эмилий получил в немецкой школе, уже тогда проявив большие способности и трудолюбие, затем учился в городской гимназии, которую закончил в 1869 г. с золотой медалью. Без колебаний выбрав для получения высшего образования медицинский факультет Императорского Харьковского университета, он на протяжении всех пяти лет обучения не только прекрасно учился, но и с увлечением занимался научной работой. За время учёбы на последних двух курсах он написал четыре статьи из клиник профессоров В.Г. Лашкевича и И.П. Лазаревича, причём две из них уже тогда затрагивали судебно-медицинские вопросы. Своё служение страждущему человеку Э.Ф. Беллин начал, еще учась в университете. Будучи студентом IV курса, на каникулах, почти два месяца он работал в Ольшанах Харьковского уезда, принимая участие в борьбе с холерой [3]. Осенью 1874 г. Э.Ф. Беллин закончил с отличием университет и остался ассистентом-стипендиатом при хирургической клинике проф. В.Ф. Грубе. Работая здесь, он написал две хирургические статьи «О механизме ущемления грыж» и «О роже ран». Летом 1875 г. он занимал должность уездного врача в Лебедине и тогда же принял русское гражданство. В 1876–

© В.Н. Лесовой, Ж.Н. Перцева, В.А. Ольховский, Ю.Н. Кравченко, 2012

1877 г. служил земским врачом в Грайворонском уезде, что дало ему материал для написания «Очерка санитарного состояния Грайворонского уезда», с которым Эмилий Федорович выступил на 2-м Курском съезде земских врачей. С началом русско-турецкой войны Э.Ф. Беллин возвратился в Харьков, где в 1877–1879 гг. работал ординатором барачного госпиталя Красно-го Креста. Тогда же он получил место врача при арестантской роте, а в мае 1879 г. был назначен старшим харьковским городовым врачом. Поскольку такой должности в современной медицин-ской иерархии не существует, следует отметить, что государственные городовые врачи действовали независимо от городской власти, но в тесном контакте с ней, в сферу же их дея-тельности входили судебно-медицинские осмотры, наблюдение за проституцией, санитарный надзор и т. п. Э.Ф. Беллин занял эту должность в 27-летнем возрасте и отдал ей почти 20 лет жизни, оставаясь на этом месте до последней своей болезни.

Служба городского врача давала ему богатый материал для многочисленных научных работ. Несмотря на отсутствие лаборатории, анатомического кабинета, он умело разрабатывал сведе-ния, попадавшие в его руки по долгу службы, и выводы представлял на суд общественности. Эмилий Федорович был человеком высоких душевных качеств, хорошим специалистом и инициативным работником, берущим на себя ответственность в постановке и организации решения многих важных вопросов общественной жизни города. Поэтому нет ничего уди-вительного в том, что уже в 1875 г. с началом самостоятельной врачебной деятельности он становится действительным членом Харьковского медицинского общества, в работе которого принимал активнейшее участие. Авторитет Э.Ф. Беллина был настолько высок, что товарищи избирали его секретарём не только по научным вопросам, но и по хозяйственным делам, чьи обязанности он исполнял в общем в течение 10 лет, проявив, по свидетельству современников, «выдающуюся по энергии и содержательности деятельность». В обзорах докладов, опублико-ванных в сборнике «Харьковское медицинское общество. 1861–1911 гг. Очерки его 50-летней деятельности», с которыми члены Общества выступали в его общих собраниях по теоретиче-ской медицине, по клинике внутренних болезней и даже по хирургии, неоднократно упоми-нается имя Э.Ф. Беллина [1–3]. Приведём некоторые из них как иллюстрацию к его активному участию в решении злободневных вопросов в жизни харьковчан.

