

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ПРИМЕНЕНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СХЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Е.В. Конь, А.Я. Цыганенко

Харьковский государственный медицинский университет

Проанализирована частота выделения различных микроорганизмов и их чувствительность к антибиотикам у больных с воспалительными заболеваниями внутренних женских половых органов. С использованием кластерного анализа разработаны схемы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза, учитывающие наличие различных заболеваний шейки матки и влагалища.

Ключевые слова: *воспалительные заболевания внутренних женских половых органов, кластерный анализ, чувствительность к антибиотикам.*

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин являются ведущей причиной нарушения репродуктивной функции. Они приводят к трубно-перитонеальному бесплодию, заболеваниям плода и новорожденного, а также к формированию фоновых процессов шейки матки [1–3]. Инфекционная этиология ВЗОМТ подразумевает использование антибактериальных препаратов в качестве этиотропной терапии. Однако в последнее время исследователи отмечают рост хронических и первично-стертых форм ВЗОМТ, связанных с полиэтиологичностью заболевания и распространением антибиотикорезистентности, что указывает на необходимость пересмотра и уточнения существующих схем эмпирической антибиотикотерапии [1, 4, 5]. В связи с тем что более 50 % случаев ВЗОМТ сочетаются с различными заболеваниями шейки матки и влагалища: эрозиями шейки матки, экзо- и эндоцервицитами, кольпитами, — необходимо учитывать наличие заболеваний шейки матки или влагалища при разработке режимов рациональной антибактериальной терапии при ВЗОМТ.

Целью работы явилось изучение регионарной структуры и чувствительности возбудителей ВЗОМТ к антибактериальным препаратам с разработкой схем эмпирической антибиотикотерапии, учитывающих наличие заболеваний шейки матки и влагалища.

Материал и методы. В исследование включили пациенток, госпитализированных в гинекологическое отделение Областной клини-

ческой больницы г. Харькова в 2005–2006 годах, с амбулаторно возникшими острыми или обострениями хронических ВЗОМТ. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили согласно существующим рекомендациям [6]. Чувствительность бактерий изучали методом диффузии антимикробного препарата в агар с использованием индикаторных стандартных дисков антибиотиков [7].

Результаты исследований обработаны статистически [8].

Результаты и их обсуждение. Изучены результаты обследования 183 больных с ВЗОМТ, которые по наличию сопутствующей патологии влагалища и шейки матки были разделены на пять групп: больные с эрозией шейки матки на момент обследования ($n=27$; 14,8 %), с эрозией шейки матки в анамнезе ($n=53$; 29,0 %), с кольпитом ($n=27$; 14,8 %), с эндоили экзоцервицитом ($n=23$; 12,6 %), без заболеваний шейки матки и влагалища ($n=83$; 45,4 %). Из исследуемых образцов было выделено 253 штамма бактерий, принадлежащих к 11 родам. Частота выделения различных родов бактерий у больных всех групп показана на рис. 1.

Как видно из данных графика, наиболее часто выделялись бактерии рода *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* и *Escherichia* у больных всех групп, однако имеются некоторые групповые различия. У больных с кольпитом преобладали стафилококки, стрептококки и грибы рода *Candida*, все эти микроорганизмы были выделены в монокультуре

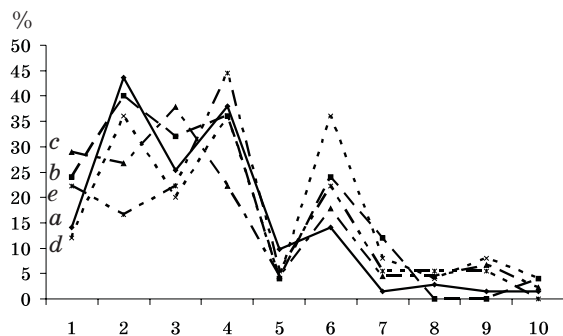


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные у больных с ВЗОМТ и различными заболеваниями шейки матки и влагалища: *a* — с ВЗОМТ без заболеваний шейки матки и влагалища; *b* — с эрозией; *c* — с эрозией в анамнезе; *d* — с кольпитом; *e* — с экзо- и эндоцервицитом; 1 — *E. coli*, 2 — *Streptococcus* spp., 3 — *Enterococcus* spp., 4 — *Staphylococcus* spp., 5 — *Corynebacterium* spp., 6 — *Candida* spp., 7 — *Klebsiella* spp., 8 — *Citrobacter* spp., 9 — *Peptostreptococcus* spp., 10 — *Enterobacter* spp.

или в ассоциациях у 36 % больных, в то время как *E. coli* только у 12 % пациенток. У больных с воспалительными заболеваниями шейки матки (экзо- и эндоцервицитами) резко преобладали стафилококки (изолированы у 44,4 % пациенток), реже встречались энтерококки и кишечная палочка (по 22,2 %), еще реже стрептококки (16,7 %). У больных с эрозиями шейки матки преобладали стрепто- (40 %), стафило- (36 %) и энтерококки (32 %), а кишечная палочка и грибы выделены с одинаковой частотой — у 24 % пациенток. У больных с эрозиями в анамнезе доминируют

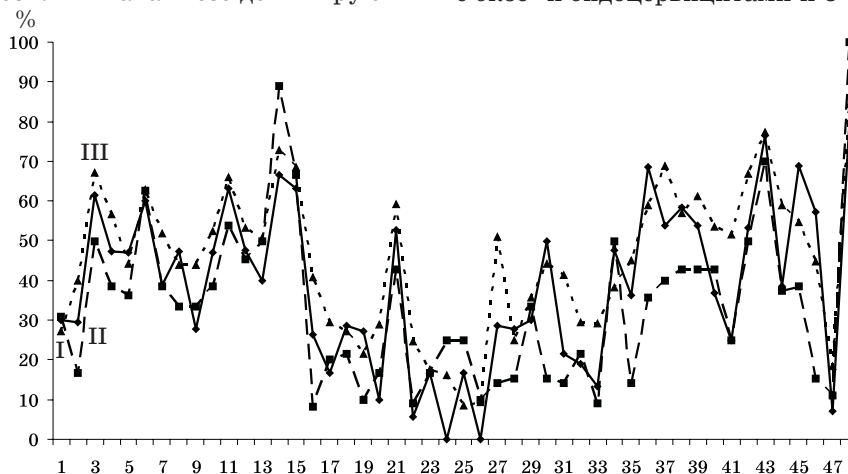


Рис. 2. Средние значения резистентности к антибиотикам бактерий, выделенных у больных, отнесенных к различным кластерам: I — к 1-му кластеру; II — ко 2-му; III — к 3-му; 1 — гентамицин, 2 — амикацин, 3 — канамицин, 4 — азитромицин, 5 — вильпрофен, 6 — эритромицин, 7 — мидекамицин, 8 — спирамицин, 9 — кларитромицин, 10 — рокситромицин, 11 — ампиокс, 12 — амоксициллин, 13 — амоксиклав, 14 — оксациллин, 15 — пенициллин, 16 — цефуроксим, 17 — цефоперазон, 18 — цефтриаксон, 19 — цефотаксим, 20 — цефокситин, 21 — цефтазидим, 22 — цефазолин, 23 — имипенем, 24 — меропенем, 25 — левофлоксацин, 26 — гатифлоксацин, 27 — ломефлоксацин, 28 — ципрофлоксацин, 29 — офлоксацин, 30 — норфлоксацин, 31 — зоксан, 32 — пефлоксацин, 33 — рифампицин, 34 — доксициклин, 35 — линкомицин, 36 — левомицетин, 37 — эктерицид, 38 — метронидазол, 39 — стрептомицин, 40 — тетрациклин, 41 — клиндамицин, 42 — хлоргексидин, 43 — хлорофиллипт, 44 — ко-тримоксазол, 45 — палин, 46 — нитроксолин, 47 — фурамаг, 48 — полимиксин

энтерококки, они были изолированы в 37,8 % случаев. Интересным является тот факт, что у пациенток без заболеваний влагалища и шейки матки резко преобладали стрепто- (43,7 %) и стафилококки (38,0 %), что может объясняться тенденцией данных бактерий вызывать локальное гнойное воспаление придатков матки без вовлечения в воспалительный процесс эпителия шейки матки и влагалища. Кроме указанных на графике родов бактерий, у 2 пациенток с ВЗОМТ без заболеваний влагалища и шейки матки был выделен *Proteus vulgaris*.

Поскольку у больных с различными заболеваниями шейки матки и влагалища имеются различия в составе микроорганизмов, выделенных из половых путей, то может иметь смысл разработка дифференцированных схем эмпирической антибиотикотерапии ВЗОМТ, учитывающих наличие того или иного заболевания. В связи с этим следующим этапом работы был анализ чувствительности к антибиотикам штаммов, выделенных у больных различных групп. Для того чтобы выявить группы больных с максимально сходной чувствительностью выделенных бактерий к антибиотикам был применен метод кластерного анализа. С использованием метода *k*-средних Мак-Кина больные были разделены на три группы (кластера), для которых в дальнейшем и разрабатывались схемы эмпирической антибиотикотерапии. 1-й кластер включал больных с эрозиями шейки матки, 2-й — больных с экзо- и эндоцервицитами и 3-й — пациен-

ток без захворювань влагалища і шийки матки, а також больних з ерозіями в анамнезі і больних з кольпітом. Середня частота виділення бактерій, стійких до антибіотиків, у пацієнток, віднесених до різних кластерів, показана на рис. 2.

Як видно з даних рис. 2, бактерії, виділені у пацієнток з 1-го кластера, були найбільш чутливі до гатифлоксацину, меропенему, цефазоліну, фурамагу і цефокситину, резистентними до них були не більше 10 % бактерій. Бактерії, виділені у пацієнток з 2-го кластера, проявили найбільшу чутливість до цефуроксиму, цефазоліну, рифампіцину, цефотаксиму і гатиф-

локсацину. Мікроорганізми ж, виділені у пацієнток, віднесених до 3-го кластера, показали найбільшу чутливість до левофлоксацину, гатифлоксацину, меропенему, иміпенему і фурамагу. Стійкими до даних антимікробних препаратів виявилися не більше 20 % штамів.

Далі для кожного з цих кластерів ще раз застосовано метод k-середніх для розподілу антибіотиків на групи відповідно до резистентності до них бактерій, що дозволило сформулювати схеми емпіричної антибіотикотерапії ВЗОМТ, у яких враховано наявність захворювань влагалища і шийки матки. Результати представлені на рис. 3, де

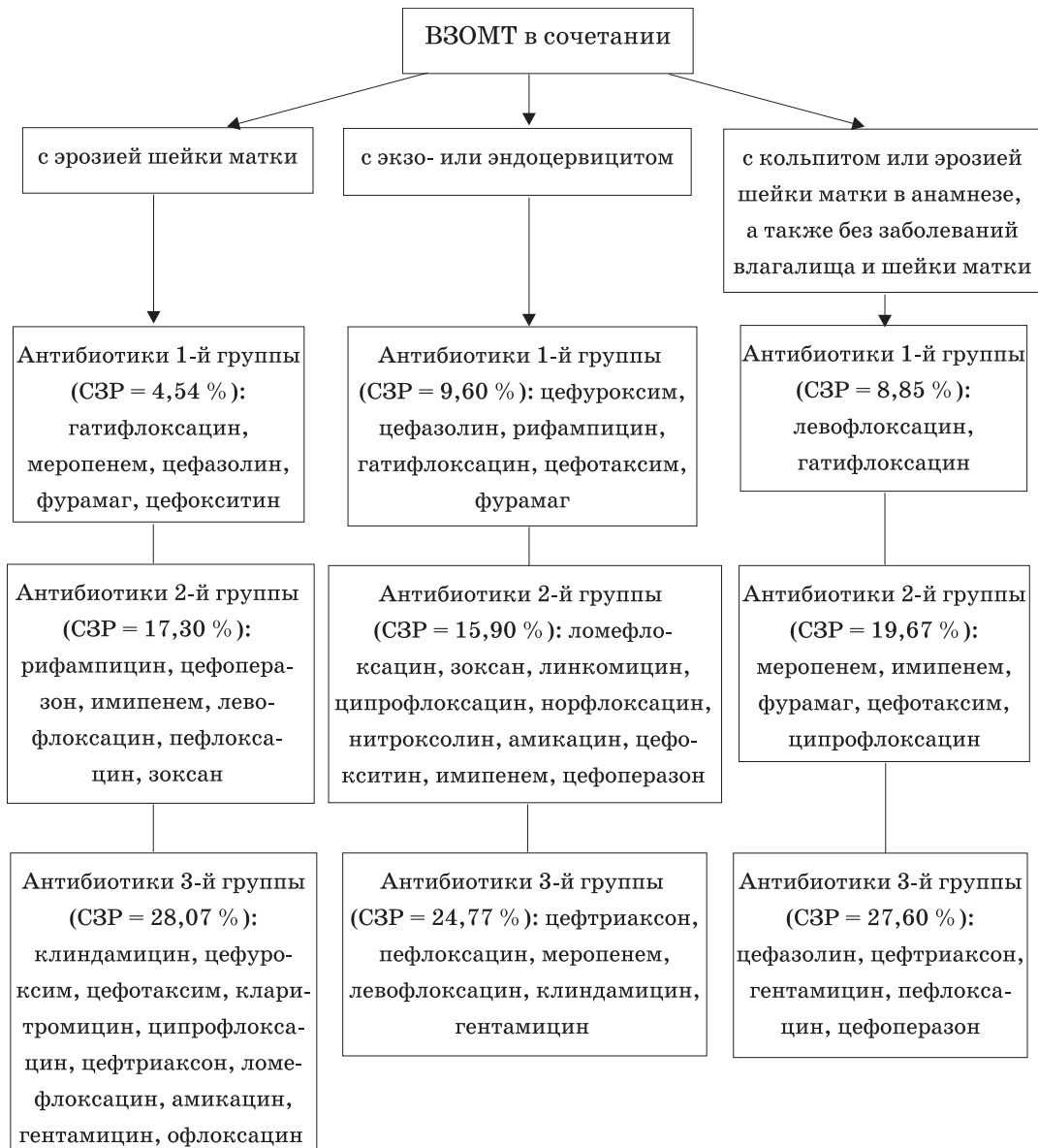


Рис. 3. Групи найбільш активних антибіотиків по відношенню до бактерій, виділених у больних з ВЗОМТ і захворюваннями шийки матки і влагалища: СЗР — середнє значення резистентності бактерій в групі антибіотиків

отобраны только те антибиотики, к которым резистентность бактерий была наименьшей. Внутри групп на схеме антибиотиков расположены в порядке возрастания резистентности.

Кроме того, можно указать и антибиотик, проявивший наиболее высокую активность по отношению к бактериям, выделенным у всех групп больных. Таким антибиотиком является гатифлоксацин — препарат IV поколения из группы фторхинолонов. Таким образом, перспективным является дальнейшее более широкое изучение эффективности применения гатифлоксацина у больных с ВЗОМТ.

Выводы

1. У больных с ВЗОМТ и различными заболеваниями шейки матки и влагалища были выделены разные виды микроорганизмов из половых путей, что может служить основанием для разработки дифференцированных

схем эмпирической антибиотикотерапии ВЗОМТ, с учетом наличия этих заболеваний.

2. Для лечения больных ВЗОМТ с эрозиями шейки матки могут быть использованы цефазолин, гатифлоксацин, фурамаг, цефокситин и меропенем, для лечения больных ВЗОМТ, сочетающихся с экзо- или эндоцервицитом, — цефуроксим, цефазолин, рифампицин, цефотаксим, гатифлоксацин, фурамаг и для терапии лиц с ВЗОМТ, сочетающихся с кольпитом, без заболеваний шейки матки и влагалища или у пациенток с эрозиями шейки матки в анамнезе — левофлоксацин и гатифлоксацин.

3. По отношению к бактериям, выделенным у всех групп больных, наиболее активным оказался гатифлоксацин, что обуславливает перспективность дальнейшего изучения эффективности применения данного антибиотика у больных с ВЗОМТ.

Список литературы

1. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Черкасов С.В., Кремлева Е.А. Факторы персистенции микрофлоры при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов. Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов 1998; 3: 31–35.
2. Кулініч Т.І. Клініко-патогенетичні аспекти комплексного лікування фонових процесів шийки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2005. 23 с.
3. Сідей Л.В. Мікробіологічні та імунологічні аспекти хронічного рецидивуючого сальпінгоофориту: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 1999. 20 с.
4. Eschenbach D.A., Buchanan T.M., Pollock H.M. et al. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 1975; 293: 166.
5. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза. Consilium medicum 2005; 7 (7): 541–544.
6. Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard — Eight Ed. NCCLS Document M2-A8. 2003; 23 (1).
8. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. СПб.: Питер, 2003. 688 с.

ЗАСТОСУВАННЯ КЛАСТЕРНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ РОЗРОБКИ СХЕМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

К.В. Конь, А.Я. Цыганенко

Проаналізовано частоту виділення різних мікроорганізмів та їхню чутливість до антибіотиків у хворих на запальні захворювання внутрішніх жіночих статевих органів. З використанням кластерного аналізу розроблено схеми антибактеріальної терапії запальних захворювань органів малого таза, які враховують наявність різних захворювань шийки матки й піхви.

Ключові слова: запальні захворювання внутрішніх жіночих статевих органів, кластерний аналіз, чутливість до антибіотиків.

THE USE OF CLUSTERING ANALYSIS TO WORK OUT SCHEMES OF ANTIBACTERIAL TREATMENT OF PELVIC INFLAMMATORY DISEASES

E.V. Kon, A.Ya. Tsyganenko

The etiological structure and antimicrobial resistance of pathogens isolated from women with pelvic inflammatory diseases have been investigated. The antibacterial schemes of treatment of pelvic inflammatory diseases by use of clustering analysis were proposed. These schemes take into account the presence of cervical and vaginal diseases.

Key words: pelvic inflammatory diseases, clustering analysis, antimicrobial resistance.

Поступила 04.07.06

ЗНЕЗАРАЖУВАННЯ МОДЕЛЬНИХ МІКРОБНИХ СУСПЕНЗІЙ ТА ІНАКТИВАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ОЗОНУ

Т.В. Хірна

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

Досліджено ефективність озонування при знезараженні модельних мікробних суспензій ентеробактерій, ентерококів, стафілококів та колифагів, а також при інактивації антибіотиків. Встановлено, що озон у концентрації 10 мг/л спричинює бактерицидну дію на некапсульні бактерії при експозиції 3–6 хв; на клебсієли — 11 хв; при концентрації окислювача 20 мг/л час експозиції, необхідний для стійкого протимікробного ефекту, скорочується у 2 рази. Протівірусна ефективність озону на модельні зразки колифагів досягається при концентрації 20 мг/л протягом 4 хв. Інактивація розчинів антибіотиків (стрептоміцина, пеніциліна, тетрацикліна) 10–50 ОА/мл досягається при концентрації озону 32 мг/л та 10-хвилинній експозиції.

Ключові слова: знезаражування води, озон, модельні мікробні зразки, колифаги, антибіотики.

Протягом багатьох десятиріч знезаражування води проводиться за допомогою вільного хлору. Вивчення ефективності використання вказаного окислювача показало, що така технологія обробки недостатньо захищає водоспоживачів від зараження патогенними бактеріями. Внаслідок цього водний фактор відіграє важливу роль в поширенні кишкових інфекцій бактеріального і особливо вірусного генезу. Щорічне значне підвищення захворюваності на гепатит А, гастроентероколіти в теплі місяці, як правило, пов'язане з неякісною питною водою [1].

Крім недостатнього протимікробного ефекту, що спостерігається при застосуванні окислювача, розчинений хлор сам по собі негативно діє на організм людини. Дана речовина накопичується у воді у вигляді шкідливих органічних сполук, які можуть спричинювати різні соматичні захворювання та призводити до суттєвого скорочення тривалості життя [2].

Одним із найбільш реальних та високо-ефективних методів очистки води є озонування. Окиснення озоном не супроводжується вторинними екологічно несприятливими ефектами, що призводять до утворення високотоксичних сполук. Крім того, технологія озонування дозволяє досягти більш повної очистки і знезаражування води [3–5]. Згідно з даними [4, 6], вказаний хімічний чинник широко застосовується у технології водопідготовки питної води. У доступній літературі відомості щодо ефективності дії озону на стічні води обмежені та неповні, що, безумовно, актуально, зважаючи на дезодоруючий ефект озону та можливість видалення токсичних органічних речовин [7]. Нами не знайдено і повідомлень, в яких розглянуто пробле-

ми інактивуючого впливу озону на антибіотики, які в значних концентраціях наявні у викидах відповідних хіміко-фармацевтичних підприємств.

Метою даного дослідження було вивчення ефективності застосування озону для знезаражування модельних зразків мікробних суспензій та інактивації розчинів антибіотиків.

Матеріал і методи. У якості тест-культур для виготовлення модельних зразків використовувались референс-штами бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49), *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), одержані з філії Національного музею мікроорганізмів ІМІ ім. І.І. Мечникова, та 17 штамів бактерій, вилучених з природних та стічних вод м. Харкова, в тому числі й штами *E. coli* (4 культури), *Klebsiella pneumoniae* (4 культури), *Enterobacter cloacae* (2 штами), *Citrobacter freundii* (2 штами), *Serratia marcescens* (1 штам), а також плазмодоагулюючий стафілокок — *S. aureus* (2 штами), ентерококи — *Enterococcus faecalis* (2 штами).

Коліформні бактерії, ентеро- та стафілококи виділяли з води методом мембранних фільтрів. Воду пропускали через мембранні фільтри за допомогою вакуумного насоса, після чого фільтри переносили на відповідні живильні середовища Ендо, ентерококагар і жовтково-сольовий агар та проводили бактеріологічні дослідження відповідно до діючих нормативних документів [8–11].

Для виготовлення модельних зразків тест-культури вирощували на поживному агарі при температурі 37,0 °С упродовж 24 год, змивали і додавали ізотонічний розчин хлориду натрію до концентрації 10⁹ мікробних клітин в 1 мл (необхідну густину встановлювали за

допомогою приладу Densi-La-Meter (Lachema, Чехія), після чого визначали в контрольних висівах життєздатність бактерій за кількістю колонієутворюючих одиниць (КУО) мікробних клітин.

Синхронізації культур перед приготуванням модельних зразків досягали одноразовим впливом низької температури (4 °C) упродовж 30 хв [12].

Модельні зразки коліфагів виготовляли шляхом послідовного двократного розведення на поживному бульйоні специфічних комерційних бактеріофагів («Биомед», Пермь, Росія) від 1:2 до 1:8. Після озонування дослідні та контрольні зразки коліфагів розводили до титрів 1:32768, наносили краплями на засіяний газон еталонного штаму кишкової палички *E. coli* ATCC 25922 (F-50), інкубували впродовж 24 год та визначали ступінь лізису тест-штаму [13, 14].

Для приготування зразків різних концентрацій антибіотиків (тетрацикліна, стрептоміцина, пеніциліна) брали стандартну навіску препарату (1 мг), розчиняли в 1 мл відповідного буфера до отримання розчину з 50, 10 та 1 мкг/мл або ОА/мл (одиниць активності у 1 мл) кожного з них. Концентрацію антибіотиків до та після озонування встановлювали відповідно до методичних вказівок експрес-методом, що ґрунтується на здатності проти-мікробних препаратів пригнічувати дегідрогеназну активність тест-культур у рідкому живильному середовищі [15].

Дослідження процесів знезаражування води проводились на лабораторній установці,

розробленій в ННЦ «Харківський фізико-технічний інститут», яка складалась з озонаторної установки на жевріючому розряді з продуктивністю 4 г озону за годину та масовою концентрацією озону понад 2 %, диспергатора для абсорбції озону з газу в рідину та системи контролю концентрації озону. На базі озонатора «OZWW-4/2» створено експериментальний стенд по обробці у непроточному режимі проб модельних водних розчинів, природних та стічних вод за допомогою озону. Концентрацію озону в рідині, яка оброблялась озоном, вимірювали по зміні оптичного поглинання на довжині хвилі 254 нм за допомогою спектрографа СТЕ-1.

Досліди проводили в 3 і 4 повторюваннях. Результати аналізували статистично.

Результати та їх обговорення. Знезаражування модельних зразків тест-культур ентеробактерій, ентеро- та стафілокока проводили озоном при концентрації його в повітряній суміші 10 і 20 мг/л та швидкості подачі 0,35 л/хв. За даними табл. 1, озон в концентрації 10 мг/л при короткочасних експозиціях впливу їх на модельні зразки зумовлює в основному бактеріостатичну дію і меншою мірою — бактерицидну.

Так, у некапсульних ентеробактерій (кишкові палички, ентеро- і цитробактери, серація) після окиснення мікробних суспензій упродовж 1–5 хв кількість клітин, здатних до утворення колоній, зменшилась в 1-шу добу в 1,2–17,4 раза, а через 6 днів спостерігалось часткове відновлення життєздатних бактерій, близьке до вихідних показників. Повна заги-

Таблиця 1. Динаміка зміни життєздатності тест-культур

Експозиція озонування, хв	Середні показники колонієутворення тест-культур					
	ентеробактерії			клебсієли		
	I*	III	VI	I*	III	VI
1	7,69±0,21	9,11±0,32	9,11±0,32	8,81±0,11	9,53±0,21	9,53±0,21
2	3,67±0,19	8,53±0,21	8,95±0,05	8,81±0,11	9,05±0,22	9,11±0,32
3	1,65±0,16	4,67±0,19	6,63±0,13	7,72±0,12	8,64±0,19	9,42±0,04
4	1,56±0,24	1,56±0,24	3,56±0,24	7,24±0,27	7,49±0,20	9,11±0,32
5	0,52±0,48	НР	НР	5,69±0,09	7,69±0,53	9,02±0,25
6	0,11±0,01	НР	НР	3,49±0,20	6,23±0,29	9,05±0,22
7	НР	НР	НР	2,46±0,15	6,17±0,23	9,05±0,22
8	НР	НР	НР	1,26±0,24	4,65±0,16	9,07±0,21
9	НР	НР	НР	НР	3,69±0,09	8,95±0,05
10	НР	НР	НР	НР	2,59±0,26	8,59±0,11
11	НР	НР	НР	НР	НР	НР
Контроль	9,05±0,22	9,11±0,32	9,24±0,27	9,53±0,21	9,10±0,21	9,52±0,21

Примітки: Тут і в табл. 2. 1.* вимір в добі.

2. НР — відсутність росту тест-культур.

бель даних тест-культур була відмічена після озонування їх у зазначеному режимі починаючи з 6-хвилинної дії окислювача.

Більш чутливими до хімічного чинника виявилися стафілококи та ентерококи. Озонування тест-культур зазначених мікробів упродовж 3 хв супроводжувалося поєднаним бактеріостатичним (затримка розмноження бактерій досягала 3–6 днів) та частковим бактерицидним (кількість життєздатних клітин зменшувалась в 2,5–3,6 раза) ефектами. Повна загибель мікробів спостерігалась після 4-хвилинної обробки модельних зразків.

Реакція-відгук у капсульних бактерій (клебсієли) на окиснення характеризувалась бактеріостатичною післядією при тривалості проходження озону (концентрація 10 мг/л) до 10 хв в 1-й день після обробки зразків. Кількість росту колоній зменшувалась відносно вихідної концентрації на 7,6 % ($t=3,1$). В наступні 6 днів кількість колонієутворюючих клітин відновлювалась до початкових показників. Лише знезаражування впродовж 11 хв дозволило досягти повного бактерицидного ефекту.

Введення режиму окиснення, що передбачає значно вищі концентрації озону (20 мг/л), дозволило досягати повного бактерицидного ефекту відносно всіх взятих в досліді тест-культур протягом менш тривалої часової експозиції (табл. 2). Стерилізуючий ефект при обробці модельних зразків некапсульних ентеробактерій спостерігався вже через 3 хв (проти 6 хв при концентрації озону 10 мг/л), ентеро- і стафілококів — через 2 хв (проти 3 хв).

під впливом озону (10 мг/л) при різній експозиції окиснення

при висівах їх упродовж 6 діб, lg КУО/мл

ентерококи			стафілококи		
I*	III	VI	I*	III	VI
5,11±0,21	3,28±0,17	4,21±0,11	3,20±0,54	3,24±0,21	4,11±0,21
2,32±0,34	4,20±0,23	5,21±0,13	3,21±0,21	3,21±0,21	2,41±0,45
1,10±0,11	НР	НР	2,05±0,11	2,11±0,18	2,03±0,51
НР	НР	НР	НР	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
9,08±0,31	9,16±0,34	9,31±0,11	9,11±0,04	9,06±0,21	9,17±0,23

Слід зазначити високу ефективність озонування при вказаних концентраціях окислювача у порівнянні з капсульними бактеріями. Знезаражування в даному режимі тест-культур *K. pneumoniae* призводило до загибелі всіх досліджуваних популяцій через 5 хв дії хімічного чинника.

Інший об'єкт дослідження — коліфаги — прирівнюються до найбільш резистентних патогенних ентеровірусів, що потрапляють зі стічними викидами в природні водойми. Висока резистентність коліфагів дозволяє використовувати їх в якості індикаторного тест-об'єкта для вивчення ефективності знезаражування різними протимікробними засобами. Фагові частинки покриті чохлом поліпептидної природи, тому чутливість їх до озонування може суттєво відрізнятися від бактеріальних об'єктів з поліуглеводними поверхневими структурами.

Озонування коліфагів було проведено при окремих концентраціях окислювача протягом 1–4 хв та в різних об'ємах модельних зразків (табл. 3).

Результати дослідження показали, що ефективність окиснення залежала від швидкості насичення модельних зразків озonom.

При постановці експериментів в умовах застосування хімічного чинника (концентрація в повітряній суміші 15–20 мг/л, швидкості проходження 0,5 л/хв) в малих об'ємах (10 мл) кількість лізуючих фагів через 30 с зменшувалась відносно контрольних зразків в 4 рази, а через 1 хв озонування активні фаги не виявлялись зовсім.

Таблиця 2. Динаміка зміни життєздатності тест-культур під впливом

Експозиція озонування, хв	Середні показники колонієутворення тест-культур					
	ентеробактерії			клебсієли		
	I*	III	VI	I*	III	VI
1	6,69±0,21	8,49±0,02	9,02±0,25	8,53±0,21	9,26±0,24	9,36±0,10
2	2,62±0,15	5,49±0,20	9,27±0,65	6,59±0,11	8,53±0,21	9,24±0,27
3	НР	НР	НР	3,49±0,20	6,46±0,15	8,97±0,03
4	НР	НР	НР	1,53±0,21	4,49±0,19	8,92±0,08
5	НР	НР	НР	НР	НР	НР
6	НР	НР	НР	НР	НР	НР
Контроль	9,05±0,22	9,11±0,32	9,24±0,27	9,53±0,21	9,1±0,21	9,52±0,21

Інші результати були одержані при обробці модельних зразків в зазначених режимах в разі збільшення об'єму фагової суспензії в 50 разів. Застосування озону в концентрації 15 мг/л впродовж 2 хв не дало позитивних результатів, і тільки більш високе (20 мг/л) і тривале (4 хв) насичування окислювачем досліджуваного об'єкта призвело до 4-разового зниження кількості лізуючих фагів.

Наведені результати свідчать про те, що виражена протифагова дія озону пов'язана із застосуванням великих концентрацій окислювача.

Якщо ефективні концентрації озону, які відпрацьовані при знезаражуванні малих об'ємів фагової суспензії, збільшити в стільки разів, в скільки перевищує об'єм модельних

зразків великої кювети у порівнянні з малою (тобто в 50 разів), то можна орієнтовно прогнозувати можливі результативні режими окиснення.

При визначенні режимів протівірусної дії озону слід приймати до уваги також те, що в досліді були взяті свідомо завищені концентрації колічастинок, які значно перевищують кількість фагів у природних водах. Тому уточнення ефективності застосування озону для знезаражування патогенних вірусів можуть бути внесені при вивченні окиснення проб води відкритих водойм.

Вплив озону на модельні зразки антибіотиків вивчено при застосуванні окислювача в концентрації 32 мг/л та тривалості обробки впродовж 5, 10 хв (табл. 4).

Таблиця 3. Лізуюча активність коліфагу після озонування в різних об'ємах модельних зразків

Об'єм модельних зразків, мл	Концентрація озону, мг/л	Час озонування, хв	Розведення бактеріофагу							
			1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096	1:8192
10	15	0,5	CL	CL	SCL	SCL	+++	++	+	-
		1	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-	-	-
	20	1	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-	-	-	-
500	15	0,5	CL	CL	CL	CL	SCL	SCL	+++	++
		1	CL	CL	CL	CL	SCL	SCL	+++	++
		2	CL	CL	CL	SCL	SCL	+++	++	+
	20	3	CL	CL	SCL	SCL	+++	+++	++	+
		4	CL	SCL	SCL	+++	+++	++	+	-
Контроль	-	-	CL	CL	CL	CL	SCL	SCL	+++	++

Примітки: 1. CL — зливний лізис.

2. SCL — напівзливний лізис.

3. Окремі негативні колонії: +++ — більше 20, ++ — від 10 до 20, + — до 10;

4. - — відсутність лізису.

озону (20 мг/л) при різній експозиції окиснення

при висівах їх упродовж 6 діб, lg КУО/мл

ентерококи			стафілококи		
I*	III	VI	I*	III	VI
4,51±0,23	1,31±0,51	НР	3,29±0,43	НР	НР
НР	НР	НР	1,61±0,21	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
НР	НР	НР	НР	НР	НР
9,08±0,31	9,16±0,34	9,31±0,11	9,11±0,04	9,06±0,21	9,17±0,23

Таблиця 4. Результати обробки озonom в концентрації 30–32 мг/л модельних розчинів антибіотиків в залежності від тривалості дії окислювача

Антибіотик	Експозиція 5 хв			Експозиція 10 хв		
	концентрація антибіотика, ОА/мл		% руйнування антибіотика	концентрація антибіотика, ОА/мл		% руйнування антибіотика
	вихідна	кінцева		вихідна	кінцева	
Стрептоміцин	1	<0,07	>93	1	<0,07	>93,0
	10	2,50	75	10	<0,07	>99,3
	50	12	76	50	<0,07	>99,9
Пеніцилін	1	<0,07	>93	1	<0,07	>93,0
	10	2,50	75	10	<0,07	>99,3
	50	12	76	50	<0,07	>99,9
Тетрациклін	1	<0,07	>93	1	<0,07	>93,0
	10	2,50	75	10	<0,07	>99,3
	50	12	76	50	<0,07	>99,9

Отримані результати свідчать про те, що при 5-хвилинному озонуванні зразків вихідна концентрація антибіотиків 1,0 ОА/мл знижується більш ніж на 93 % і знаходиться за межами чутливості застосованого методу визначення даних препаратів (<0,07 ОА/мл). Проби з початковою концентрацією протимікробних препаратів 10,0 та 50,0 ОА/мл інактивувалися на 75–76 % ($p < 0,01$). Десятихвилинна експозиція дозволяє розкласти антибіотики у модельних розчинах більш ніж на 99 % до концентрації, яка знаходиться за межами чутливості методу визначення даних препаратів.

Висновки

1. Знезаражування модельних зразків стафіло-, ентeрококів та ентeробактерій при концентрації озону в озono-кисневій суміші 10 мг/л виявляється бактерицидним ефектом після впливу окислювача впродовж 3–6 хв, при концентрації озону 20 мг/л — впродовж 2–3 хв.

Реакція-відгук капсульних бактерій при дії озону в концентрації 10 мг/л упродовж 10 хв характеризується тимчасовою затримкою росту, а повне знезаражування спостерігається в разі збільшення концентрації окислювача в 2 рази при експозиції 5 хв.

2. Противірусна ефективність озону залежить від об'єму модельних зразків коліфагів та швидкості насичення їх озonom. Фагові частинки не виявлялись через 1 хв при окисненні малих об'ємів озonom у концентрації 15–20 мг/л. При збільшенні об'єму фагової суспензії у 50 разів лише більш високе (20 мг/л) і тривале (4 хв) насичення окислювачем досліджуваного об'єкта призвело до 4-разового зниження кількості лізуючих фагів.

3. Інактивація розчинів антибіотиків (стрептоміцина, пеніциліна, тетрацикліна) 10–50 ОА/мл досягається при концентрації озону 32 мг/л та 10-хвилинній експозиції.

Список літератури

1. *Никоненко П.Н., Белойваненко В.И., Кулишов Н.И.* Вода как источник инфекционных заболеваний. Мед. вести 1997; 3: 14–15.
2. *Чичирова Н.Д., Евгеньев И.В.* Технологии очистки воды и смежные проблемы химической технологии и теплоэнергетики. Химия и компьютерное моделирование. Бултеровские сообщения 1999; 2: 1–8.
3. *Самойлович В.Г.* Передовые окислительные технологии. Современное состояние вопроса. Информ. центр озонирования 1999; 12: 35–40.
4. *Жуков Н.Н., Драгинский В.Л., Алексеева Л.П.* Озонирование воды в технологии водоподготовки. Водоснабжение и сан. техника 2000; 1: 2–4.
5. *Nakayama S., Esaki K., Namba K.* Improved Ozonation in Aqueous System. Ozone Sci. Eng. 1979; 2: 119–131.
6. *Singer P.C.* Assessing ozonation research needs in water treatment. J. Amer. Water Works Assos. 1990; 82, 10: 78–88.
7. Handbook of ozone technology and application. Vol. 2. Ozone for drinking water treatment; Ed. by R.G. Rice, Netzer. Boston etc.: Ann. Arbor. Science Publ., 1984. 378 p.
8. Методические указания по санитарно-микробиологическому анализу воды поверхностных водоемов МЗ СССР № 2285-81 от 19.01.81. М., 1981: 3–35.
9. ISO/TR 13843:2000. 07.100.20. Water Quality — Guidance on validation of microbiological methods. Ук: Якість води — Настанови щодо затвердження мікробіологічних методів.
10. ISO 9308-1:2000. 07.100.20. Water Quality — Detection and enumeration of *Esherichia coli* and coliform bacteria. Р. 1: Method by membrane filtration. Ук: Якість води — Виявлення та визначення кількості ешерихії коли та колиформних бактерій. Ч. 1: Метод мембранних фільтрів.
11. ISO 7899-2:2000. 07.100.20. Water Quality — Detection and enumeration of intestinal enterococci in surface and waste waters. Р. 2: Membrane filtration method. Ук: Якість води — Виявлення та визначення кількості ентерококків у поверхневих та стічних водах. Ч. 2: Метод фільтрації через мембрану.
12. *Баснакьян И.А.* Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами. М.: Медицина, 1992: 29–59.
13. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями, МЗ СССР № 04-723/3 от 17.12.84. М., 1984: 119–126.
14. ISO 10705-2:2000. 07.100.20. Water Quality — Detection and enumeration of bacteriophages. Р. 2: Enumeration of somatic coliphages. Ук: Якість води — Виявлення та визначення кількості бактеріофагів. Ч. 2: Підрахунок соматичних колифагів.
15. Экспресс-метод определения антибиотиков в пищевых продуктах: Метод. указания МУК 4.2.026-95 Госкомэпиднадзор России. М., 1995: 3–19.

ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЕ МОДЕЛЬНЫХ МИКРОБНЫХ СУСПЕНЗИЙ И ИНАКТИВАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ С ПОМОЩЬЮ ОЗОНА

Т.В. Хирная

Изучена эффективность озонирования при обеззараживании модельных микробных суспензий энтеробактерий, энтерококков, стафилококков и колифагов, а также при инактивации антибиотиков. Установлено, что озон при концентрации 10 мг/л оказывает бактерицидное действие на некапсульные бактерии при экспозиции 3–6 мин; на клебсиеллы — 11 мин; при концентрации окислителя 20 мг/л время экспозиции, необходимое для стойкого противомикробного эффекта, уменьшается в 2 раза. Противовирусная эффективность озона на модельные образцы колифагов достигается при концентрации окислителя 20 мг/л в течение 4 мин. Инактивация растворов антибиотиков (стрептомицина, пенициллина, тетрациклина) 10–50 ОА/мл достигает при концентрации озона 32 мг/л и 10-минутной экспозиции.

Ключевые слова: обеззараживание воды, озон, модельные микробные образцы, колифаги, антибиотики.

DISINFECTION OF MODEL MICROBE SUSPENSIONS AND INACTIVATION OF ANTIBIOTICS BY MEANS OF OZONE

Т.В. Хирная

The efficiency of ozonization at disinfection of model microbe suspensions of enterobacteria, enterococcus, staphylococcus and coliphages, as well as at antibiotics inactivation was studied. There was established that ozone at concentration of 10 mg/l was showing the bactericidal action for non-encapsulated bacteria at the exposure of 3–6 minutes; for klebsiella — 11 minutes; at concentration of oxidant 20 mg/l the time of exposure necessary to have stable antimicrobial effect was reducing 2 times less. Antiviral efficiency of ozone for model samples of coliphages reached the oxidant concentration of 20mg/l during 4 minutes. Inactivation of antibiotics solution (streptomycin, penicillin, tetracycline) 10–50 OA/ml reached the ozone concentration of 32 mg/l at ten minutes' exposure.

Key words: water disinfection, ozone, model microbe samples, coliphages, antibiotics.

Поступила 11.07.06

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТОВ РОДОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ С ПРИМЕСЬЮ ЦИАНОБАКТЕРИЙ

И.А. Тихая, Г.И. Губина-Вакулик, О.Н. Плитень**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский государственный медицинский университет

Сравнительный статистический анализ случаев беременности и родов в городских популяциях Богодухова и Чугуева Харьковской области показал большую частоту анемий и заболеваний щитовидной железы у беременных женщин в г. Чугуеве, значительно более высокие показатели самопроизвольных аборт и преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, перинатальной смертности. Предполагается, что в данных эффектах загрязнение водопроводной воды цианобактериями принимает патогенетическое участие.