Прежде всего назовём проблему борьбы с инфекционными заболеваниями. На одном из общих собраний в 1884 г. Э.Ф. Беллин выступил с особым докладом «Значение и оценка не-которых мер в борьбе с окружающими нас инфекциями», в котором доказывал необходимость создания комиссии для выработки плана борьбы с местными инфекциями. Комиссия была обра-зована из шести человек, в её состав, в частности, были избраны, кроме Э.Ф. Беллина, профессора А.И. Якобий и М.Д. Пономарёв – руководители университетских кафедр соответственно гигие-ны и детских болезней. Наиболее часто из всех инфекционных болезней «посещала» Харьков холера. Как утверждали члены Общества, не было ни одной эпидемии холеры в России, которая не дала бы вспышки в Харькове. В 1885 г. Э.Ф. Беллин выступает с докладом «Наставления для дезинфекции при холере», в 1887 г. его вводят в состав Комитета для всестороннего изучения холеры, и он регулярно докладывает Обществу «о холерном микробе». В 1882 и 1884 гг. двумя отдельными изданиями вышел доклад Э.Ф. Беллина «Сифилис в Харькове и меры против значительного его распространения», в 1887 г. он выступил с докладом «По вопросу о недоста-точном водоснабжении г. Харькова. Указание о мерах для её устранения». В 1889 г. увидел свет его «Очерк условий деятельности нашей судебно-медицинской экспертизы; причины не-удовлетворительности её и меры к устранению их». В 1890 г. в Обществе была создана комиссия по изучению вопросов борьбы с эпидемиями брюшного тифа. На одном из собраний комиссия представила доклад на 40 страницах с шестью диаграммами и приложением, в подготовке которого особую роль сыграли члены комиссии В.К. Высокович и Э.Ф. Беллин. В докладе «Новейшие наблюдения в области гигиены брюшного тифа» Беллин дал обстоятельный обзор тифозных эпидемий в Западной Европе и мнений различных учёных и с сожалением заключил, что такой обзор в Харькове составить невозможно, ибо «при полном недостатке правильных общественно-гигиенических исследований, столь необходимых для верной оценки санитарного состояния города и значения факторов, влияющих на ту или иную в нём заболеваемость,

оставаясь на научной почве, приходится ограничиться лишь общими, более или менее гадательными предположениями». В годичном заседании Общества в 1891 г. в отчётном докладе Комитета для всестороннего изучения холеры Э.Ф. Беллин снова возвращается к мысли о том, что для правильной организации работы по борьбе с инфекционными заболеваниями необходимы регулярные статистические наблюдения, и предлагает меры по их организации. Он говорит: «...Эти рассуждения (об эпидемиях в городе – авт.) ввиду их случайности, отрывочности, отсутствия точных цифр, лишены, к сожалению, того полезного, научно-практического значения, какое они могли бы иметь, – и утверждает далее, – только правильное, системное, обязательное доставление таких сведений Обществу всеми его членами могло бы возвысить их до значения материалов санитарной статистики, особенно заболеваемости... Выдвинуть необходимость таких сведений и работ господ членов нашего Общества в интересах пользы города... составляет цель моего указания...». Интересным был доклад Э.Ф. Беллина по профессиональной медицине «Заболевания центральной нервной системы в зависимости и связи с несчастными случаями эксплуатации. Гражданская и уголовно-правовая оценка этих повреждений». Присутствующие встретили его аплодисментами.

Активное участие принял Э.Ф. Беллин в организации в Харькове Пастеровского института и бактериологической станции [4]. Мысль об открытии этих учреждений зародилась в Обществе в 1886 г. как следствие необходимости найти средство против бешенства или, как раньше говорили, против болезни водобоязни. Множество бродячих собак, бродивших по улицам Харькова, заболело бешенством и угрожало жизни людей. В Париже уже действовал институт Пастера, проводивший прививки больным из стран Западной Европы, в России такого института не было, хотя надобность в нём была большой. В мае 1886 г. в Харькове бешеной собакой были укушены братья Подпрядовы, один из которых вскоре умер, а другой был отправлен в Париж на средства, собранные доктором Э.Ф. Беллиным и профессором Кремьянским. Собранных 700 рублей хватило не только на отправку больного для лечения пастеровскими прививками, но и для командировки в Париж двух членов Общества Ю.Ю. Мотте и Н.А. Протопопова с целью изучения метода Пастера. Первым на помощь Обществу для осуществления идеи создания в Харькове Пастеровского института и бактериологической станции пришло Харьковское городское управление, ассигновав ко дню 25-летия Общества 300 руб. на эти цели. Во время торжественного заседания Общества в день своего 25-летия 24 мая 1886 г. в присутствии многочисленной публики и представителей администрации выступили В.Ф. Грубе, как его основатель, А.Х. Кузнецов, современный председатель, и Э.Ф. Беллин с блестящей речью «О пастеровских прививках». В этой речи доктор Беллин «изложил историю открытия Пастера, сущность его метода, выяснил перед собравшимися задачи предполагавшихся к открытию в Харькове Пастеровского института и бактериологической станции, их важное значение вообще в деле изучения инфекционных заболеваний и в частности для предохранительных прививок против бешенства, упомянул о том, что в настоящее время два члена Общества изучают в Париже метод Пастера, и указал на необходимость в этом деле общественной благотворительности». Этой речью Э.Ф. Беллин привлёк внимание широких слоев населения города к делу, начатому Харьковским медицинским обществом. В состав комиссии, созданной для точного определения стоимости первоначального устройства бактериологической станции, вошёл и Э.Ф. Беллин, и уже 23 августа Обществу была представлена смета на её устройство и содержание. Мы знаем, что эти два учреждения принесли много пользы населению города и региона в то время, они продолжают существовать и сегодня в виде Института микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины.