Ключевые слова: цианобактерии, беременность, роды, статистический анализ.

Водные объекты Украины загрязнены преимущественно соединениями азота, нефтепродуктами, тяжелыми металлами. Ведущими поставщиками азотных соединений, загрязняющих водоемы, на сегодняшний день являются сине-зеленые водоросли, или цианобактерии, которых насчитывается более 2000 видов. При этом экологи указывают на то, что там, где размножаются эти водоросли («цветение водоема»), другие экологические факторы уходят на второй план [1]. В многочисленных исследованиях в различных регионах мира отмечены токсические эффекты экстрактов тех или иных видов цианобактерий [2, 3].

Несмотря на имеющиеся данные о влиянии на организм человека продуктов жизнедеятельности цианобактерий (в основном гепато- и нефропатическое действие токсинов [4, 5]), многочисленные аспекты этого влияния на системы гомеостаза остаются за пределами знаний. Одним из основных, чрезвычайно важных аспектов изучения вредного действия цианобактерий является акушерский, т. е. изучение отрицательного действия цианобактерий, содержащихся в питьевой воде, на беременность и развивающийся плод.

Целью данного исследования явился статистический анализ особенностей течения беременности и родов у жительниц двух районных городов Харьковской области — Богодухова и Чугуева. Оба они характеризуются близким по величине промышленным потенциалом, имеют аналогичное развитие автомобильного транспорта, однако, по данным Харьковского НИИ экологических проблем АН Украины, вода, используемая для наполнения водопроводной сети, в г. Чугуеве заби-

рается из открытого водоема и, несмотря на очистку, содержит продукты жизнедеятельности цианобактерий, а в г. Богодухове используется артезианская вода.

Материал и методы. Материалом для анализа статистических показателей течения беременности и результатов родов послужили отчеты городских отделов здравоохранения относительно материнства и перинатального детства за период 2000–2004 годов.

Полученные данные обработаны статистически.

Результаты. Количество родов, происшедших в течение года в данных городских популяциях, несколько различается: если в Богодухове эта цифра в данный период колеблется в пределах 127–171, то в Чугуеве — в пределах 295–511.

При анализе частоты наличия заболеваний у беременных женщин (табл. 1) обнаружено очень выразительное доминирование жительниц Чугуева по частоте анемии беременных и болезням щитовидной железы. В среднем за год частота анемии в Чугуеве составляет 66,0 %, в Богодухове — 25,8 %, а частота болезней щитовидной железы — соответственно 15,3 и 0,6 %. Частота диагностики болезней мочеполовой системы, венозных осложнений и поздних гестозов в разные годы оказывается выше то в Чугуеве, то в Богодухове (табл. 1).

Частота родов в срок (табл. 2) в Богодухове с 2000 по 2004 год возросла от 82,7 до 96,3 %. В Чугуеве тенденции увеличения относительного количества срочных родов нет, наблюдаются колебания от 85,8 до 91,6 %. Среднегодовое относительное количество

Таблиця 1. Частота захворювань вагітних жінок, %

Заболевание	2000 год		2001 год		2002 год		2003 год		2004 год	
	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев
Болезни мочеполовой системы	13,4	22,7	23,2	13,6	25,0	12,3	15,8	11,0	15,4	17,9
Болезни щитовидной железы	–	24,3	–	17,3	–	15,6	1,2	14,7	1,8	8,7
Анемии	12,6	87,1	21,1	71,5	25,0	62,8	37,4	65,4	33,1	43,1
Венозные осложнения	1,57	3,2	2,8	3,4	2,5	1,32	4,7	1,2	2,4	2,9
Поздние гестозы	7,1	9,2	10,6	12,2	25,0	8,4	16,4	9,2	12,3	13,4
в том числе преэклампсия и эклампсия	–	–	–	1,0	–	–	2,9	–	–	0,7

Таблиця 2. Исходы родов, %

Исход родов	2000 год		2001 год		2002 год		2003 год		2004 год	
	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев
Роды в срок	82,7	89,7	90,8	85,8	92,5	91,6	93,0	90,2	96,3	90,4
Преждевременные роды	8,7	1,8	2,8	3,0	4,4	2,6	3,5	1,6	2,4	2,2
Аборты	7,1	8,4	4,9	11,2	1,2	5,7	3,5	8,2	1,2	7,4

срочных родов в Чугуеве меньше, чем в Богодухове, хотя и незначительно: соответственно 89,5 и 91,1 %.

Преждевременные роды и самопроизвольные аборты (табл. 2) в изучаемый период (за исключением 2000 года) происходили также относительно чаще в Чугуеве: в среднем в год данный показатель составляет в Чугуеве 10,5 %, в Богодухове — 5,9 %.

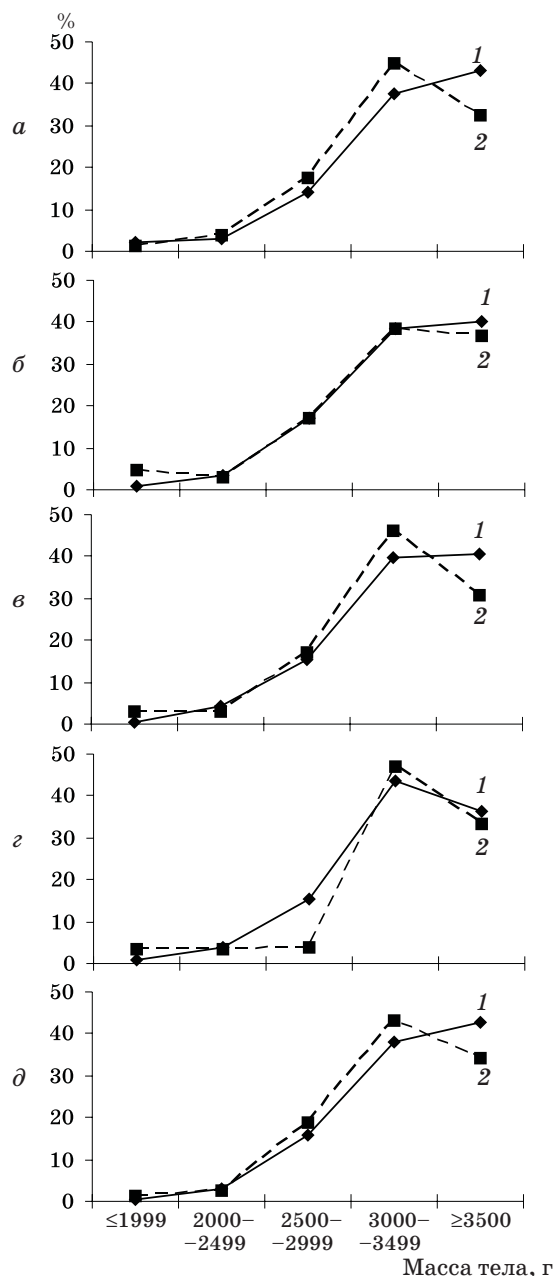
При анализе течения родов отмечено более частое развитие аномалий родовой деятельности в Чугуеве, чем в Богодухове, во все годы изучаемого периода; в среднем в год этот показатель по Чугуеву и Богодухову составляет 35,1 и 15,6 % соответственно.

О возможном отрицательном влиянии высокого содержания цианобактерий в питьевой воде на развивающийся плод свидетельствуют более высокие показатели антенатальной смертности в Чугуеве, чем в Богодухове (табл. 3). Это проявляется и в более высоком значении показателя перинатальной смертности: в среднем за год в Чугуеве перинатальная смертность составляет 19,6 ‰, в Богодухове — 7,8 ‰.

Наиболее объективным показателем, не зависящим от диагностических способностей акушеров-гинекологов, является показатель массы тела рождающихся детей (рисунок). Распределение случаев со следующими интер-

Таблиця 3. Данные о пери- и неонатальной смертности, ‰

Смертность	2000 год		2001 год		2002 год		2003 год		2004 год	
	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев	Богодухов	Чугуев
Перинатальная:										
антенатальная	–	–	–	10,0	–	20,5	12,1	19,5	6,2	18,0
интранатальная	–	3,2	7,3	3,3	–	–	–	–	6,2	6,0
постнатальная	7,0	6,5	–	–	–	2,9	–	8,3	–	–
всего	7,0	9,7	7,3	13,3	–	23,4	12,1	27,8	12,4	24,0
Неонатальная	7,0	6,5	–	–	–	3,0	–	8,5	–	–



Частота рождения детей с различной массой тела в Богодухове (1) и Чугуеве (2) в 2000 (а), 2001 (б), 2002 (в), 2003 (г) и 2004 (д) годах

Список литературы

1. Золотухин И.А., Ерошкин К.И., Шеховцов В.П. и др. Получение и использование микрородового биоциноза для осветления шахтных вод. Биотехнология 1991; 2: 53–56.
2. Кармайкл В.В., Чернаенко В.М. Токсины сине-зеленых водорослей (цианобактерий). Успехи соврем. биологии 1992; 2: 216–224.
3. Fitzgerald D.J., Burch M.D., Cunliffe D.A. Development of health alerts for cyanobacteria and related toxins in drinking water in South Australia. Environ. Toxicol. (Environ. Toxicol. and Water Qual.) 1999; 14, 1: 203–209.
4. Кармайкл В.В., Чернаенко В.М., Эванс В. Циклические пептидные гепатотоксины из пресноводных цианобактерий (сине-зеленых водорослей), собранных в цветущих водоемах Украины и европейской части России. Докл. Рос. АН 1993; 5: 659–661.
5. Fastner J., Neumann U., Wirsing B. et al. Microcystins (Hepatotoxic heptapeptides) in 84. German fresh water bodies. Environ. Toxicol. (Environ. Toxicol. and Water Qual.) 1999; 14, 1: 13–22.

валами массы тела ≤ 1999 , 2000–2499, 2500–2999, 3000–3499 и ≥ 3500 г в Богодухове почти во все годы представляет собой возрастающую кривую. А в Чугуеве оптимум приходится не на последний интервал, а на предпоследний, т. е. детей с массой тела ≥ 3500 г относительно общего количества родившихся в каждый год анализируемого периода рождалось меньше в Чугуеве, чем в Богодухове, на 3–10 %, в то время как детей с массой тела ≤ 1999 г — больше в Чугуеве, чем в Богодухове, на 1,0–3,7 %. Такая особенность распределения случаев малой и большой массы тела новорожденных также свидетельствует о наличии в г. Чугуеве дополнительного фактора (по сравнению с г. Богодуховым), отрицательно влияющего на развитие плода.

Ранее поставленный эксперимент с моделированием попадания цианобактерий с питьевой водой в организм животного, вынашивающего потомство [6, 7], показал развитие у крыс-матерей гормональной картины хронического стресса на фоне токсического повреждения паренхиматозных органов, что проявилось также уменьшением среднего количества крысят в помете.

Таким образом, описываемые в городских популяциях районного масштаба различия в течении беременности и результатах родов могут быть обусловлены именно отрицательным влиянием цианобактерий в питьевой воде г. Чугуева. В частности, в г. Чугуеве чаще, чем в г. Богодухове, диагностируются анемия беременных, заболевания щитовидной железы, чаще происходят самопроизвольные аборт и преждевременные роды, во время родов чаще развиваются аномалии родовой деятельности, выше показатель перинатальной смертности, при этом больше, чем в Богодухове, относительное количество детей с массой тела менее 1999 г и меньше — с массой тела более 3500 г.

Полученные статистические результаты указывают на необходимость широкого комплексного изучения влияния цианобактерий, содержащихся в питьевой воде, на систему «мать–плацента–плод» и разработки мер профилактики отрицательных воздействий.

6. Тихая И.А., Яковцова И.И., Горголь Н.И. Влияние цианобактерий на морфофункциональное состояние печени и почек в эксперименте. Буковин. мед. вісн. 2004; 8, 3–4: 285–287.

7. Яковцова А.Ф., Тихая И.А., Губина-Вакулик Г.И. Цианобактерии водоемов и экологический стресс. Патология 2005; 2, 1: 23–27.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ПОЛОГІВ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПИТНОЇ ВОДИ З ДОМІШКАМИ ЦІАНОБАКТЕРІЙ

І.А. Тихая, Г.І. Губіна-Вакулик, О.М. Плітень

Порівняльний статистичний аналіз випадків вагітності та пологів у міських популяціях Богодухова та Чугуєва Харківської області продемонстрував більшу частоту анемії і захворювань щитоподібної залози у вагітних жінок у м. Чугуєві, значно більш високі показники мимовільних абортів і передчасних пологів, аномалій родової діяльності, перинатальної смертності. Передбачається, що в даних ефектах забруднення водопровідної води цианобактеріями приймає патогенетичну участь.

Ключові слова: *цианобактерії, вагітність, пологи, статистичний аналіз.*

STATISTIC ANALYSIS OF THE PREGNANCY FEATURES AND DELIVERY RESULTS DURING USE OF DRINKING WATER WITH CYANOBACTERIES ADMIXTURE

I.A. Tichaya, G.I. Hubina-Vaculick, O.N. Pliten

Comparative statistic analysis of the pregnancies and deliveries in the populations of Bogoduhov and Chuguev (Kharkov region) shown bigger frequency of an anaemia, thyroids' diseases, abortions, deliveries, defects of labours' actions, perinatal death in Chuguev. It was supposed that the soil of water-pipe by cyanobacteria takes pathogenesis part in these effects.

Key words: *cyanobacteries, pregnancy, delivery, statistic analysis.*

Поступила 05.07.06

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИТОЭСТРОГЕНА ЭКСО НА РАЗВИТИЕ ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ф.И. Костев, Л.И. Красилюк, Б.А. Насибуллин

Одесский государственный медицинский университет

Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии, г. Одесса

На материале экспериментального исследования 128 крыс линии Вистар проведена сравнительная оценка морфологических изменений тканей предстательных желез при моделировании простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) и одновременном с моделированием ПИН назначении фитоэстрогена ЭКСО. Результаты исследований показали, что введение ЭКСО с первого дня моделирования ПИН не исключает развития гиперпластических процессов секреторного эпителия и дистрофически-атрофических изменений в фибромиоматозной ткани предстательных желез крыс. Однако коррекция ЭКСО предотвращает появление атипичных эпителиоцитов и развитие явлений метаплазии железистого эпителия, отсутствует полиморфизм клеток. Данные исследования показали, что существенную роль в развитии ПИН играет не только количественное значение насыщенности эстрогенами и андрогенами, но и сбалансированность их содержания в организме по отношению друг к другу.

Ключевые слова: *предстательная железа, простатическая интраэпителиальная неоплазия, эксперимент, ЭКСО.*

Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого возраста и занимает в структуре онкологических заболеваний мужского населения большинства развитых стран второе, а в ряде стран — первое место [1]. В Украине за два последних десятилетия заболеваемость мужского населения раком предстательной железы выросла более чем в 3 раза. Согласно современным данным молекулярной онкологии, злокачественное перерождение тканей — многоступенчатый процесс, при котором накопление повреждений генома клеток приводит к возникновению качественных сдвигов в структуре и функции клеток, сопровождающихся нарушением дифференцировки неконтролируемой пролиферации клеток [2]. Учитывая тот факт, что рак предстательной железы встречается в основном у населения пожилого возраста [3], любое замедление развития неоплазии, связанное с фармакологическим воздействием, может привести к значительному снижению случаев рака предстательной железы [4], более того, может отсрочить возникновение заболевания у лиц с высоким риском развития рака предстательной железы.

Поиск морфологических изменений эпителия предстательной железы, отражающих переходные этапы ее канцерогенеза, заставил

обратить внимание на ряд гистопатологических вариантов гиперплазии, таких как атипичная аденоматозная, постатрофическая, базально-клеточная и криброформная гиперплазии, гиперплазия мезонефрогенных остатков, склеротическая атрофия, простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) [5]. Однако выделение указанных гиперпластических процессов, определение их морфологических признаков и критериев не до конца раскрыли особенности их патогенеза, способность к озлокачествлению. Большинство исследователей рассматривают ПИН как предшественника рака предстательной железы [6–8]. Однако отсутствие четких экспериментальных данных о возможной связи гистопатологических вариантов гиперплазии с развитием рака предстательной железы, в свою очередь, затрудняет разрешение вопросов превенции и коррекции предраковых изменений эпителия предстательной железы.

В зарубежной литературе встречаются единичные сообщения [9, 10] об экспериментальном изучении антипролиферативного действия изофлавонов сои на линии клеток доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. В отечественной литературе данные, касающиеся воздействия изофлавонов сои на развитие ПИН, отсутствуют.

Исходя из сказанного, целью нашей работы явилось изучение морфологических изменений тканей предстательных желез крыс при моделировании ПИН и ее коррекции соевым фитоэстрогеном ЭКСО.

Материал и методы. Материалом настоящего исследования послужили результаты, полученные при гистологическом исследовании предстательных желез 128 крыс-самцов линии Вистар. В эксперимент вводили крыс массой 170–190 г в возрасте 3 мес. В соответствии с поставленной целью все животные были разделены на две группы. Первую группу составили 64 крысы-самца, которым на протяжении 8 мес подкожно однократно вводили синестрол в дозе 5 мг в неделю и тестостерона пропионат в дозе 20 мг в неделю по следующей схеме: 1, 2, 3-й месяц — синестрол, 4, 5-й месяц — тестостерона пропионат, 6-й месяц — синестрол, а в течение 7, 8-го месяцев — тестостерона пропионат. После 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 мес эксперимента животных выводили из опыта.

Вторую группу составили 64 крысы-самца, введенные в эксперимент в том же возрасте и массе, что и животные первой группы, которым по той же схеме вводили тестостерона пропионат и синестрол. Однако в отличие от животных первой группы начиная с первого дня эксперимента они ежедневно получали ЭКСО в дозе 0,2 г/кг массы тела.

Путем декапитации под эфирным наркозом крыс выводили из эксперимента, острым путем извлекали предстательную железу, которую фиксировали в 4 % растворе параформальдегида. Затем проводили через спирты возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и импрегнировали серебром по Футу.

Полученные гистологические препараты изучали с помощью светового микроскопа, оценивая состояние покровного эпителия, состояние миофиброзной части долей, характеристику железистой ткани предстательных желез крыс.

Результаты и их обсуждение. Изучив морфологические изменения тканей предстательных желез крыс при моделировании ПИН (первая группа исследуемых животных), мы выявили следующие особенности. Покровные эпителии не изменяли своего внешнего вида на протяжении 6 мес эксперимента. В заключительном периоде, в течение 7–8-го месяцев эксперимента, определялись явления гидротической дистрофии, которые выражались в вакуолизации цитоплазмы и метаплазии в переходный эпителий (полиморфность тел клеток, уменьшение ядер клеток в размерах).

Соединительная ткань миофиброзной части долей предстательных желез в процессе моделирования ПИН претерпевала следующие изменения. Развивались дистрофически-атрофические процессы, которые проявлялись истончением фиброзных волокон, уменьшением ширины их пучков. Существенно снижалась тропность волокон к красителям. Распределение фиброзных пучков рыхлое, причем разрыхленность нарастала в соответствии с длительностью наблюдений. На заключительном этапе (7–8-й месяц опыта) плотность соединительной ткани увеличивалась за счет появления многочисленных, разных размеров включений гиалина, имевших ярко эозинофильную окраску, а также инфильтрации гистиоцитами. Периодически, на 2–3-й и 5–6-й месяцы эксперимента, в толще соединительнотканной составляющей долей предстательных желез определялись диффузные, умеренно плотные инфильтраты из лимфоидных и нейтрофильных клеток. Ретикулярные волокна постепенно огрублялись, извивались, фрагментировались.

Обнаруживались изменения и в железистой ткани. Размеры желез резко увеличивались, их просветы расширялись, формировались папилломатозные выросты в полость ацинусов. На стенках желез эпителиоциты формировали разной протяженности «наплывы», представляющие собой хаотично нагроможденные клетки (рис. 1), расположенные в 2–3, а иногда и в 4–6 рядов. Отмечался также полиморфизм ядер и тел эпителиоцитов. Особенностью последних (7-го и 8-го) месяцев эксперимента помимо описанных изменений было появление разрушающихся эпителиоцитов и атипичных клеток (рис. 2). Кроме того, обнаруживались аденоподобные образования, содержащие эпителиоподобные клетки.

Морфологическими исследованиями предстательных желез крыс второй группы, кото-

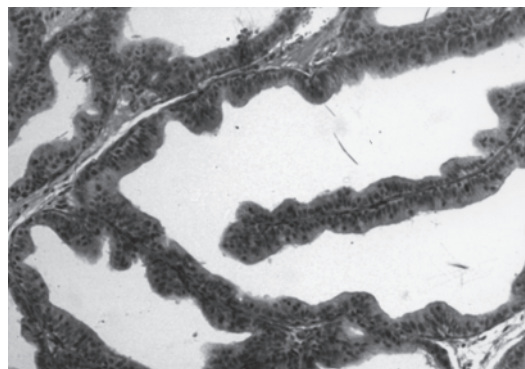


Рис. 1. Предстательная железа крысы. 3-й месяц моделирования ПИН. Резкое расширение просвета желез, истончение фиброзной капсулы, папилломатозные выросты, наплывы эпителиоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, × 200

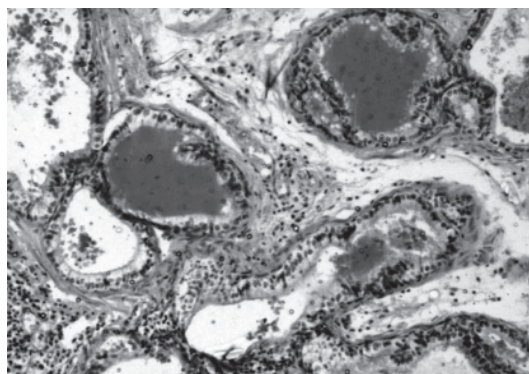


Рис. 2. Предстательная железа крысы. 7-й месяц моделирования ПИН. Инфильтрация межжелезистой ткани гистиоцитами, железы расширены, наплывы эпителиоцитов, плотный эозинофильный секрет, дистрофия эпителиоцитов, атипичные клетки. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

рые кроме введения синестрола и тестостерона пропионата получали эстрогеноподобный препарат ЭКСО, выявлены следующие изменения. На протяжении всего эксперимента выраженных изменений со стороны покровных эпителиев не установлено. Соединительная ткань постоянно характеризовалась высокой тропностью волокон к красителям. Пучки волокон достаточно широкие. Плотность распределения пучков в ходе эксперимента постепенно снижалась. Наиболее выраженное разрыхление и истончение фиброзных пучков отмечалось после 5 мес от начала исследования. Еще одной особенностью данной группы было наличие нейтрофильных и гистиоцитарных инфильтратов в период с 5-го по 8-й месяц, в более ранние периоды они практически не встречались. Кроме того, на заключительном этапе в соединительной ткани отсутствовали включения гиалина. Имела место извитость ретикулярных волокон, однако фрагментации и огрубления их не определялись.

Как и в первой группе, изменения в железистой ткани во второй группе определялись уже через 1 мес эксперимента. Основу изменений составляли папилломатозные выросты и «наслоения» эпителиоцитов (рис. 3). Однако расширения полости желез менее выраженные, чем в первой группе, папилломы и «наслоения» единичны. Эпителиоциты в целом сходны с таковыми у интактных животных. В последующих сроках наблюдений (2-й и 3-й месяцы) изменения желез соответствуют приведенному описанию. Особенностью этих сроков наблюдения было наличие в просвете некоторых из желез эозинофильного секрета, а также эозинофилия цитоплазмы эпителиоцитов. В дальнейшем, в течение 4-го и 5-го месяцев, железистая ткань имеет ту же струк-

туру, выраженно не изменяясь. Отличие от предыдущих сроков состоит в увеличении числа желез, в просвете которых определяются скопления эпителиоцитов. Имеются железы, в которых ядра эпителиоцитов располагаются в двух уровнях. Сами ядра увеличены в размерах, сочные, хорошо окрашенные.

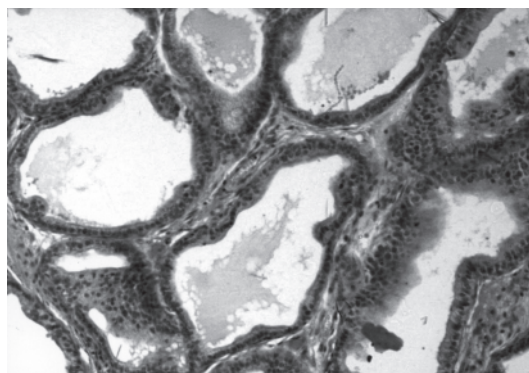


Рис. 3. Предстательная железа крысы. 1-й месяц моделирования ПИН с одновременной коррекцией ЭКСО. Расширение просвета желез, наслоение эпителиоцитов, начало формирования папиллом. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

На завершающем этапе исследования (6–8-й месяц) железы были представлены несколькими видами. Во-первых, определялись расширенные железы, в просвете которых выявлялись скопления эпителиоцитов округлой формы, с умеренно плотным ядром, цитоплазма однородная, густо эозинофильная. Эпителиальная выстилка таких желез была однорядной. Во-вторых, имели место расширенные железы с однорядной эпителиальной выстилкой, которая местами переходит в 2–3-х слойные образования или единичные папилломы (рис. 4). Обнаруживались также железы, аналогичные железам второго варианта, однако размеры их были небольшие.

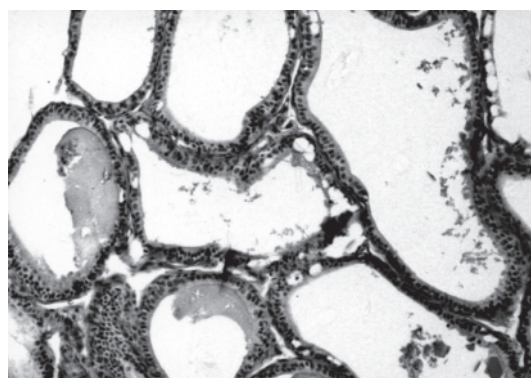


Рис. 4. Предстательная железа крысы. 7-й месяц моделирования ПИН с одновременной коррекцией ЭКСО. Расширение желез, однорядное расположение эпителиоцитов, небольшие участки наплывов. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

Следует отметить, что в заключительном периоде эксперимента в предстательных железах крыс второй группы не определялись атипичные клетки или клетки с «бахромчатым», разрушенным внутренним краем. При импрегнации по Футу в этот период определялись эпителиоциты, содержащие в цитоплазме аргентофильные включения.

Таким образом, введение синестрола и тестостерона пропионата по схеме с одновременной коррекцией ЭКСО не исключает развития гиперпластических процессов в простатическом эпителии протоков и желез. Об этом свидетельствует появление «подушек» и сосочков в исследуемых структурах. Вызванный гиперпластический процесс, несмотря на коррекцию ЭКСО, сохраняет периодичность. В период 1–2-го месяцев он активен, затем в течение 3–4-го месяцев несколько затихает и в период 6–8-го месяцев проведения эксперимента вновь активизируется.

Особо следует подчеркнуть следующее. Во-первых, эпителиоциты на всем протяжении моделирования ПИН с одновременной

коррекцией ЭКСО сохраняют внешний вид, аналогичный интактным эпителиоцитам, не проявляя клеточной атипичности. Во-вторых, возникновение интраэпителиальной неоплазии носит обратимый характер. Это характеризуется тем, что возникающие напластования и папилломы уменьшаются или исчезают, а затем возникают вновь.

Еще одним интересным наблюдением является существенное уменьшение объема межжелезистой соединительной ткани. Этот феномен отмечается в обеих исследуемых группах. Однако в группе крыс, получавших ЭКСО, определяется механизм этого проявления — макрофагальная активность нейтрофилов и ретикулярных клеток, а также изменение белоксинтезирующих процессов в клетках — возникновение аргентофильных включений.

Экспериментально установленные закономерности развития ПИН в условиях ее коррекции фитоэстрогеном ЭКСО являются основой для дальнейшего изучения возможностей рационально направленной фармакотерапии у больных с изолированной ПИН.

Список литературы

1. Пасечников С.П. Питание как фактор профилактики опухолей предстательной железы. *Здоровье мужчины* 2002; 3: 70–73.
2. Возианов А.Ф., Резников А.Г., Клименко И.А. Эндокринная терапия рака предстательной железы. К.: Наукова думка, 1999. 277 с.
3. Бухаркин Б.В., Подрегульский К.Э. Рак предстательной железы. *Здоровье мужчины* 2002; 2: 104–106.
4. McCormic D.L., Rao K.V.N. Chemoprevention of hormone dependent prostate cancer in the Wistar-Unilever rat. *Eur. Urology* 1999; 35: 464–457.
5. Мазо Е.Б., Мешков В.В. Простатическая интраэпителиальная неоплазия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 77 с.
6. Романенко А.М., Забарко Л.Б., Непомнящий В.М. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, передрак та рак передміхурової залози: сучасні гістологічні класифікації та імуногістохімічні характеристики. *Урологія* 2002; 4: 5–10.
7. Sakr W.A., Paretin A.W. Histological markers of risk and the role of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001; 57: 115–120.
8. Steinner M.S. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia is a disease. *Curr. Urol. Rep.* 2001; 2: 195–198.
9. Hedlund T.E., Johannes W.U., Miller G.J. Soy isoflavonoid equal modulates the growth and malignant prostatic epithelial cells in vitro. *Prostate* 2003; 54: 68–78.
10. Rise L., Samedi V.G., Medrano T.A. et al. Mechanisms of the growth inhibitory effects of the isoflavonoid biochanin A on LNCaP cells and xenografts. *Prostate* 2002; 52: 201–212.

МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ВПЛИВУ ФІТОЕСТРОГЕНА ЕКСО НА РОЗВИТОК ПРОСТАТИЧНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ф.І. Костев, Л.І. Красилюк, Б.А. Насібуллін

На матеріалі експериментального дослідження 128 щурів лінії Вістар проведено порівняльну оцінку морфологічних змін тканин передміхурових залоз при моделюванні простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПИН) і одночасному з моделюванням ПИН призначенні фитоэстрогена ЕКСО. Результати досліджень показали, що введення ЕКСО з першого дня моделювання ПИН не виключає розвитку гіперпластичних процесів секреторного епітелію і дистрофічно-атрофічних змін у фіброміоматозній тканині передміхурових залоз щурів. Однак корекція ЕКСО запобігає появі атипичних епітеліоцитів і розвитку явищ метаблазії залозистого епітелію, відсутній поліморфізм клітин. Дані дослідження показали, що важливу роль у розвитку ПИН відіграє не тільки кількісне значення насиченості естрогенами й андрогенами, але й збалансованість їхнього вмісту в організмі по відношенню один до одного.

Ключові слова: передміхурова залоза, простатична інтраепітеліальна неоплазія, експеримент, ЕКСО.

MORPHOLOGICAL MANIFESTATION OF PHYTOESTROGEN EKSO INFLUENCE ON DEVELOPMENT OF PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEONLASIA OF RATS IN EXPERIMENT***F.I. Kostev, L.I. Krasiluk, B.A. Nasibullin***

The comparative evaluation of morphological changes of the prostate secretory epithelium has been done on the material of the experimental study of 128 Wistar rats while modeling prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and simultaneous administration of phytoestrogen EKSO with modeled PIN. The study results showed that introduction of EKSO since the first day of PIN modeling did not exclude development of secretory epithelium and dystrophic-atrophic changes in the fiber-myomatouse tissue of the rat prostate glands. However, EKSO administration prevents development of atypical epitheliocytes and metaplastic signs of the glandular epithelium as well as there is absence of cell polymorphism. The data received showed that not only quantitative saturation with estrogens and androgens but also their content balance in the organism in relation to each other played a significant role in development of PIN.

Key words: prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, experiment, EKSO.

Поступила 27.03.06

ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ СТАРШОЇ ВІКОВОЇ ГРУПИ НА ОДНОРАЗОВЕ ВВЕДЕННЯ ДИХЛОРИДУ РТУТІ

В.С. Шпак, Л.В. Романів

Одеський державний медичний університет

Вивчено реакцію нирок щурів старшої вікової групи на одноразове введення дихлориду ртуті. Встановлено, що зміни ренальних функцій у інтактних щурів старшої вікової групи носять помірний характер і полягають в зменшенні швидкості клубочкової фільтрації, зростанні видалення нирками білка і зменшенні екскреції осмотично активних речовин. При цьому зменшення кліренсу креатиніну і зростання протеїнуриї внаслідок одноразового введення сулеми досягають близьких величин у щурів різних вікових груп.

Ключові слова: функція нирок, вікові особливості, щури, сулемова нефропатія.

За даними літератури, стан нирок у людей похилого віку, що не мають хронічних захворювань, характеризується послабленням швидкості клубочкової фільтрації та екскреторної функції нирок [1]. Можливо, що закономірності зумовлених старінням зрушень діяльності нирок, до яких слід також віднести стан канальцевого транспорту речовин, енергетичного обміну в епітелії нефрону, внутрішньоорганної та нейроендокринної ланок регуляції водно-сольового обміну [2] мають багато спільного у більшості видів ссавців. Відомо, що зростання із віком кількості пацієнтів з нефрологічною патологією багато в чому зумовлено ускладненнями хронічних захворювань, таких як цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи тощо [3]. В літературі є окремі повідомлення про особливості нефротоксичних ефектів ксенобіотиків у осіб похилого віку на тлі зниження активності репаративних процесів в нирковій паренхімі [4]. Проте геронтологічні аспекти патофізіологічних механізмів перебігу ниркової недостатності токсичного генезу потребують більш глибокого дослідження.

Метою даної роботи було вивчення реакції нирок щурів старшої вікової групи на одноразове введення дихлориду ртуті.

Матеріал і методи. Експеримент проведено на 59 білих безпородних щурах чоловічої статі, яких за віком розподілили на дві групи: 1-ша — 30 молодих щурів (вік 3,0–3,5 міс); 2-га — 29 щурів старшої вікової групи (вік 18–21 міс). Розчин дихлориду ртуті (сулеми) 15 тваринам 1-ї групи і 13 тваринам — 2-ї вводили підшкірно у дозі 0,4 мг на 100 г маси тіла. Протягом 7 діб після введення солі ртуті тварин утримували на стандартному раціоні. Функціональний стан нирок контрольних тварин і щурів, що зазнали впливу сулеми, вивчали в умовах 5 % водного навантаження відповідно до описаної методики [5]. Сечу збирали в обмінних клітинах протягом 2 год. Із ек-

сперименту тварин виводили декапітацією під легкою ефірною анестезією. Кров стабілізували гепарином і відділяли плазму крові після центрифугування при 50 с⁻¹ протягом 15 хв. Для біохімічного аналізу отриманих зразків сечі і плазми крові застосовували криоскопічний метод визначення осмоляльності плазми крові і сечі на осмометрі 3D3 (США); фотометричний метод (спектрофотометр СФ-46, Росія) визначення концентрації креатиніну плазми і сечі в реакції із пікриновою кислотою; концентрації білка в сечі — в реакції із сульфосаліциловою кислотою.

Показники діяльності нирок розраховували відповідно до методик [5].

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Результати досліджень діяльності нирок контрольних і експериментальних вікових груп щурів наведені в таблиці. Встановлено, що у інтактних старих щурів реєструється тенденція до зниження об'єму діурезу і помірне зростання концентрації креатиніну в сечі. Разом з тим не знайдено істотних відмінностей показників концентрації білка в сечі і його екскреції між контрольними тваринами різних вікових груп. Проте рівень осмоляльності сечі у контрольних тварин старшої вікової групи є дещо меншим, ніж у молодих. Крім того, виявлено, що виведення нирками осмотично активних речовин (ОАР) суттєво зменшується із віком. Розрахунки показників функціонального стану нирок контрольних щурів, проведені із використанням кліренс-методів, дають підстави стверджувати, що у контрольних щурів старшої вікової групи відбувається зниження швидкості клубочкової фільтрації. Втім значення стандартизованої на 1 мл фільтрату екскреції білка і ОАР свідчать про те, що із віком відбувається зниження екскреції ОАР нирками на тлі помірного посилення протеїнуриї.

Особливості діяльності нирок щурів старшої вікової групи при одноразовому введенні дихлориду ртуті за даними водного навантаження ($M \pm m$)

Показник	Молоді щури		Щури старшої вікової групи	
	контроль (n=15)	через 7 діб після введення сулеми (n=15)	контроль (n=16)	через 7 діб після введення сулеми (n=13)
Діурез, мл/100 г за год	1,70±0,01	1,60±0,20	1,40±0,10	1,10±0,10 [#]
Креатинін сечі, мкмоль/л	1542±41	1708±63	1711±38*	2254±73 [#]
Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за год	2,30±0,20	2,60±0,30	2,10±0,20	2,50±0,10
Білок сечі, мг/л	29±2	87±9	35±4	122±18 [#]
Екскреція білка, мг/100 г за год	0,041±0,002	0,139±0,008	0,046±0,002	0,141±0,010
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H ₂ O	124±9	278±19	91±7*	205±14 [#]
Екскреція ОАР, мосмоль/100 г за год	0,21±0,02	0,45±0,04	0,12±0,02*	0,23±0,02 [#]
Кліренс креатиніну, мкл/хв	634±37	247±28	561±42*	293±29
Стандартизована екскреція білка, мг/мл	$(0,97 \pm 0,06) \times 10^{-3}$	$(9,69 \pm 0,41) \times 10^{-3}$	$(1,45 \pm 0,17) \times 10^{-3}*$	$(8,92 \pm 0,35) \times 10^{-3}$
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл	$(0,54 \pm 0,03) \times 10^{-2}$	$(3,28 \pm 0,19) \times 10^{-2}$	$(0,38 \pm 0,03) \times 10^{-2}*$	$(1,54 \pm 0,12) \times 10^{-2}\#$

Примітки. 1. $p < 0,01$ при порівнянні показників: * контрольних тварин різних вікових груп; [#] тварин різного віку, що зазнали впливу сулеми.

2. n — кількість спостережень.

Параметри, що характеризують стан нирок щурів в умовах одноразового введення сулеми, залежать від віку тварин. На нашу думку, важливим є те, що динаміка міжгрупових розбіжностей показників, що вивчались, багато в чому зберігає ознаки вікових особливостей, які спостерігались у контрольних щурів. Зокрема, об'єм діурезу у тварин старшої вікової групи істотно зменшується на тлі більш високих значень концентрації креатиніну в сечі. Додамо, що рівні осмоляльності сечі, а також показник екскреції ОАР в старшій віковій групі є меншими, ніж у молодих щурів. Водночас вміст білка в сечі старих щурів перевищує аналогічний показник у молодих тварин, але показники темпів видалення нирками білка не мають суттєвих міжгрупових відмінностей. Крім того, введення тваринам сулеми призводить до зменшення величини кліренсу креатиніну, проте величини даного показника є досить близькими у тварин різних вікових груп.

Таким чином, результати дослідження дають підстави стверджувати, що природний процес старіння організму призводить до закономірних зрушень показників діяльності

нирок. Показано, що зміни функціонального стану органа відбуваються як на судинно-клубочковому, так і на канальцевому рівні і полягають в помірному зниженні швидкості клубочкової фільтрації і ретенції ОАР. Крім того, розрахунки з використанням кліренс-методів доводять, що у контрольних щурів старшої вікової групи має місце посилення протеїнурії. Отже, отримані результати не суперечать даним літератури щодо характеру вікових змін в паренхімі нирки, які полягають в структурно-функціональних зрушеннях діючих нефронів. Зокрема, у щурів процес старіння супроводжується змінами ренальних функцій внаслідок зменшення об'єму клубочків, зниження бар'єрних властивостей базальної мембрани, зменшення показників ниркового кровотоку і послаблення реабсорбції речовин в проксимальних сегментах канальця [6]. Вважається, що вікові зміни діяльності нирок є переважно наслідком природного процесу старіння і не зумовлені дією зовнішніх чинників на функціональний стан органа [7]. Проте у нирках людей похилого віку відмічено наявність ниркового функціонального резерву, що може свідчити про здатність органа

до виконання гомеостатичних функцій. Крім того, за характером морфологічних ознак перебудови органа у людей старшого віку не можна цілком пояснити суттєве зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Такі міркування, на нашу думку, дозволяють розглядати зрушення параметрів діяльності нирок як адаптивну реакцію до змін, що відбуваються в структурі клітин нефрону і активності гуморальних ланок управління водно-сольовим балансом. До того ж дослідження особливостей функціонального стану нирок у осіб похилого віку має важливе практичне значення.

Дійсно, результати дослідження вказують на те, що величина кліренсу креатиніну у щурів старшої вікової групи не виходить за припустимі межі норми [8]. Також зростання стандартизованих показників екскреції білка у щурів старшої вікової групи навряд чи можна розглядати як ознаку патологічних змін нефрону з урахуванням межі коливань в інтактній нирці значень канальцевого завантаження білків плазми крові та їх видалення з кінцевою сечею [9]. Додамо, що близько 90 % білків плазми крові, що входять до складу ультрафільтрату, який в нормі утворюється в нирках щурів, незалежно від їх молекулярної маси реабсорбуються в проксимальному сегменті нефрону [10]. При цьому процеси вікових змін носять найбільш виражений характер саме в нефроцитах проксимального відділу канальця. З іншого боку, зменшення темпів видалення нирками ОАР і рідини на тлі зростання концентрації креатиніну в сечі може свідчити про досить високу ефективність механізмів канальцевої реабсорбції води і ОАР у тварин старшої вікової групи. Логічно припустити, що така перебудова роботи органа зумовлена активацією дистального транспорту речовин, що носить компенсаторний характер у відповідь на послаблення проксимальної реабсорбції. Складові ланки вікових особливостей цієї реакції вивчені недостатньо, проте відомо, що посилення із віком синтезу і секреції аргінін-вазопресину може відіграти вагомий роль в інтенсифікації реабсорбції ОАР нирками у людей похилого віку [11].