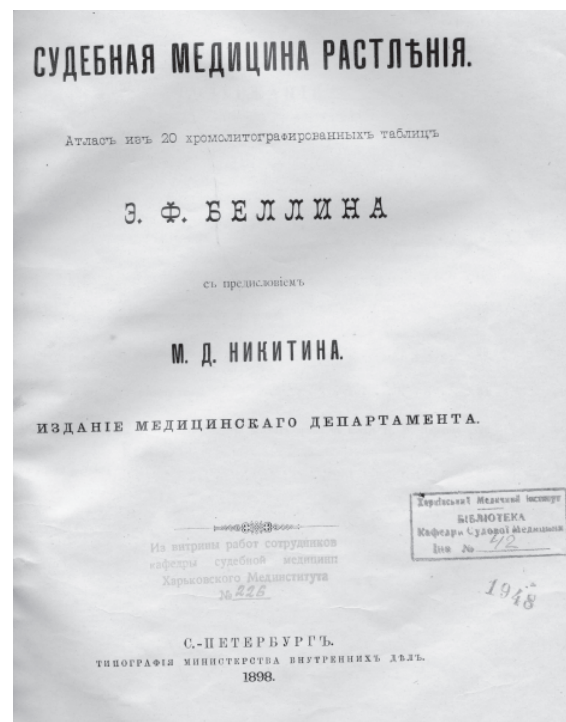
Многого стоило судебное-медицинское выступление Э.Ф. Беллина по поводу дела мултанских вотяков (1896). Это было первое выступление Харьковского медицинского общества против ритуальных процессов, фабриковавшихся в то время царскими прокурорами против национальных меньшинств с целью раздувания национальной розни и устройства погромов [5]. Это судебное разбирательство, длившееся с 1892 по 1896 г., взбудоражило передовую часть российского общества и выросло из заурядного провинциального уголовного дела в явление общероссийского масштаба. Суть этого дела, достаточно забытого в наше время, сводится к

тому, что в мае 1892 г. около села Старый Мултан найдено было мёртвое тело с отрезанной головой и вынутыми внутренностями. В селе вместе с русскими жили вотяки (удмурты), которых и обвинили в ритуальном убийстве человека с целью жертвоприношения богам. Первое слушание дела закончилось признанием виновными вотяков и осуждением восьми из них к каторжным работам. Адвокат, требования которого в ходе процесса не были выполнены вопреки судебному кодексу, принёс кассационную жалобу. Она была поддержана известным прогрессивным юристом того времени А.Ф. Кони, который отменил приговор и направил дело на новое рассмотрение. Следующее рассмотрение происходило осенью 1895 г. Оно продублировало предыдущий обвинительный приговор. В это время процессом заинтересовались журналисты, среди которых был и известный писатель В.Г. Короленко. Благодаря ему ход процесса широко освещался в прессе. Предвзятость разбирательства, игнорирование судом большого числа явных нестыковок обвинения были очевидны и вызвали справедливое негодование как адвоката, так и журналистов, наблюдавших за ходом процесса. Приговор суда был отменён второй раз. В начале 1896 г. В.Г. Короленко опубликовал цикл статей, посвящённых мултанскому делу, он побывал на месте совершения преступления, беседовал с жителями села, убедил принять участие в процессе известнейшего адвоката Н.П. Карабчевского, который взялся вести дело бесплатно, и правда восторжествовала: вотяки были оправданы.

Э.Ф. Беллин выступил в заседании Общества с докладом на 40 страницах «Судебная медицина в деле мултанских вотяков, обвиняемых в принесении человеческой жертвы богам». При подготовке доклада он использовал свой 20-летний опыт работы с трупами, провёл обширные исследования на трупном материале, проанализировал все обстоятельства дела, отметил все странности и недостатки следствия и на основании судебно-медицинских данных отверг обвинение вотяков. Великолепные рисунки к докладу были подготовлены А.К. Белоусовым, только что получившим кафедру анатомии университета. Как отмечается в обзоре докладов, «... бурные овации громадного, разнородного собрания были наградой за честное исполнение долга гражданина городским врачом г. Харькова». Тогда же собрание отправило приветственную телеграмму В.Г. Короленко, «благодаря безукоризненным трудам и энергии которого была выяснена истина, ужасное обвинение отвергнуто и невинные люди оправданы».

Незадолго до болезни Э.Ф. Беллина по его инициативе и под его руководством в Харькове было создано Общество ночных дежурств врачей (1897), оказывавших медицинскую помощь на дому в ночное время, явившееся в определённой степени предшественником Общества скорой помощи. В 1898 г. Э.Ф. Беллин выступил в Харьковском медицинском обществе с последним докладом «Женщина или мужчина? Характер пола и свойство гражданских прав».