Проаналізувавши реакцію нирок щурів старшої вікової групи на одноразове введення дихлориду ртуті, ми дійшли таких висновків. По-перше, важливі клінічні маркери токсичного ураження нирок — стан кліренсу креатиніну і екскреції білка — вказують на те, що маніфестація індукованих сулемою ренальних дисфункцій суттєво не залежить від віку тварин. Додамо, що зменшення об'єму діурезу у тварин старшої вікової групи, що зазнали впливу сулеми, на даному етапі суттєво не впливає на стан екскреторної функції нирок, тому що темпи видалення ендogenous

креатиніну не мають значної міжгрупової різниці у старих і молодих тварин, яким вводили сулему. По-друге, особливості діяльності нирок щурів старшої вікової групи, які зазнали впливу дихлориду ртуті, полягають в зменшенні об'єму діурезу при відносно низьких значеннях осмоляльності сечі і екскреції ОАР, а також в дещо підвищеному рівні концентрації креатиніну в сечі у порівнянні із молодими тваринами. Отже, у щурів старшої вікової групи з експериментальною патологією нирок в цілому зберігаються вікові особливості осморегулюючої функції, що навряд чи зумовлено наявністю більш потужних резервних можливостей органа. На нашу думку, імовірною причиною цього є певний зв'язок між кінетикою іонів важких металів, в тому числі й ртуті, в тканинах нирки і їх нефротоксичним ефектом [12]. Експериментально доведено, що на рівні канальця нефрону солі ртуті викликають досить селективне ураження проксимального сегмента, в той час як незворотні зрушення стану осморегулюючої функції нирок в умовах сулемової нефропатії можуть виникати у віддалені терміни перебігу ниркової недостатності внаслідок функціонального переважання транспортних систем дистальних відділів нефрону [13]. Тому ми вважаємо, що відносно високі темпи реабсорбції води і ОАР у тварин старшої вікової групи з експериментальною нирковою недостатністю є доволі негативною прогностичною ознакою перебігу захворювання. Така думка ґрунтується на даних літератури, що вказують на вторинний характер патологічних змін судинно-клубочкового апарата і дистальних сегментів нефрону на тлі первинного токсичного ураження проксимального канальця [13]. Через це надмірна функціональна активність дистальних нефроцитів і пригнічення процесу фільтрації, зумовлені пошкодженням епітелію проксимального нефрону, формують сприятливе підґрунтя для більш швидкого скорочення популяції діючих нефронів у щурів старшої вікової групи.

Висновки

1. Зміни ренальних функцій носять помірний характер і полягають в зменшенні швидкості клубочкової фільтрації, зростанні видалення нирками білка і зменшенні екскреції осмотично активних речовин.

2. Зменшення кліренсу креатиніну і зростання протеїнуриї внаслідок одноразового введення сулеми досягають близьких величин у щурів різних вікових груп.

3. У щурів старшої вікової групи реєструється істотне скорочення об'єму діурезу і видалення нирками осмотично активних речовин.

Список літератури

1. *Fehrman-Ekholm I., Skeppholm L.* Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2004; 38, 1: 73–77.
2. *Tian Y., Serino R., Verbalis J.G.* Downregulation of renal vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 expression parallels age-associated defects in urine concentration. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004; 287, 4: F797–805.
3. *Zauderer B.* Age-related changes in renal function. *Crit. Care. Nurs. Q.* 1996; 19, 2: 34–40.
4. *Takaki A., Jimi S., Segawa M., Iwasaki H.* Cadmium-induced nephropathy in rats is mediated by expression of senescence-associated beta-galactosidase and accumulation of mitochondrial DNA deletion. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2004; 1011: 332–338.
5. *Берхин Е.Б., Иванов Ю.И.* Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул: Алтай. книж. изд-во, 1972. 199 с.
6. *McLaughlin M., Damasco M.C., Igarreta P., Amorena C.* In vitro and in vivo evaluation of proximal tubular acidification in aging rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 280, 6: R1627–R1631.
7. *Melk A., Schmidt B.M., Takeuchi O., Sawitzki B., Rayner D.C., Halloran P.F.* Expression of p16INK4a and other cell cycle regulator and senescence associated genes in aging human kidney. *Kidney Int.* 2004; 65, 2: 510–520.
8. *Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Долوماتова Е.А., Топор Е.А., Бадьин И.Ю.* Ренальные механизмы поддержания осмотического гомеостаза при солевой нагрузке. *Авиакосм. и эколог. медицина* 2004; 38, 5: 58–59.
9. *Hryciw D.H., Ekberg J., Lee A. et al.* Nedd4-2 Functionally Interacts with CIC-5 involvement in constitutive albumin endocytosis in proximal tubule cells. *J. Biol. Chem.* 2004; 279, 53: 54996–55007.
10. *Tojo A., Endou H.* Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1992; 263, 4: F601–F606.
11. *Terano T., Seya A., Tamura Y., Yoshida S., Hirayama T.* Characteristics of the pituitary gland in elderly subjects from magnetic resonance images: relationship to pituitary hormone secretion. *Clin. Endocrinol. Oxf.* 1996; 45, 3: 273–279.
12. *Гоженко А.И., Войтенко А.М., Кухарчук А.Л. и др.* Методы изучения почек при токсиколого-гигиенических исследованиях: Метод. указания. Одесса: ВНИИ гигиены водного транспорта МЗ СССР, 1991. 23 с.
13. *Пишак В.П., Гоженко А.И., Роговий Ю.С.* Тубуло-интерстициальный синдром. Чернівці: Медакадемія, 2002. 221 с.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПОЧЕК КРЫС СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ НА ОДНОРАЗОВОЕ ВВЕДЕНИЕ ДИХЛОРИДА РТУТИ***V.S. Shpak, L.V. Romaniv***

Исучена реакция почек крыс старшей возрастной группы на одноразовое введение дихлорида ртути. Установлено, что изменения ренальных функций у интактных крыс старшей возрастной группы носят умеренный характер и состоят в уменьшении скорости клубочковой фильтрации, возрастании выделения почками белка и уменьшении экскреции осмотически активных веществ. При этом уменьшение клиренса креатинина и возрастание протеинурии вследствие одноразового введения сулемы достигают близких величин у крыс разных возрастных групп.

Ключевые слова: функция почек, возрастные особенности, крысы, сулемовая нефропатия.

FEATURES OF KIDNEYS' REACTION IN RATS OF SENIOR AGE-GRADE ON DISPOSABLE INTRODUCTION DICHLORIDE MERCURY***V.S. Shpak, L.V. Romaniv***

The kidneys' reaction in rats of senior age-grade on disposable conducting dichloride mercury has been studied. It was determined, that changes of renal functions at intact rats upper have by an age-grade moderate character and will consist in decrease glomerular filtration rates, ascending of abjection by nephroses of protein and decrease of an egestion of osmotically awake materials. Besides, decrease of a clearance of a creatinine and ascending of a proteinuria owing to disposable conducting a corrosive sublimate reach close sizes at rats of different age-grades.

Key words: function of kidneys, age features, rats, sublimate nephropathy.

Поступила 20.06.06

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

А.Н. Довженко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В эксперименте на белых крысах изучены биоэнергетические и метаболические нарушения в тканях тонкой кишки и сыворотке крови при функциональной кишечной непроходимости. Установлены снижение содержания макроэргических соединений в стенке кишки на фоне повышения содержания неорганического фосфора и их противоположная динамика в сыворотке крови, накопление продуктов гликолиза, снижение уровня общих липидов, активация процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности в стенке кишки и сыворотке крови животных. Зарегистрированные изменения свидетельствуют о важной роли биоэнергетических и метаболических нарушений в патогенезе функциональной кишечной непроходимости.

Ключевые слова: функциональная кишечная непроходимость, патогенез, биоэнергетические и метаболические нарушения.

Моторно-эвакуаторные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возникают при любом виде острой абдоминальной хирургической патологии как до оперативного лечения, так и в послеоперационном периоде [1]. Механизмы их развития многообразны и до конца не изучены, а высокая частота возникновения, особенно в послеоперационном периоде, и неудовлетворительные результаты лечения [2] свидетельствуют об особой актуальности проблемы. Согласно современным представлениям, ведущую роль в патогенезе парезов и параличей ЖКТ отводят нервно-рефлекторным и гуморальным нарушениям [3]. Отдельные исследователи считают, что в развитии функциональных расстройств важное значение имеют метаболические нарушения в стенке кишечника, обусловленные гипоксией [4]. Единичные работы посвящены биоэнергетическим нарушениям [5]. Комплексные исследования, отражающие закономерности течения как метаболических, так и биоэнергетических нарушений в стенке кишки и сыворотке крови, отсутствуют.

Целью исследования явилось изучение биоэнергетических и метаболических нарушений в кишечной стенке и сыворотке крови белых крыс для выяснения их роли в патогенезе функциональной кишечной непроходимости (ФКН).

Материал и методы. Экспериментальные исследования были проведены на 65 крысах линии Вистар обоего пола массой 200–250 г. Содержание, уход и методы работы с животными соответствовали общепринятым нормам [6]. Крыс оперировали в асептических условиях под внутримышечным наркозом (калпсол 125 мг/кг массы тела). Основную груп-

пу составили 56 животных, которым моделировали ФКН по методике В.И. Русакова [7], контрольную — 9 интактных крыс. Животных с ФКН выводили из эксперимента на 1, 3, 5, 7, 10, 13 и 15-е сутки. На каждый срок опыта использовано по 8 крыс.

Материалом для исследования явились кровь животных и ткань тонкой кишки после моделирования ФКН. Сразу после выведения животных из опыта путем декапитации производили забор проб крови с последующим получением из нее сыворотки для биохимических исследований. Иссеченные участки тонкой кишки помещали в жидкий азот и размораживали непосредственно перед исследованиями. В гомогенатах из тканей кишки и в сыворотке крови определяли содержание аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ) [8], неорганического фосфора ($P_{\text{н.о.}}$) по Фиске-Суббароу [9] и антиоксидантную активность (АОА) [10]. В тканях изучали содержание пирувата по Th. Friedemann [11], лактата — по S. Barker [12], лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [13], общих липидов, диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [14]. В сыворотке крови определяли содержание пирувата по Умбрайту, лактата, ЛДГ — по S. Natanson, общих липидов по цветной реакции с сульфосфова-нилиновым реактивом, ДК и МДА [15].

Все полученные в эксперименте показатели обработаны статистически с использованием непараметрического метода сравнения независимых выборок по критерию Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено (табл. 1), что во все сроки эксперимента наблюдалось прогрессирующее падение содержания АТФ и КФ в тканях тонкой кишки (на

Таблиця 1. Динаміка содержания макроергических соединений в стенке тонкой кишки и сыворотке крови белых крыс при ФКН

Срок исследования, сутки	Стенка тонкой кишки		Сыворотка крови	
	АТФ + КФ		АТФ	
	(M±σ), ммоль/кг	%	(M±σ), ммоль/кг	%
Контроль	3,56±0,46	100,00±12,92	98,22±6,34	100,00±6,45
1-е	3,32±0,44	93,26±12,36	78,38±21,55*	79,80±7,45
3-и	3,02±0,25*	84,83±7,02	92,25±8,96	93,92±8,45
5-е	2,84±0,49*	79,78±13,76	113,50±22,78	115,56±9,45
7-е	2,75±0,18*	77,25±5,06	107,75±16,23	109,70±10,45
10-е	1,37±0,10*	38,48±2,81	149,50±13,17*	152,21±11,45
13-е	1,19±0,24*	33,43±6,74	160,50±7,39*	166,22±7,65
15-е	0,67±0,25*	18,82±7,02	155,13±12,17*	160,66±12,60
	P _{н.о.}			
	(M±σ), ммоль/кг	%	(M±σ), ммоль/л	%
Контроль	3,00±0,47	100,00±15,67	2,11±0,33	100,00±15,64
1-е	3,69±0,59*	123,00±19,67	2,06±0,26	98,10±12,38
3-и	4,04±1,00*	134,67±33,33	2,02±0,13	96,19±6,19
5-е	3,85±0,93*	128,33±31,00	1,99±0,15	94,76±7,14
7-е	4,12±0,21*	137,33±7,00	2,08±0,51	99,05±24,29
10-е	4,33±0,22*	144,33±7,33	1,53±0,27*	72,86±12,86
13-е	4,54±0,44*	151,33±14,67	1,57±0,49*	74,76±23,33
15-е	5,80±0,48*	193,33±16,00	1,44±0,19*	68,57±9,05

* p<0,05 — статистически достоверные различия с контрольной группой. Здесь и в табл. 2, 3.

6,7 % в 1-е сутки и на 81,2 % — на 15-е) на фоне значительного повышения уровня P_{н.о.} (на 23,0 % в 1-е сутки и на 93,3 % — на 15-е). Дефицит макроергических соединений в стенке кишки обусловлен угнетением окислительно-фосфорилирования и компенсаторной активацией анаэробного окисления в результате тканевой гипоксии, развивающейся вследствие повышения внутрипросветного давления в кишке и нарушения внутрисстеночной гемодинамики. Увеличение содержания P_{н.о.} в тканях связано с усиленным распадом АТФ до АДФ и P_{н.о.}. Истощение биоэнергетических ресурсов в кишечной стенке может являться важным фактором в развитии парезов и параличей ЖКТ.

В сыворотке крови активность АТФ в 1-е и 3-и сутки снижалась относительно контроля на 20,2 и 6,1 % соответственно. Рост активности макроергов наблюдался начиная с 5-х суток (на 15,6 %) и до конца эксперимента, но достоверные различия зарегистрированы лишь с 10-х по 15-е сутки. Уровень P_{н.о.} в сыворотке крови до 7-х суток практически не отличался от контрольных значений. Однако с 10-х по 15-е сутки зарегистрировано его дос-

товерное снижение. Повышение концентрации АТФ может быть обусловлено поступлением его в кровяное русло из поврежденных клеток кишечника или нарушением механизмов утилизации из сыворотки крови поврежденными клетками. По данным [3], повышенный уровень АТФ в сыворотке крови угнетает моторику всех отделов ЖКТ, приводя к усугублению ФКН. Гипофосфатемия, связанная со снижением кишечной абсорбции и увеличением потерь P_{н.о.} из кишечника, также вызывает угнетение моторики ЖКТ.

Метаболические нарушения в тканях кишки и сыворотке крови при ФКН характеризуют показатели системы «лактат-пируват-ЛДГ» (табл. 2). Содержание пирувата в стенке кишки постепенно снижалось до 5-х суток эксперимента (на 43,5 %). К 7-м суткам уровень пирувата увеличивался, на 10-е и 13-е сутки вновь был достоверно ниже контрольных значений и превышал их на 10 % к 15-м суткам. Аналогичная динамика концентрации пирувата наблюдалась и в сыворотке крови.

Уровень лактата в стенке кишки и сыворотке крови был повышен во все сроки эксперимента, достоверно отличаясь от контрольных

Таблиця 2. Показатели активности системы «лактат–пируват–ЛДГ» в стенке тонкой кишки и сыворотке крови белых крыс при ФКН

Срок исследования, сутки	Стенка тонкой кишки		Сыворотка крови	
	Пируват			
	(M±σ), ммоль/л	%	(M±σ), ммоль/л	%
Контроль	2,98±0,43	100,00±14,52	0,22±0,04	100,00±17,49
1-е	2,65±0,25	88,99±9,46	0,19±0,02	83,41±7,62
3-и	2,14±0,23*	71,78±10,88	0,16±0,03*	72,20±15,25
5-е	1,71±0,25*	57,51±14,45	0,10±0,01*	46,19±5,83
7-е	2,60±0,26	87,31±10,07	0,20±0,06	87,44±25,56
10-е	1,86±0,33*	62,55±17,68	0,17±0,02*	77,58±9,42
13-е	2,11±0,24*	70,94±11,16	0,22±0,05	100,00±22,87
15-е	3,27±0,40	109,98±12,30	0,29±0,05*	129,60±21,52
	Лактат			
	(M±σ), ммоль/л	%	(M±σ), ммоль/л	%
Контроль	103,11±7,20	100,00±6,98	4,75±1,15	100,00±24,21
1-е	109,00±4,96	105,71±4,81	4,91±0,26	103,37±5,49
3-и	113,25±8,19*	109,83±7,94	5,05±0,51	106,54±6,58
5-е	196,63±8,23*	190,70±7,98	5,10±0,75	107,37±9,68
7-е	192,75±6,02*	186,94±5,83	5,73±0,35	120,42±7,37
10-е	200,00±8,02*	193,97±7,78	8,47±0,61*	178,31±12,84
13-е	194,00±6,80*	188,15±6,59	7,88±0,71*	165,90±14,98
15-е	206,63±8,43*	200,40±8,20	8,50±0,54*	178,95±11,39
	ЛДГ			
	(M±σ), баллы	%	(M±σ), ммоль/ч.л	%
Контроль	4,17±0,36	100,00±8,63	7,55±0,58	100,00±7,68
1-е	4,19±0,40	100,48±9,59	7,04±1,06	93,25±14,04
3-и	4,27±0,58	102,40±13,91	7,20±0,86	95,36±11,39
5-е	4,24±0,49	101,68±11,75	7,25±1,83	96,03±24,24
7-е	4,32±0,48	103,60±11,51	6,34±2,12	83,97±28,08
10-е	3,91±0,44	93,76±10,55	6,47±0,88*	85,70±11,66
13-е	3,86±0,43	92,57±10,31	6,58±1,15	87,15±15,23
15-е	2,28±0,35*	54,68±8,39	6,18±0,99*	81,85±13,11

значений в ткани кишки с 3-х по 15-е сутки, а в сыворотке крови — лишь с 10-х по 15-е сутки. Активность ЛДГ в стенке кишки до 7-х суток практически не отличалась от значений контрольной группы. Начиная с 10-х суток происходило снижение активности этого фермента на 6,2 %, а к концу опыта — на 45,3 %. В сыворотке крови активность ЛДГ при ФКН была снижена: до 5-х суток незначительно, а с 10-х по 15-е сутки — на 14 и 19 % соответственно. Эти изменения также развиваются при ФКН вследствие гипоксии в тканях кишки и компенсаторной активации анаэробного гли-

колиза. Реакция гликолиза идет преимущественно в направлении образования лактата из пирувата, чем и объясняется высокий уровень молочной кислоты в стенке кишки. Избыток лактата диффундирует из клеток в кровотоки и обуславливает развитие гиперлактатемии. Установленные метаболические нарушения могут являться одним из факторов развития моторно-эвакуаторных расстройств ЖКТ.

Тканевая гипоксия при ФКН приводит не только к накоплению кислых метаболитов и развитию ацидоза, но и к выраженной интенсификации процессов ПОЛ (табл. 3). Содержа-

Таблиця 3. Динаміка содержания общих липидов, продуктов ПОЛ и показателя АОА в стенке тонкой кишки и сыворотке крови белых крыс при ФКН

Срок исследования, сутки	Стенка тонкой кишки		Сыворотка крови	
	Общие липиды			
	(M±σ), г/100 г	%	(M±σ), г/л	%
Контроль	3,08±0,26	100,00±8,44	2,14±0,26	100,00±12,15
1-е	3,95±0,77*	128,25±25,00	2,33±0,40	110,95±19,05
3-и	3,99±0,59*	129,55±19,16	2,45±0,45	116,67±21,43
5-е	2,91±0,25	94,48±8,12	1,98±0,24	94,29±11,43
7-е	2,58±0,36*	83,12±11,69	1,80±0,09*	85,71±4,29
10-е	2,14±0,33*	69,48±10,71	1,73±0,11*	82,38±5,24
13-е	2,30±0,45*	74,68±14,61	1,52±0,16*	72,38±7,62
15-е	1,88±0,30*	61,04±9,74	1,50±0,25*	71,43±11,90
	ДК			
	(M±σ), ммоль/г липидов	%	(M±σ), нмоль/мг липидов	%
Контроль	0,21±0,03	100,00±14,29	5,00±0,82	100,00±16,40
1-е	0,27±0,05*	128,57±23,81	4,74±0,70	94,80±14,00
3-и	0,45±0,10*	214,29±47,62	4,73±1,27	94,60±25,40
5-е	0,25±0,04	119,05±19,05	4,84±0,87	96,80±17,40
7-е	0,32±0,06*	152,38±28,57	5,79±1,12	115,80±22,40
10-е	0,32±0,04*	152,38±19,05	5,78±0,35	115,60±7,00
13-е	0,63±0,15*	300,00±71,43	9,73±0,72*	194,60±14,40
15-е	1,05±0,04*	500,00±19,05	16,33±2,12*	326,60±42,40
	МДА			
	(M±σ), нмоль/г липидов	%	(M±σ), нмоль/мг липидов	%
Контроль	250,00±23,93	100,00±9,57	0,79±0,12	100,00±15,19
1-е	269,50±53,15*	107,80±21,26	0,78±0,05	98,73±6,33
3-и	266,25±71,49	106,50±28,60	0,72±0,10	91,14±12,66
5-е	369,12±58,69*	147,65±23,48	0,83±0,06	105,06±7,59
7-е	369,13±63,80*	147,65±25,52	0,88±0,05*	111,39±6,33
10-е	394,50±118,98*	157,80±47,59	1,58±0,12*	200,00±15,19
13-е	482,63±80,55*	193,05±32,22	1,56±0,18*	197,47±22,78
15-е	533,38±137,17*	213,35±54,87	1,31±0,08*	165,82±10,13
	АОА			
		%		%
Контроль	–	100,00	–	100,00
1-е	–	93,75±8,60*	–	108,50±38,07
3-и	–	274,25±31,29*	–	117,50±24,44
5-е	–	138,63±8,77*	–	119,63±16,74*
7-е	–	184,00±48,76*	–	101,00±19,90
10-е	–	138,75±12,58*	–	95,25±8,88
13-е	–	74,38±11,04*	–	82,38±10,46*
15-е	–	26,00±3,02*	–	63,63±6,05*

ние общих липидов в стенке кишки и сыворотке крови с 1-х по 3-и сутки синхронно увеличивалось, достоверно превышая значения контроля только в тканях. Однако начиная с 5-х суток отмечено постепенное прогрессирующее снижение уровня липидов в тканях и сыворотке крови, достигающее минимальных значений к 15-м суткам. Этот факт обусловлен активацией процессов ПОЛ, для которых общие липиды являются основным субстратом, а также снижением всасывания липидов в кишечнике и нарушением их поступления в кровь и лимфу.