Приведённые материалы – красноречивое свидетельство важной и значительной для города деятельности Э.Ф. Беллина, о чем говорил известный гигиенист В.В. Фавр, утверждая, что «в Харькове Эмилий Федорович был известен почти всем и играл заметную роль в общественной жизни». Характеристика его трудов содержится также и в упомянутых нами обзорах докладов, где в одном С.Н. Игумнов пишет, что «судебную медицину выносил в Обществе на своих плечах талантливый и энергичный Э.Ф. Беллин», в другом А.И. Гейманович и Н.Ф. Мельников-Разведёнков, говоря о Беллине, свидетельствуют о «неслыханной энергии этого крупного человека Харькова восьмидесятых годов».



Нельзя не сказать о том, что Э.Ф. Беллин оставил по себе добрую память и как преподаватель судебной медицины в Харьковском университете. В 1888 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Травматические повреждения селезёнки в судебно-медицинском отношении» и в том же году был допущен к чтению лекций в качестве приват-доцента. Студентам-медикам он читал курсы токсикологии, судебной психопатологии, о повреждениях, о детоубийстве; студентам-юристам – судебную медицину. По свидетельству современников, «обширная литературная подготовка, личный большой практический опыт, ум и красноречие делали его лекции очень интересными для слушателей, много выносивших из его частных курсов». В 1892 г. Э.Ф. Беллин был избран конференцией Военно-медицинской академии профессором судебной медицины, однако военный министр не утвердил его в этой должности. Неудача, безусловно, огорчила Эмилия Федоровича, но не ослабила его научной деятельности. Выполняя свои многочисленные обязанности по службе, он продолжал много писать и заниматься общественной работой. Его экспертизы в суде были не только интересны, но поражали тонкостью анализа, убедительностью доказательств и выдающимся красноречием. Его научная и литературная деятельность отражены в 79 работах, касающихся, как мы видели, многих проблем не только судебной, но и общей медицины.

Наиболее известной среди них стала его последняя капитальная работа «Судебная медицина растления», изданная в 1898 г. типографией министерства внутренних дел России в С.-Петербурге. Она представляет собой атлас из 20 хромофотографических таблиц с предисловием на 27 страницах и пояснениями к таблицам. На то время это была пионерская работа в разделе судебно-медицинской экспертизы половых преступлений. Большинство установленных Э.Ф. Беллиным признаков растления несовершеннолетних не утратило своего теоретического и практического значения до настоящего времени. К сожалению, этот труд стал лебединой песней на жизненном пути известного ученого-практика. В том же, 1898-м, году он заболел тяжёлым психическим расстройством, которое привело его к смерти в апреле 1902 г. на 50-м году жизни в расцвете сил и плодотворной кипучей деятельности.

В 1892 г. Харьковское медицинское общество чествовало одного из своих основателей, старейшего члена Общества врача В.А. Франковского [6]. С приветствием от имени коллег-врачей выступил Э.Ф. Беллин, который говорил о Владиславе Андреевиче как «о человеке с большими заслугами, человеке замечательной популярности, человеке прекрасных душевных и коллегиальных качеств, стоявшем на пороге шестого десятилетия широкой общественной и врачебно-практической деятельности». Эмилий Федорович Беллин успел отдать делу лишь половину этого срока, но к нему с полным правом можно отнести слова, которые он адресовал Франковскому, о «полезном, бескорыстном, человеколюбивом служении на пользу общества». О нём тоже можно сказать, что он составлял «красу и гордость всей врачебной семьи» Харькова, а потому и заслуживает благодарной памяти потомков – наших современников.

Список литературы

1. Харьковское медицинское общество. 1861–1911. Очерки его 50-летней деятельности. – Харьков, 1913. – 539 с.
2. Столетие Харьковского научного медицинского общества. 1861–1961. – К. : Здоров'я, 1965. – 260 с.
3. Медицинский факультет Харьковского университета за первые сто лет его существования (1805–1905). – Харьков, 1905–1906. – Ч. 1. – 195 с.; Ч. 3. – С. 261–266.
4. *Робак И. Ю.* Організація охорони здоров'я в Харкові за імперської доби (початок XVII ст. – 1916 р.) / И. Ю. Робак. – Харків : ХДМУ, 2007. – С. 26, 231.
5. *Короленко В. Г.* Мултанское жертвоприношение. К отчету о мултанском жертвоприношении (письмо в редакцию) / В. Г. Короленко // Русские ведомости. – 1895. – № 288. – С. 8.
6. Владислав Андреевич Франковский. Полувековой юбилей (1840–1890) // Протокол торжественного заседания Харьковского медицинского общества 23 февраля 1892 года. – Харьков, 1892. – С. 37–40.