Уровень первичных перекисей — ДК — был выше значений таковых в контроле в стенке тонкой кишки во все сроки эксперимента, достигая максимальных значений на 13-е и 15-е сутки (300 и 500 % соответственно). В сыворотке крови динамика уровня данного метаболита была несколько иной: с 1-х по 5-е сутки содержание ДК практически не изменялось, с 7-х по 10-е — незначительно повышалось и лишь на 13–15-е сутки было достоверно выше значений контроля. Аналогично ДК изменялось содержание МДА — достоверный рост его зарегистрирован в тканях и сыворотке крови начиная с 5-х суток и до конца эксперимента.

Активация процессов ПОЛ сопровождалась одновременным компенсаторным увеличением АОА. Так, в тканях кишки с 3-х по 10-е сутки эксперимента показатели АОА были достоверно выше значений контроля. В сыворотке крови увеличение АОА регистрировалось с 1-х по 5-е сутки. Однако в конце экспе-

римента (13–15-е сутки) в тканях и сыворотке крови зарегистрировано достоверное снижение АОА, связанное с истощением защитных механизмов антиоксидантной системы. Выявленные нарушения обмена липидов являются одним из важных факторов развития моторно-эвакуаторных расстройств при ФКН.

Выводы

1. При ФКН развиваются разнонаправленные биоэнергетические нарушения, проявляющиеся в стенке тонкой кишки дефицитом макроэргических соединений и увеличением содержания $P_{н.о.}$ на фоне роста АТФ и снижения концентрации $P_{н.о.}$ в сыворотке крови.

2. Метаболические нарушения при ФКН характеризуются однонаправленными изменениями в стенке тонкой кишки и сыворотке крови и проявляются накоплением продуктов гликолиза, снижением уровня общих липидов, активацией процессов ПОЛ и снижением АОА.

3. Биоэнергетические и метаболические нарушения в тканях кишечной стенки и сыворотке крови взаимосвязаны и могут быть охарактеризованы как переход окислительного фосфорилирования на путь анаэробного гликолиза. Они являются не только пусковым механизмом, но и поддерживающим фактором в патогенезе ФКН.

4. Полученные в эксперименте данные являются обоснованием для медикаментозной коррекции биоэнергетических и метаболических нарушений при ФКН.

Список литературы

1. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 1999. 448 с.
2. Шальков Ю.Л., Кобландин С.Н. Послеоперационный илеус (механическая и паралитическая кишечная непроходимость). Алма-Аты, 1993. 194 с.
3. Черпак Б.Д., Гройсман С.Д. Послеоперационная функциональная непроходимость кишечника. К.: Феникс, 1996. 98 с.
4. Білик О.В. Профілактика та лікування моторно-евакуаторної функції кишечника в ранньому післяопераційному періоді за допомогою деяких фізичних факторів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тернопіль, 1998. 17 с.
5. Бенедикт В.В. Особливості ведення післяопераційного періоду у хворих на гостру непрохідність кишок. Харків. хірург. школа 2004; 1–2: 9–11.
6. Западнюк И.П., Западнюк В.Н., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища школа, 1983. 383 с.
7. Русаков В.И., Гульянц Э.С., Журавлева Н.Н., Лазарев И.А. Модель функциональной непроходимости кишечника. Хирургия 1982; 8: 102–103.
8. Алейникова Т.Л., Рубцова Г.В. Биохимия: Руководство к практическим занятиям по биологической химии. М.: Высшая школа, 1988. 239 с.
9. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Мн.: Беларусь, 1982. 366 с.
10. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Комаров О.С., Владимиров Ю.А. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
11. Friedemann Th., Haugen G. The determination of pyruvate acid in tissues. G. Biol. Chem. 1943; 147, 2: 415–442.
12. Barker S., Summerson W. The colorimetric determination of lactic acid in biological material. G. Biol. Chem. 1941; 138, 2: 535–554.
13. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия; Пер. с англ.; Под ред. В.В. Португалова. М.: Мир, 1969. 639 с.

14. Верболович В.П., Подгорный Ю.К., Теплова Л.Л., Куркаев Р.К. Экстракция липидов для комплексной количественной оценки свободнорадикального окисления. Лаб. дело 1989; 12: 57–59.

15. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 920 с.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ

О.М. Довженко

В експерименті на білих щурах вивчено біоенергетичні і метаболічні порушення в тканинах тонкої кишки і сироватці крові при функціональній кишковій непрохідності. Встановлено зниження вмісту макроергічних сполук в стінці кишки на тлі підвищення вмісту неорганічного фосфору і їх протилежну динаміку в сироватці крові; накопичення продуктів гліколізу, зниження рівня загальних ліпідів, активація процесів перекисного окиснення ліпідів і зниження антиоксидантної активності в стінці кишки і сироватці крові тварин. Зареєстровані зміни свідчать про важливу роль біоенергетичних і метаболічних порушень в патогенезі функціональної кишкової непрохідності.

Ключові слова: функціональна кишкова непрохідність, патогенез, біоенергетичні і метаболічні порушення.

PATHOGENETIC ASPECTS OF FUNCTIONAL ILEUS

A.N. Dovzhenko

Bioenergetic and metabolic disturbances in tissues of small intestine and serum at functional ileus were studied in the experiment on white rats. The decrease of maintenance of macroergetic connections in the wall of bowel on a background increase inorganic phosphorus and their opposite dynamic in serum are established; accumulation products of glycolysis, decrease of level of general lipids, activating of processes of peroxide oxidation of lipids and decrease of antioxidant activity in the wall of bowel and in the serum of animals. Registered changes testify to the important role of bioenergetic and metabolic disturbances in pathogenesis of functional ileus.

Key words: functional ileus, pathogenesis, bioenergetic and metabolic disturbances.

Поступила 18.07.06

СИНТОПИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ПОЧЕЧНОЙ НОЖКИ ЧЕЛОВЕКА ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Д.П. Вдовиченко

Харьковский государственный медицинский университет

Методами ангио- и пиелографии с дальнейшими сагиттальными послойными срезами на 198 препаратах почек человека зрелого и пожилого возраста исследованы особенности синтопии элементов почечной ножки. Установлена связь между внешней формой почки и структурой и формой ее ворот. На основе полученных результатов появляется возможность морфологически обосновывать методику органосохраняющих операций на почках.
Ключевые слова: почка, экскреторный сектор, почечная лоханка, почечные ворота, почечная ножка.

В последнее время в хирургической практике все более широкое применение находят органосохраняющие операции [1]. Некоторые исследования посвящены разработке экономных резекций почек [2, 3], в основу которых положены схемы распределения артериальных сосудов почки без учета особенностей строения ее чашечно-лоханочного комплекса. Лишь после выделения экскреторных секторов как морфофункционально обособленных участков паренхимы почки [4–6] и выявления закономерностей ветвления сосудов почки [7] становится реальным анатомическое обоснование экономных резекций почки [8]. И одними из важнейших вопросов при проведении этих операций являются вопросы формы и размеров ворот, положения почечной ножки и особенностей положения почечной лоханки в воротах почки.

Целью настоящего исследования явилось изучение синтопии элементов почечной ножки человека и взаимосвязи внешней формы почки со структурой и формой ее ворот.

Материал и методы. Материалом для настоящего исследования послужили 198 изолированных препаратов, полученных от трупов людей зрелого и пожилого возраста (от 21 года до 70 лет) без патологических изменений со стороны выделительной системы. Нами использованы следующие методики: метод анатомического препарирования, метод ангиографии в сочетании с пиелографией, метод послойных сагиттальных срезов. После ангио- и пиелографии выполняли три серии срезов:

первая — перед воротами почки (юкстаренальная) для определения положения сосудов и мочеточника перед вхождением в ворота почки (рисунок, *а*);

вторая — гиллярная, начинающаяся на уровне губ почки и заканчивающаяся на уровне наиболее глубоких вырезок ворот почки, для определения положения сосудов и мочеточника в воротах почки (рисунок, *б, в*);

третья — синусная, начинающаяся на уровне наиболее глубокой вырезки ворот почки и заканчивающаяся на уровне середины почки для определения вариантов положения сосудов и почечных чашек в синусе почки (рисунок, *г, д*).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что форма и размеры почек вариабельны. В исследованных препаратах наблюдались следующие формы почек: бобовидная — в 34,6 % (слева — 25,3 %, справа — 9,3 %); округлая — в 26,2 % (слева — 7,3 %, справа — 18,9 %); эллипсоидная, или овальная, — в 19,7 % (слева — 10,5 %, справа — 9,2 %); в виде запятой — в 19,5 % (слева — 12,1 %, справа — 7,4 %).

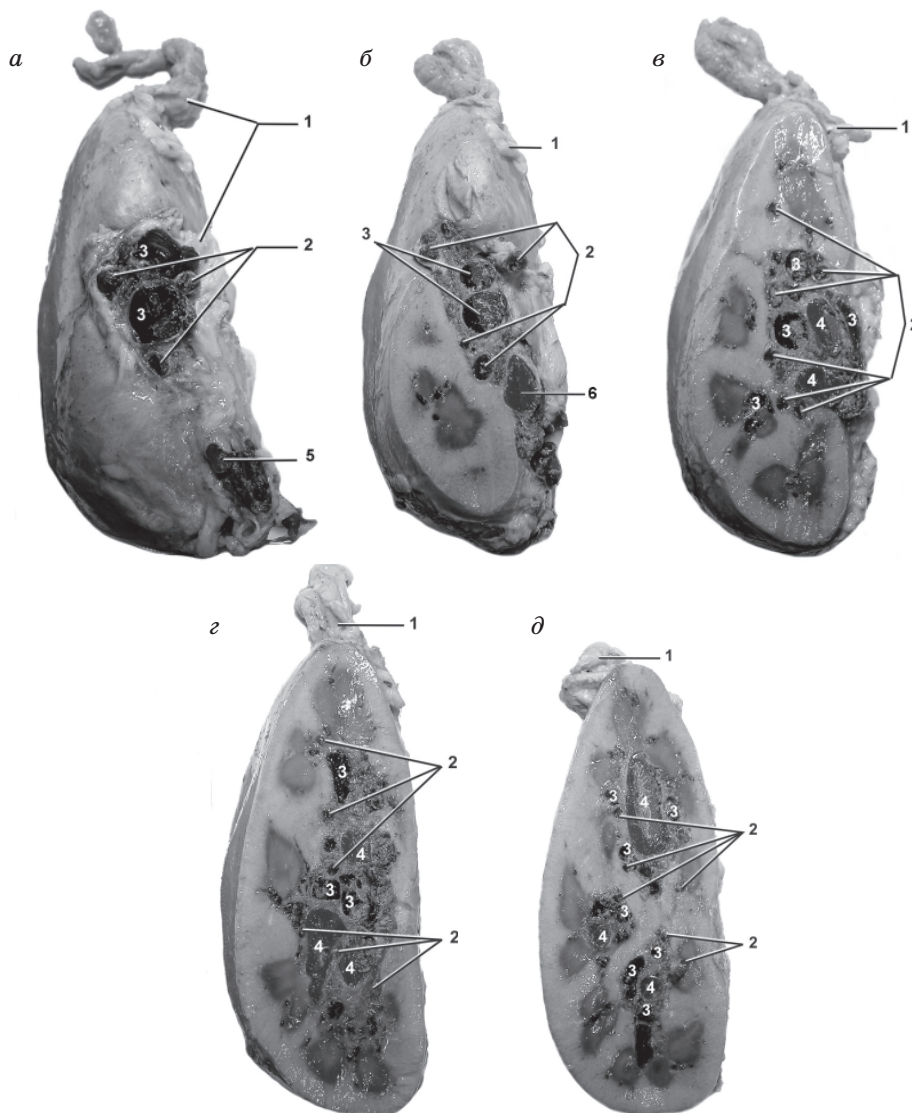
На почках различной формы в воротах определяются передневерхняя и переднижняя, задневерхняя и заднижняя вырезки. Вырезки ограничивают губы ворот.

В прямой зависимости от степени выраженности губ (или вырезок) находится и глубина почечного синуса. Он может быть открытым спереди или сзади, а почечная лоханка может находиться как внутри, так и вне синуса почки.

Соответственно количеству вырезок варьирует и форма ворот почек. При наличии всех четырех вырезок форма ворот может быть прямоугольной, ромбической, трапециевидной, т. е. четырехугольной (в 26 % случаев). При отсутствии одной из вырезок форма ворот изменяется на треугольную, а при одновременном отсутствии двух вырезок (или губ) — на округлую или эллипсоидную. Наблюдаются открытые, закрытые и переходные (щелевидные) типы ворот.

Форма и размеры ворот связаны с расположением элементов в почечной ножке, степенью их концентрации, количеством зональных ветвей почечной артерии и наличием добавочных артерий.

В результате исследования выделены два варианта строения почечной ножки. В первом



Почка, срез: *a* — юкстаренальный; *б, в* — трансгиллярный; *г, д* — транссинусальный;
 1 — жировая клетчатка; 2 — почечные артерии; 3 — почечные вены; 4 — мочевые притоки;
 5 — мочеточник; 6 — почечная лоханка

из них почечная ножка состоит из одиночных вены, артерии и мочеточника (в 66 % случаев); во втором — из нескольких артерий, одна из которых является основным стволом почечной артерии, а остальные — добавочными, а также из вены и мочеточника (в 34 % случаев).

Отмечены шесть вариантов расположения элементов почечной ножки в области ворот почки, при которых положение элементов почечной ножки соответствует классической схеме, т. е. вена, артерия, мочеточник или лоханка (в 52 % случаев); в воротах вентрально располагается почечная артерия или ее ветви, а дорзально — мочеточник или лоханка, а между ними — почечная вена или ее ветви (в 31,3 % слу-

чаев); артерии лежат выше и ниже вены в одной плоскости, а мочеточник или лоханка занимают дорзальное положение (в 8,7 % случаев); в воротах последовательно спереди назад расположены вена, артерия, мочеточник или лоханка и артерия (в 3 % случаев); в воротах спереди назад располагаются артерия, вена, мочеточник или лоханка и артерия (в 4 % случаев); артерии занимают вентральное положение выше и ниже вены, а мочеточник находится позади нижних артерий (в 1 % случаев).

Установлено, что ворота почки имеют тем большие размеры, чем более дисперсно расположены элементы почечной ножки. Кроме того, добавочные артерии тоже увеличивают и изменяют форму ворот.

Вислєдованих препаратів набувалися ампулярна, ветвиста і смешанна форми лоханки, котрї в 55,6 % випадкїв були расположені екстраренально, в 32,7 % — интратренально і в 11,7 % — мезоренально. В почках елліпсоїдної форми і в почках в виде запятої отмечалась екстраренальная ампулярная лоханка.

В почках бобовидної форми лоханка занимала однаково часто екстра- либо интратренальное положение, а по форме была обычно ветвистой, реже ампулярной. В почках округлой формы лоханка либо ветвистой, либо переходной формы располагалась интратренально, реже мезоренально.

Выводы

Существует зависимость между формой почек и формой и типом ворот органа. Отмечены четыре формы почек: бобовидная, округлая, эллипсоидная и в виде запятой. В поч-

ках бобовидной и эллипсоидной форм губы фестончатые, ворота в основном открытые, обычно квадратной, прямоугольной или ромбической формы.

В почках в виде запятой ворота также открытые с угловатыми губами, чаще треугольной формы. В почках округлой формы ворота щелевидные или закрытые, губы округлые или четырехугольные.

Установлено шесть вариантов строения почечной ножки человека в воротах почки. Элементы ворот наиболее часто располагаются по классической схеме вена, артерия, мочеточник или вена, артерия, лоханка, а в 34 % — артерия, вена, мочеточник или артерия, вена, лоханка.

Установленные нами особенности синтопии элементов почечной ножки человека могут быть использованы хирургами в качестве морфологической основы органосохраняющих операций на почке.

Список литературы

1. Шеремет Р.З. Чрезшкірна нефролітотомія в лікуванні коралоподібного нефролітіазу. Урологія 1998; 3: 23–25.
2. Айвазян А.В. Гемостаз при операциях на почке. М.: Наука, 1982. 280 с.
3. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков: Лорамед. Фарм., 1997. 392 с.
4. Бурых М.П. Стереотопометрия чашечно-лоханочного комплекса почки человека применительно к органосохраняющим операциям. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1988; 4: 69–73.
5. Бурых М.П. Экскреторные секторы почки человека. Структурно-функциональные единицы органов: теоретические и прикладные аспекты: Тез. докл. науч. конференции. Харьков, 12–17 июня 1989. Харьков, 1989: 95–96.
6. Бурых М.П. Анатомия чашечно-лоханочного комплекса почки человека в постнатальном онтогенезе. Харьков, 2000. 84 с.
7. Ковешников В.Г., Коптеева Е.Е. К возрастной морфологии почечной лоханки в связи с формой и ветвлением почечных сосудов: Мат. 5-й науч. конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1962: 546–549.
8. Клиническая анатомия для хирургов, выполняющих лапароскопические операции: Руководство; Под ред. Г. Эллис. М.: Медицина, 2000. 360 с.

СИНТОПІЯ ЕЛЕМЕНТІВ НИРКОВОЇ НІЖКИ ЛЮДИНИ ЗРІЛОГО ТА ПОХИЛОГО ВІКУ

Д.П. Вдовиченко

Методами ангио- та пієлографії з наступними сагітальними пошаровими зрізами на 198 препаратах нирок людини зрілого та похилого віку досліджено особливості синтопії елементів ниркової ніжки. Встановлено зв'язок між зовнішньою формою нирки та структурою і формою її воріт. На основі одержаних результатів з'являється можливість морфологічно обґрунтувати методику органозберігаючих операцій на нирках.

Ключові слова: нирка, екскреторний сектор, ниркова миска, ниркові ворота, ниркова ніжка.

SYNTHOPY OF ELEMENTS OF THE RENAL PEDUNCLE OF HUMAN'S MATURE AGE

D.P. Vdovichenko

On 198 preparations of human kidney of mature age we were studied peculiarities of synthopy elements of the renal peduncle by methods of angiography and pyelography with next sagittal cross-section. The connection between external shape of the kidney and structure and shape of her gate has been established. On the grounds of received data there is an opportunity of morfological basing the organopreservative operation method on kidney.

Key words: kidney, excretory sector, renal pelvis, renal gate, renal peduncle.

Поступила 05.09.06

ЦИТОТОПОГРАФІЯ РЕЦЕПТОРІВ ЛЕКТИНІВ У ПРОЦЕСІ РАНЬОГО ЕМБРІОНАЛЬНОГО ГІСТОГЕНЕЗУ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ

І.Ю. Олійник, Ю.Т. Ахтемійчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

На 96 зародках, передплодах і плодах людини, які розвивались в матці за умови відсутності впливів шкідливих факторів зовнішнього середовища, віком від 21 доби до 12 тиж на 9–23-ї стадіях і початку плодного періоду (відповідно до класифікації Інституту Карнегі) виявлено закономірний перерозподіл глікополімерів в епітеліальних і мезенхімних компонентах зачатка прищитоподібних залоз (ПЩЗ). Диференціювання епітеліального зачатка ПЩЗ призводить до інтенсивного накопичення рецепторів лектинів сої (SBA), зав'язі пшениці (WGA), бузини чорної (SNA), арахісу (PNA) на цитолемі і в цитоплазмі клітин. Меншу виразність цих рецепторів спостерігали в клітинах прилеглої до епітеліального зачатка ПЩЗ мезенхіми.

Ключові слова: *прищитоподібні залози, пренатальний онтогенез, глікополімери, епітеліальні клітини, мезенхіма.*

Під час розвитку кожного людського індивіда в більшості випадків з вражаючою правильністю та постійністю повторюється один і той же успадкований від попередніх поколінь процес побудови складно організованого тіла із порівняно просто побудованої яйцеклітини (А.Г. Кнорре, 1971), в основі якого лежать закономірності ембріонального гістогенезу. Диференціювання (ряд послідовних змін, яких зазнають клітини одного типу в процесі їх спеціалізації) складає якісну основу ембріонального гістогенезу (А.Г. Кнорре, 1971; А.А. Клишов, 1984). Під час диференціювання поряд із появою клітинної гетерогенності ускладнюється структурно-функціональна організація клітин в ході реалізації наявних потенцій (А.А. Клишов, 1984), яскравим прикладом якої виступає зміна вуглеводних детермінант плазматичних мембран, секреторних включень і позаклітинних структур. Зміна генома ембріонів людини, яка призводить до різних вад розвитку, викликає порушення синтезу глікополімерів клітин і позаклітинних структур, що, відповідно, змінює гістотопографію рецепторів лектинів [1].

У [2–5] нами описаний ефект послідовного перерозподілу лектин-рецепторних систем в цитоплазмі й цитолемі клітин закладок і позаклітинних тканинних структурах в процесі раннього ембріонального гістогенезу за груднинної й щитоподібної залоз людини та акцентувалася увага на необхідності вивчення репресії й дерепресії глікополімерів — рецепторів лектинів на поверхні і в цитоплазмі клітин у ході дослідження пренатального онтогенезу всієї бронхіогенної групи залоз людини [6]. Дані літератури з дослідження бронхіогенної

групи залоз людини (за груднинної, щитоподібної і прищитоподібних) наводять ті чи інші аспекти анатомії, морфології прищитоподібних залоз людини та свідчать про зосередження уваги дослідників [7, 8] на вивченні зв'язків між залозами у дітей раннього віку або функціонального стану залоз у дорослих пацієнтів з тією чи іншою патологією. Вивчення гістотопографії рецепторів лектинів у більшості досліджень [8–10] здійснювалося за наявності чи відсутності патології окремих органів і систем у дорослих людей та тварин. Дані літератури про гістотопографію рецепторів лектинів у перші місяці пренатального онтогенезу людини нечисленні і фрагментарні, а стосовно гістотопографії рецепторів лектинів у прищитоподібних залозах (ПЩЗ) людини — відсутні.

Мета дослідження — вивчити цитотопографію рецепторів лектинів в процесі раннього ембріонального гістогенезу ПЩЗ людини.

Матеріал і методи. Досліджено 96 зародків і передплідів людини віком від 21 доби до 12 тиж внутрішньоутробного розвитку 2,5–70,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) (згідно з періодизацією Г.А. Шмідта), що відповідає Х–ХІІ рівням розвитку за Стрітером та 9–23-й стадіям, які прийняті в Інституті Карнегі. Оглядові препарати фарбували гематоксиліном і еозином. Глікополімери клітин і позаклітинних тканинних структур виявляли шляхом обробки серійних зрізів лектинами сої (SBA), бульби картоплі (STA), виноградного слимака (HPA), зав'язі пшениці (WGA), бузини чорної (SNA), арахісу (PNA), сочевиці (LCA), кори золотого дощу (LABA), кон'югованими з пероксидазою хрому. Скорочене най-

менування лектинів наведено у відповідності до міжнародної номенклатури лектинів [11]. Характеристика вуглеводної специфічності лектинів така:

<i>Лектин</i>	<i>Вуглеводна специфічність</i>
SBA	N-ацетил-D-галактозамін
WGA	N-ацетилнейрамінова (сіалова) кислота і меншою мірою N-ацетил-D-глюкозамін
SNA	N-ацетилнейрамінова (сіалова) кислота і меншою мірою β-D-галактоза
PNA	β-D-галактоза
LCA	α-D-маноза
LABA	α-L-фукоза
STA	N-ацетил-хітотріозамін
HPA	N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіраноза

Препарати обробляли з використанням стандартних наборів НВП «Лектинотест» (м. Львів) в розведенні лектину 1:50 за рекомендованою методикою О.Д. Луцика зі співавт. (1989). Місця зв'язування лектинів візуалізували діамінобензидин-3',3'-тетрагідрохлоридом за наявності H₂O₂. Інтенсивність реакції, що розвивається, встановлювали за забарвленням: від світло- до темно-коричневого. Контроль специфічності реакції здійснювали шляхом виключення діамінобензидину зі схеми обробки препаратів. Інтенсивність забарвлення зрізів різними лектинами оцінювали в балах двома незалежними дослідниками. Балами 0, 1, 2, 3, 4 позначали відповідно відсутність реакції, слабо позитивну, помірно позитивну, сильну і дуже сильну реакції.

Результати та їх обговорення. Впячування клітин епітелію III і IV зябрових кишень (за рахунок його потовщення) в прилеглу мезенхіму у зародків 6,5–9,0 мм ТКД (5–6 тиж внутрішньоутробного розвитку) відповідає початку формування ПЩЗ. Впродовж першого і на початку другого місяця внутрішньоутробного розвитку (зародки до 10 мм ТКД, 38 діб) із полісахаридів в першу чергу утворюється глікоген, який є важливим фактором гісто- і морфогенезу. В процесі розвитку зародка кількість глікогену в тканинах і органах збільшується. Найбільша його кількість в цьому віці сконцентрована в епітелії органів і клітинах різноманітних епітеліальних закладок (зокрема закладки ПЩЗ). Поява глікогену в них, як правило, поєднується з фосфатазами і рибонуклеопроїдами, що є свідченням високого рівня обмінних процесів у епітелії органів у ранніх зародків людини. Особливо велике значення глікогену в ході раннього ембріогенезу, коли новоутворення і диференціювання клітин і тканин здійснюється бурхливими темпами. Починаючи з 45 діб (передплідди 16 мм ТКД) у зв'язку з удосконаленням системи живлення і дихання перед-

пліда за рахунок розвитку примітивної дискоїдальної плаценти в його тканинах і органах помітно прискорюються процеси морфологічного і гістохімічного диференціювання, що відповідає межі між зародковим та передплідковим періодами. Вміст рецепторів лектинів в епітеліальних і мезенхімних похідних ПЩЗ в балах подано в таблиці.

Лектин сої (SBA). У зародків 10–13 мм ТКД (5–6 тиж внутрішньоутробного розвитку) клітини епітеліальної закладки ПЩЗ накопичують глікополімери з кінцевими нередуруючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну на цитолемі (інтенсивність зафарбовування 1–2 бали), тоді як їхня цитоплазма залишається ареактивною (0 балів).

У передплідків з ТКД від 16 (7 тиж) до 70 мм (12 тиж) на цитолемі клітин епітеліального зачатка ПЩЗ виявлена помірно позитивна і сильна концентрація (інтенсивність зафарбовування 2–3 бали) глікополімерів, специфічних до лектину сої, а в цитоплазмі має місце слабо позитивна (1 бал) концентрація глікополімерів з кінцевими нередуруючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну. На противагу епітеліальним клітинам зачатка ПЩЗ цитолема клітин прилеглої до епітеліального зачатка ПЩЗ мезенхіми у зародків 10–13 мм ТКД (5–6 тиж розвитку) не експресує SBA-позитивних біополімерів (інтенсивність зафарбовування 0 балів), а їх вміст у цитоплазмі клітин мезенхіми слабо позитивний (інтенсивність зафарбовування 1 бал). У передплідків 16–70 мм ТКД (7–12 тиж ембріогенезу) клітини прилеглої до епітеліального зачатка ПЩЗ мезенхіми як в цитолемі (2 бали), так і в цитоплазмі (1–2 бали) збільшують експресію сполук, які специфічно зв'язуються з SBA.

Лектин бульб картоплі (STA). У зародків і передплідків людини 10–18 мм ТКД (5–7 тиж внутрішньоутробного розвитку) при послідовній обробці зрізів кон'югатом лектину STA виявлена слабка наявність N-ацетил-хітотріозаміну в цитолемі епітеліального зачатка ПЩЗ (1 бал) і повна відсутність в цитоплазмі як клітин епітеліального зачатка ПЩЗ, так і в цитолемі та цитоплазмі клітин прилеглої до неї мезенхіми (0 балів). У передплідків 21–27 мм ТКД (7–8 тиж ембріогенезу) спостерігали короткочасну експресію STA-позитивних біополімерів в цитоплазмі (від 2 до 1 бала) та їхню повну відсутність на цитолемі (0 балів) клітин епітеліального зачатка ПЩЗ. Ефект «ножиць» спостерігали у цитолемі (2–1 бал) та цитоплазмі (0 балів) прилеглих до епітеліального зачатка ПЩЗ клітин мезенхіми. На 10–12-му тижнях ембріогенезу (передплідди 45–70 мм ТКД) цитолема клітин епітеліального зачатка ПЩЗ і прилеглої до неї мезенхіми виявляла слабку і помірно позитивну

Вміст рецепторів лектинів в епітеліальних і мезенхімних похідних ПЩЗ людини, бали

Лектин	ТКД зародків і передплідів (38 діб, 45 діб, 52 доби, 57 діб, 10 тиж, 12 тиж), мм	Клітини епітеліального зачатка ПЩЗ		Периепітеліальна мезенхіма, або ембріональна сполучна тканина зачатка ПЩЗ	
		цитолема	цитоплазма	цитолема	цитоплазма
SBA	10	1	0	0	1
	16	2	1	0	1
	23	2	1	2	1
	27	3	1	2	1
	45	3	1	2	2
	70	2	1	2	2
STA	10	1	0	0	0
	16	1	0	0	0
	23	0	2	2	0
	27	0	1	1	0
	45	1	0	0	0
	70	2	1	1	0
HPA	10	0	0	0	0
	16	2	1	0	1
	23	1	1	0	2
	27	0	0	0	0
	45	0	0	0	0
	70	0	0	0	0
WGA	10	0	1	1	0
	16	2	3	1	2
	23	3	2	1	2
	27	4	3	4	3
	45	3	1	4	4
	70	3	2	3	4
SNA	10	2	2	1	0
	16	3	1	1	1
	23	4	3	2	2
	27	3	2	2	2
	45	3	1	1	4
	70	1	0	0	3
PNA	10	2	3	2	0
	16	4	3	0	3
	23	0	3	2	1
	27	0	3	2	1
	45	3	1	2	4
	70	2	1	2	4
LCA	10	0	4	0	0
	16	0	3	0	0
	23	2	3	1	2
	27	0	3	0	2
	45	0	2	1	0
	70	1	0	0	0
LABA	10	0	0	0	0
	16	0	0	0	0
	23	2	1	1	2
	27	3	2	0	3
	45	1	0	0	0
	70	0	0	0	0

СТА-реактивність (1–2 бали), тоді як їхня цитоплазма була СТА-ареактивна.

Лектин виноградногo слимака (HPA). У ході пренатального онтогенезу ПЩЗ людини виявлено короткочасну появу HPA-позитивних біополімерів з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіранози у передплодів 16–23 мм ТКД (7-й тиждень внутрішньоутробного розвитку) на цитолемі клітин епітеліального зачатка ПЩЗ (2–1 бали) та їх цитоплазмі (1 бал). Цитолема клітин прилеглої до неї мезенхіми ареактивна, а цитоплазма містить незначну кількість (1–2 бали) HPA-позитивних сполук.

Лектин зав'язі пшениці (WGA). При послідовній обробці зрізів кон'югатом WGA з пероксидазою хрому виявлено, що на ранніх стадіях розвитку ПЩЗ (у зародків і передплодів 10–18 мм ТКД) одночасно з накопиченням ШК-позитивних речовин цитолема і цитоплазма епітеліального зачатка ПЩЗ накопичують глікополімери з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти (2–3 бали). В цей же період розвитку прилеглої до епітеліального зачатка ПЩЗ клітини мезенхіми містять на своїй цитолемі і в цитоплазмі дещо меншу кількість рецепторів (1–2 бали). До 10–12-го тижня ембріогенезу глікополімери, які зв'язуються з WGA, зростають і у великій кількості зустрічаються як в цитолемі, так і в цитоплазмі клітин епітеліального зачатка ПЩЗ та прилеглої мезенхіми (3–4 бали).

Лектин бузини чорної (SNA). На ранніх стадіях розвитку ПЩЗ (5–9-й тиждень ембріогенезу) концентрація глікополімерів з кінцевими нередукованими залишками N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти і меншою мірою β -D-галактози (рецептори SNA) зосереджені в значній кількості на цитолемі і в цитоплазмі клітин епітеліального зачатка ПЩЗ (3 бали) та цитолемі клітин прилеглої мезенхіми (1 бал). Цитоплазма клітин містить їх дещо в меншій кількості (відповідно 2 і 1 бал). До 10–12-го тижня ембріогенезу наявність сіалованих глікополімерів зростає і на цитолемі клітин і в цитоплазмі (3–4 бали). В кінці 12-го тижня внутрішньоутробного розвитку рецептори SNA зустрічаються в незначній кількості (1–2 бали) як в епітеліальному зачатку, так і в прилеглих до нього тканинах.

Лектин арахісу (PNA). Послідовною обробкою зрізів кон'югатом PNA з пероксидазою хрому виявлено стійку наявність практично впродовж всього досліджуваного періоду глікополімерів з кінцевими нередукованими залишками β -D-галактози як на поверхні, так і в цитоплазмі клітин епітеліального зачатка (2–3 бали) та прилеглої мезенхіми (3–4 бали). На кінець 12-го тижня ембріогенезу ПЩЗ де-

що зростає кількість рецепторів до даного лектину в цитоплазмі клітин прилеглої до епітеліального зачатка мезенхіми та молодих колагенових волокнах (4 бали).

Лектин сочевиці (LCA). Досліджуваний період ембріогенезу ПЩЗ характеризується короткочасною незначною появою рецепторів до лектину сочевиці (LCA) з кінцевими нередукованими залишками α -D-манози у передплодів 23–45 мм ТКД (7,5–10,0 тиждень внутрішньоутробного розвитку) на поверхні клітин епітеліального зачатка ПЩЗ та прилеглої до неї мезенхіми (1–2 бали). Цитоплазма епітеліальних клітин ПЩЗ характеризується стабільно сильною (3 бали) наявністю LCA-рецепторів, тоді як реакція цитоплазми клітин прилеглої мезенхіми залишається помірно позитивною (2 бали).

Лектин кори золотого дощу (бобовника анагіролистного; LABA). У зародків та ранніх передплодів людини до 20 мм ТКД в зачатку ПЩЗ відсутні рецептори LABA (0 балів). В процесі ембріогенезу диференціювання епітеліального зачатка ПЩЗ призводить у передплодів 23–27 мм ТКД (7–8 тиждень внутрішньоутробного розвитку) до синтезу глікополімерів з кінцевими нередукованими залишками α -L-фукози та їх короткочасним накопиченням спочатку і більшою мірою на цитолемі клітин епітеліального зачатка (3 бали) та прилеглої мезенхіми (1 бал). Дещо в меншій кількості (1 бал) вони з'являються в цей же період ембріогенезу в цитоплазмі клітин епітеліального зачатка та більшою мірою (2–3 бали) — у цитоплазмі клітин прилеглої мезенхіми. На 10–12-му тижнях ембріогенезу ПЩЗ епітеліальний зачаток залози і прилегла мезенхіма з волокнистим каркасом не містять рецепторів даного лектину.

Висновки

1. Впячування клітин епітелію III і IV зябрових кишень (за рахунок його потовщення) в прилеглу мезенхіму у зародків 6,5–9,0 мм ТКД (5–6 тиждень внутрішньоутробного розвитку) відповідає початку формування ПЩЗ і пов'язано з накопиченням сіалованих глікополімерів (N-ацетилнейрамінової кислоти), N-ацетил-D-глюкозаміну, специфічних до лектину зав'язі пшениці (WGA) і лектину бузини чорної (SNA), та N-ацетил-D-галактозаміну, специфічного до лектину сої (SBA). Ці глікополімери наявні впродовж перших 12 тиж як на цитолемі клітин епітеліального зачатка ПЩЗ і прилеглої до неї мезенхіми, так і в їх цитоплазмі.

2. Впродовж всього досліджуваного періоду як на поверхні, так і в цитоплазмі клітин епітеліального зачатка та прилеглої мезенхіми виявлено стійку наявність глікополімерів з кінцевими нередукованими залишками β -D-галактози, специфічної до лектину арахісу (PNA).

3. Внутрішньоутробний розвиток ПЩЗ кінця 7–8-го тижнів ембріогенезу характеризується короткочасною появою рецепторів до лектину сочевиці (ЛСА) з кінцевими нередукованими залишками α -D-манози (у передплідів 23–45 мм ТКД); лектину кори золотого дощу (ЛАВА) з кінцевими нередукованими залишками α -L-фукози (у передплідів 23–27 мм ТКД); лектину бульб картоплі (СТА) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-хітотріозаміну (у передплідів 23 мм

ТКД) та лектину виноградного слимака (НРА) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіранози (у передплідів 23 мм ТКД).

Використовуючи результати проведеного дослідження, доцільно узагальнити особливості експресії вуглеводних детермінант зачатків бранхіогенної групи залоз людини в ранньому пренатальному онтогенезі з подальшою можливістю трактування походження всієї бранхіогенної групи залоз людини.

Список літератури

1. *Quondamatteo F., Zieger J., Gotz W. et al.* Extensive glycosylation changes revealed by lectin histochemistry in morphologically normal prenatal tissues of the mouse mutant undulated (un/un). *Anat. Rec.* 2000; 258, 3: 243–251.
2. *Олійник І.Ю.* Лектиногістохімічна характеристика ембріотопографічних перетворень за груднинної залози людини. *Буковин. мед. вісн.* 2006; 10, 3: 128–132.
3. *Олійник І.Ю.* Зміна вуглеводного складу тканин у процесі раннього ембріонального гістогенезу за груднинної залози людини. *Вісн. морфології* 2006; 12, 2: 231–235.
4. *Олійник І.Ю.* Інтегративний підхід у вивченні лектиногістохімічних характеристик перетворень щитоподібної залози людини в пренатальному онтогенезі. *Клін. та експерим. патологія* 2006; 5, 2: 67–71.
5. *Олійник І.Ю.* Лектиногістохімічна характеристика ембріотопографічних перетворень щитоподібної залози людини. *Клін. анатомія та оперативна хірургія* 2006; 5, 3: 64–68.
6. *Олійник І.Ю.* Морфологічні основи міграції лімфоцитів через стінку судин у пренатальному онтогенезі за груднинної залози людини. *Буковин. мед. вісн.* 2006; 10, 2: 99–102.
7. *Токарчук Н.І.* Аналіз зв'язків між показниками функціональної активності за груднинної залози та гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей із пневмонією. *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, сер. Медицина* 2006; 28: 111–114.
8. *Джура О.Р., Яценко А.М., Хомяк В.В.* Цитотопографія рецепторів лектинів при щитоподібних залозах за умов норми та розвитку первинного гіперпаратирозидизму. *Вісн. морфології* 2006; 12, 2: 151–154.
9. *Doi N., Mariyama N., Hosaka Y. et al.* Lectins expression of parathyroid glands with primary hyperparathyroidism. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1991; 82, 4: 572–578.
10. *Motoi T., Motoi M.Y., Kurata T.* Peanut agglutinin receptor is a marker of myelin in rat brain. *Developmental changes in its distribution.* *J. Neurochem.* 1986; 93, 2: 229–234.
11. *Bog-Hansen T.C., Spengler G.A.* Lectin biology, biochemistry, clinical biochemistry Proc. V lectin meeting. Berlin, 1983; 3: 87–415.

ЦИТОТОПОГРАФИЯ РЕЦЕПТОРОВ ЛЕКТИНОВ В ПРОЦЕССЕ РАННЕГО ЭМБРИОНАЛЬНОГО ГИСТОГЕНЕЗА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ЧЕЛОВЕКА

И.Ю. Олійник, Ю.Т. Ахтемійчук

На развившихся в матке без влияния вредных факторов внешней среды 96 зародышах, предплодах и плодах человека в возрасте от 21 суток до 12 нед на 9–23-й стадиях и начала плодного периода (по классификации Института Карнеги) выявлено закономерное перераспределение гликополимеров в эпителиальных и мезенхимных компонентах зачатка околощитовидных желез (ОЩЖ). Дифференцирование эпителиального зачатка ОЩЖ ведет к интенсивному накоплению рецепторов лектинов сои (SBA), завязей пшеницы (WGA), бузины черной (SNA), арахиса (PNA) на цитолемме и в цитоплазме клеток. Меньшую выразительность этих рецепторов наблюдали в клетках мезенхимы, прилежащей к эпителиальному зачатку ОЩЖ.

Ключевые слова: околощитовидные железы, пренатальный онтогенез, гликополимеры, эпителиальные клетки, мезенхима.

LECTIN RECEPTORS' CYTOTOPOGRAPHY IN THE PROCESS OF HUMAN PARATHYROID GLAND EARLY HISTOGENESIS

І.Ю. Олійник, Ю.Т. Ахтемійчук

A natural redistribution of glycopolymers in the epithelial and mesenchymal components of the parathyroid glands (PTG) anlage has been established in 96 human embryos, prefetuses, fetuses in the absence of visible environmental disturbing factors, aged from 21 days to 12 weeks at stages 9–23 at the beginning of the embryonal period according to the classification of Carnegie's institute. The differentiation of the epithelial anlage of the PTG results in an intensive accumulation of the lectin receptors of SBA, WGA, SNA and PNA on the cellular cytolemma and cytoplasm. A somewhat lower number of these receptors are in the cells of the mesenchyma adjacent to the epithelial PTG anlage.

Key words: parathyroid gland, prenatal ontogenesis, glycopolymers, epithelial cells, mesenchyma.

Поступила 04.09.06

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА ПОД ВЛИЯНИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

Н.А. Клименко, И.В. Сорокина, О.С. Варваричева

Харьковский государственный медицинский университет

На модели хронического асептического карагиненового воспаления у крыс показано, что низкоинтенсивное γ -облучение, в том числе и в малых дозах, значительно влияет на морфологические изменения в тимусе при хроническом воспалении. Во всех случаях наблюдается усиление процессов пролиферации в тканях тимуса, приводящих к гиперплазии мозгового и коркового вещества тимуса на фоне снижения темпов акцидентальной трансформации на 3-и сутки воспаления, что в ряде случаев приводит к нормализации структуры тканей тимуса. При этом не обнаруживается четкой дозовой зависимости интенсивности пролиферации, однако в ряде случаев имеет место бимодальный характер дозовой кривой, выявляющей сходные клеточные ответы при дозах 0,1 и 1,0 Гр.

Ключевые слова: тимус, низкоинтенсивное γ -облучение, хроническое воспаление.

В настоящее время приобретает все большее значение вопрос о влиянии низкоинтенсивного γ -излучения в небольших дозах. Такие параметры облучения соответствуют радиационным условиям в местах бывших ядерных катастроф. Многочисленные работы, посвященные изучению радиационного канцерогенеза, а также эпидемиологические исследования по изучению последствий аварии на ЧАЭС свидетельствуют об увеличении частоты злокачественных новообразований при таком облучении [1–3].

Несмотря на большое количество исследований иммунологического статуса при различных воздействиях, состояние иммунной системы при низкоинтенсивном облучении на фоне хронического воспаления практически не изучено. Как известно, иммунная система играет ключевую роль в развитии хронического воспаления. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа случаев перехода острого воспаления в хроническое, что связано с нерациональным использованием антибиотикотерапии, первичными или вторичными иммунодефицитами [4, 5]. По праву Бергонье и Трибондо наиболее чувствительными к влиянию облучения органами являются органы иммунной и кроветворной систем. При этом иммунодепрессивное действие ионизирующей радиации при достаточно высоких дозах общеизвестно и сомнению не подлежит [6]. Наиболее радиочувствительными объектами иммунной системы являются лимфоциты, которые начинают гибнуть путем апоптоза уже при дозах 0,25–1,00 Гр. Огромной радиочувствительностью характеризуется тимус, изменения в котором зафиксированы при такой низкой дозе, как 0,05 Гр [7]. Од-

нако, как отмечено в аналитическом отчете Ю.С. Рябухина [8], существуют экспериментальные данные о стимулирующем влиянии малых и даже промежуточных доз на иммунную систему. Исследования клеточного состава структурно-функциональных зон тимуса позволили бы выявить «слабые звенья» в лимфоидных органах при хроническом воспалении, которые наиболее уязвимы при облучении.

Цель настоящей работы — изучение морфологии тимуса при низкоинтенсивном γ -облучении на фоне хронического воспаления.

Материал и методы. Работа выполнена на 102 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью хронического воспаления была карагиненовая асептическая гранулема, полученная путем создания «воздушного мешка». Под кожу спины животным вводили 8 мл стерильного воздуха. Через 24 ч в полученный подкожный «воздушный мешок» вводили 4 мл 2 % раствора λ -карагинена в изотоническом растворе NaCl. Раствор карагинена стерилизовали автоклавированием при 121 °C в течение 15 мин. Все процедуры с животными выполняли под эфирной анестезией [9].

Для облучения использовали источник γ -облучения ОВ-6 (Германия) — ^{137}Cs , 20 Ci, 14,3 мкГр/с на расстоянии 1 м. Животными были получены дозы 0,1; 0,5 и 1,0 Гр в течение 4; 8; 24 и 48 ч соответственно. Доза в 0,1 Гр относится к малым дозам (менее 0,2 Гр, или 1 трек на ядро), доза в 1,0 Гр — к классическим радиобиологическим дозам, вызывающим острое облучение; доза в 0,5 Гр является промежуточной.

Животных первой серии облучали к 3-м суткам воспаления. Вывод их из эксперимента осуществляли декапитацией под эфирным

наркозом сразу после окончания сеанса облучения и на 7-е сутки воспаления (4-е сутки после облучения). Животных второй серии облучали к 7-м суткам воспаления. Вывод из эксперимента проводили сразу после окончания сеанса облучения и на 14-е сутки воспаления (7-е сутки после облучения). Контролем служили животные, у которых вызвали воспаление, но облучению не подвергали. Шесть животных были интактными (без воспаления и облучения).

Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, заливали в парафин, после чего готовили серийные срезы толщиной 5–6 мкм. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилин-эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрасивание препаратов фукселемом на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон использовали для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур [10].

Морфометрическое исследование проводили на серийных срезах, окрашенных гематоксилин-эозином. При этом определяли плотность лимфоцитов на 1 мм² площади среза коры и мозгового вещества тимуса. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизон и ставили ШИК-реакцию. В тимусе определяли относительные объемы коры и мозгового вещества. Морфометрию проводили на микроскопе «Olympus» и IBM-совместимом персональном компьютере с использованием пакета прикладных и статистических программ. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. По сравнению с тимусом интактных животных при хроническом воспалении на 3-и сутки в тимусе обнаруживаются признаки акцидентальной трансформации (АТ) органа. В половине наблюдений в тимусе наблюдается так называемая инверсия слоев. При этом в дольках тимуса отмечается четкая граница между корковым и мозговым веществом, однако, в отличие от нормы, корковое вещество выглядит более светлым, а мозговое, наоборот — более темным, что обусловлено изменением плотности лимфоцитов в обеих зонах (таблица). Как следует из данных таблицы, количество лимфоцитов в коре резко уменьшается, а в мозговом веществе, наоборот, достоверно увеличивается. При этом в корковом веществе четко определяется эпителиальный компонент, хорошо выражены периваскулярные пространства. Последние характеризуются повышенной клеточностью по сравнению с внутренними зонами коры. Среди клеточных элементов, расположенных в периваскулярных пространствах, определяются не только Т-лимфо-

циты, но и макрофаги, В-лимфоциты, плазмобласты и плазмодиты. Относительный объем коры несколько уменьшается, а мозгового вещества — увеличивается (таблица). Из-за повышения количества тимоцитов в мозговом веществе эпителиальный компонент, тимические тельца и периваскулярные пространства здесь выявляются с трудом. Обращает на себя внимание появление мелких телец вилочковой железы в коре. Со стороны интерстициального компонента тимуса определяется утолщение междольковых соединительнотканых перегородок.

В остальных случаях в тимусе дольковое строение определяется четко, между дольками выявляются несколько утолщенные соединительнотканые септы. Внутри долек граница между корой и мозговым веществом практически не определяется из-за лимфоидного опустошения обеих зон. На это указывают, в частности, данные таблицы. Плотность кортикальных и медуллярных тимоцитов практически одинакова и значительно ниже контрольного показателя. Хорошо определяются многочисленные тельца вилочковой железы, располагающиеся не только в мозговом веществе, что характерно для физиологической нормы, но и в коре. Изменяются размеры телец; хотя среди них преобладают мелкие экземпляры, появляются и крупные, кистовидно измененные формы. Эпителиальный компонент долек выявляется хорошо и имеет признаки коллабироваия. Во внутридольковых периваскулярных пространствах (ВПП) возрастает количество В-лимфоцитов и плазматических клеток.

Таким образом, при хроническом воспалении к 3-м суткам в тимусе развивается АТ III и IV фаз как проявление адекватной реакции тимуса в ответ на продолжительную стимуляцию медиаторами и аутоантигенами, образующимися в очаге воспаления в результате первичной и вторичной альтерации.

При облучении в дозе 0,1 Гр к 3-м суткам хронического воспаления и забое сразу после облучения обращает на себя внимание повышение плотности лимфоцитов в корковых отделах долек тимуса. При этом тимус приобретает гистологическую картину, характерную для АТ II и реже III фаз. Гистологическая картина III фазы АТ тимуса описана выше. При АТ II фазы в дольках тимуса не определяется граница между корковым и мозговым веществом, так как плотность лимфоцитов в обеих зонах практически одинакова, хотя относительный объем мозгового вещества несколько превышает показатель коры (таблица). Обращает на себя внимание достаточно высокая плотность расположения лимфоидных клеток как в коре, так и в мозговом веществе. При

Морфометрическая характеристика тимуса крыс при воздействии низкоинтенсивного γ -облучения с хроническим воспалением и забоем в различные сроки

Группа животных	Плотность тимоцитов в 1 мм ² площади, экз.		Относительный объем, %	
	кора	мозговое вещество	кора	мозговое вещество
Интактные животные	14345±122	11445±115	42±9	58±10
<i>3-и сутки воспаления и забой на 3-и сутки</i>				
Контроль (3-и сутки)	10111±98*	15254±102*	38±5	62±6
0,1 Гр	12456±104 [#]	12333±112 [#]	42±4	58±7
0,5 Гр	13678±123 [#]	10023±88 [#]	44±6	56±9
1,0 Гр	14357±111 [#]	9876±81 [#]	54±11	46±7
<i>3-и сутки воспаления и забой на 7-е сутки</i>				
Контроль (3-и сутки)	9876±77*	13456±134*	46±7	54±8
0,1 Гр	10123±135 [#]	14245±122 [#]	49±8	51±9
0,5 Гр				
АТ II фаза	11435±111 [#]	11567±178 [#]	45±3	55±7
АТ III фаза	9278±109 [#]	14367±199 [#]	51±6	49±5
1,0 Гр				
АТ II фаза	10398±167 [#]	10765±143 [#]	46±5	54±9
АТ III фаза	10002±99	13567±187	50±7	50±11
<i>7-е сутки воспаления и забой на 7-е сутки</i>				
Контроль (7-е сутки)	9678±68*	13789±126*	46±7	54±8
0,1 Гр	14987±112	10654±104 [#]	43±6	57±8
0,5 Гр	18345±234 [#]	15678±133 [#]	62±7	38±3
1,0 Гр	16278±198 [#]	12467±105 [#]	45±6	55±12
<i>7-е сутки воспаления и забой на 14-е сутки</i>				
Контроль (7-е сутки)	17445±144*	14666±132*	59±7	41±6
0,1 Гр				
АТ II фаза	13654±187 [#]	13543±132 [#]	55±6	45±4
АТ III фаза	10112±134 [#]	14865±201	49±4	51±6
0,5 Гр	18213±240 [#]	15886±156 [#]	60±13	40±8
1,0 Гр	15121±126 [#]	11567±117 [#]	44±4	56±10

Примечание. Достоверно по сравнению: * с показателем у интактных животных; # с контролем.

этом в коре несколько расширенной оказалась субкапсулярная зона, состоящая из крупных лимфоцитов, расположенных в 3–4 ряда. Кроме того, в расширенных сосудах мозгового вещества, а также в зонах ВПП тимуса также отмечалось обилие лимфоидных клеток. Вследствие повышения плотности расположения лимфоцитов в обеих зонах эпителиальный компонент определялся с трудом. При ШИК-реакции в мозговом веществе и в коре отмечались немногочисленные тельца вилочковой железы. Обращает на себя внимание тенденция к уменьшению относительного объема стромального компонента тимуса.

При облучении в дозе 0,5 Гр отмечается нормализация гистологической структуры тимуса. В дольках четко определяется кора и мозговое вещество. При этом плотность лимфоцитов в коре выше, чем в мозговом веществе, а относительный объем мозгового вещества превышает относительный объем коры (таблица). Субкапсулярная зона долек представлена 2–4 рядами крупных лимфоидных клеток. Эпителиальный компонент коры определяется с трудом вследствие высокой плотности лимфоцитов. В мозговой зоне эпителиоциты выявляются четко, равно как и немногочисленные мелкие тельца вилочковой же-

лезы. Последние в коре не встречаются. В мозговом веществе обнаруживаются лимфоциты в просветах сосудов и в зонах ВПП, однако по сравнению с облучением в дозе 0,1 Гр при облучении в дозе 0,5 Гр это явление менее выражено. Сохраняется тенденция к уменьшению стромального компонента.

В тимусах животных, подвергшихся γ -облучению в дозе 1,0 Гр, выявлены признаки так называемой фолликулярной гиперплазии. При этом в железе выявлялись преимущественно крупные дольки, а также встречались и мелкие овальные, и приближающиеся к треугольной форме дольки. В мелких дольках разделение на кору и мозговое вещество не определялось. Дольки выглядят гиперхромными вследствие большого содержания в них лимфоцитов, расположенных в виде диффузного лимфоидного плато. В крупных дольках граница между корой и мозговым веществом определялась, так как плотность клеток в коре значительно превышала этот показатель в мозговом веществе. Как результат, относительный объем коры был большим по сравнению с относительным объемом мозгового вещества (таблица). Обращало на себя внимание наличие нехарактерных для нормального тимуса лимфоидных фолликулов, расположенных преимущественно в коре, а изредка и в мозговом веществе. Фолликулы представляли собой округлые образования, состоящие преимущественно из мелких и средних лимфоцитов. По сравнению с диффузным корковым плато и тем более с мозговым веществом, фолликулы выглядели гиперхромными. В большинстве фолликулов отмечалась так называемая картина «звездного неба», когда Т-лимфоциты располагались в виде короны вокруг крупного ШИК-позитивного макрофага. В отдельных фолликулах обнаруживались светлые центры, в которых определялись плазматические клетки и макрофаги. В мозговом веществе обнаруживаются лимфоциты в просветах сосудов и в зонах ВПП.

Указанное свидетельствует о начавшемся процессе восстановления лимфоидной популяции тимуса под воздействием γ -облучения в дозе 0,1 Гр. Выявлены признаки усиленной миграции тимоцитов, по-видимому, из костного мозга и Т-зон периферических иммунных органов. Под влиянием γ -облучения в дозе 0,5 Гр в тимусе продолжается восстановление лимфоидной популяции, по-видимому, вследствие активации пролиферативных процессов непосредственно в тимусе, тогда как миграция лимфоцитов извне в данном случае играет меньшую роль. Однако под влиянием γ -облучения в дозе 1,0 Гр в тимусе отмечается фолликулярная гиперплазия лимфоидного компонента вследствие активации пролиферативных процессов в тимусе.

При изучении морфологических особенностей тимуса при хроническом воспалении на 7-е сутки (в контроле) в сравнении с нормой практически во всех наблюдениях обнаруживаются признаки III фазы АТ тимуса, описанной выше. В 60 % случаев III фаза АТ тимуса развивается на фоне фолликулярной гиперплазии железы. Последнее подтверждается наличием лимфоидных фолликулов как в коре, так и в мозговом веществе. Кора при этом выглядит светлой, так как плотность тимоцитов в ней невелика, а мозговое вещество, наоборот — гиперхромное вследствие высокой плотности тимоцитов. Относительный объем коры не превышает показателя мозгового вещества (таблица). Фолликулы, располагающиеся как в коре, так и в мозговом веществе, обнаруживаются легко, так как плотность расположения в них тимоцитов достаточно высокая. В фолликулах выявляется картина «звездного неба», в единичных фолликулах имеются светлые центры. Как известно, картина «звездного неба» может быть связана с усилением пролиферации лимфоцитов под влиянием тимических гормонов или макрофагального интерлейкина-1. По данным [11], приток макрофагов в корковое вещество в этот период связан с усиленным апоптозом кортикальных тимоцитов.

В корковом веществе четко определяется эпителиальный компонент, хорошо выражены периваскулярные пространства. Последние характеризуются повышенной клеточностью по сравнению с внутренними зонами коры. В периваскулярных пространствах определяются Т-лимфоциты, макрофаги, В-лимфоциты, плазмобласты и плазмциты. В связи с повышенной плотностью медуллярных тимоцитов эпителиальный компонент, тимические тельца и периваскулярные пространства при гистологическом исследовании выявляются с трудом. Мелкие тельца вилочковой железы определяются как в коре, так и в мозговом веществе.

Таким образом, при хроническом воспалении к 7-м суткам в тимусе, по-видимому, вначале развивается гиперплазия лимфоидного компонента, а затем формируется III фаза АТ тимуса. Для воспаления характерна гиперплазия костного мозга [12] и, возможно, гиперплазия тимуса. Вместе с тем продолжается медиаторная и, по-видимому, аутоантигенная стимуляция тимуса и начинается его истощение. Учитывая то, что данный процесс — хроническое воспаление, истощение не разрешается.

При γ -облучении в дозе 0,1 Гр животных с хроническим воспалением к 3-м суткам и забое — на 7-е также, как и в группе без облучения, во всех наблюдениях обнаруживаются

признаки III фазы АТ тимуса, характеризующейся так называемой инверсией слоев. При этом корковый слой выглядит более светлым, а мозговое вещество — более темным вследствие характерной плотности лимфоидных клеток в этих зонах. Как следует из данных таблицы, в диффузных лимфоидных плато коры плотность Т-клеток значительно ниже таковой в мозговом веществе. Во всех случаях этой группы АТ тимуса сочетается с признаками фолликулярной гиперплазии тимуса.

Лимфоидные фолликулы располагались как в коре, так и в мозговом веществе. Относительный объем коры практически равнялся относительному объему мозгового вещества (таблица). В фолликулах выявлялась картина «звездного неба», иногда отмечались светлые центры.

Из-за низкой плотности кортикальных тимоцитов в коре хорошо определялся эпителиальный компонент и периваскулярные пространства. В ВПП выявлялось обилие лимфоидных клеток. Вследствие повышенной плотности медуллярных тимоцитов эпителиальный компонент, тимические тельца, а также ВПП выявлялись с трудом. Мелкие тельца вилочковой железы обнаруживались как в коре, так и в мозговом веществе.

При γ -облучении в дозе 0,5 Гр крыс этой группы в тимусе при гистологическом исследовании существенные морфологические особенности по сравнению с контролем в отдельных наблюдениях не выявлены. Во всех наблюдениях обнаружены признаки гиперплазии тимуса, на фоне которых отмечалась АТ железы II или III фазы. Однако если в контроле гиперпластические процессы обнаружены в 60 % случаев (в виде фолликулярной гиперплазии), то в данной группе — в 100 % наблюдений. Кроме фолликулярной гиперплазии отмечалась и гиперплазия тимуса без формирования фолликулов — так называемая диффузная гиперплазия тимуса (соответственно в 60 и 40 % случаев). Еще одной особенностью явилось обнаружение в 30 % случаев II фазы АТ тимуса, тогда как в остальных 70 % случаев отмечалась III фаза. Показатели плотности лимфоцитов в коре и мозговом веществе тимусов приведены в таблице. Плотность лимфоцитов в коре при АТ II фазы практически не отличается от таковой в мозговом веществе, вследствие чего граница между зонами не определяется. Из данных таблицы также следует, что при АТ II фазы мозговое вещество несколько превышает корковое, тогда как при АТ III фазы относительные объемы коры и мозгового вещества практически одинаковы.

При γ -облучении в дозе 1,0 Гр в тимусе выявляется гистологическая картина, подобная описанной при действии γ -облучения в дозе

0,5 Гр. Разница состоит лишь в количестве наблюдений с наличием фолликулярной и диффузной гиперплазий, а также АТ II и III фаз. В данной группе фолликулярная гиперплазия тимуса выявлялась в 80 % случаев, а диффузная — в 20 %. АТ II фазы отмечалась в 40 % наблюдений, а АТ III фазы — в 60 % случаев. Морфометрические показатели приведены в таблице.

Таким образом, в отдаленном периоде после облучения при хроническом воспалении (на 7-е сутки при облучении к 3-м суткам) под влиянием γ -облучения в дозе 0,1 Гр в тимусе экспериментальных животных существенные изменения по сравнению с контролем не происходят. При этом выявляется как бы «замерший» на III фазе АТ тимус с признаками фолликулярной гиперплазии. Под влиянием γ -облучения в дозе 0,5 Гр в тимусе по сравнению с контролем несколько усилены проявления гиперпластических процессов в лимфоидном компоненте, с одной стороны, и уменьшена степень выраженности АТ тимуса — с другой. Под влиянием γ -облучения в дозе 1,0 Гр в тимусе по сравнению с контролем усилены проявления гиперпластических процессов в лимфоидном компоненте с формированием фолликулярной и диффузной гиперплазии тимуса и развивающейся на ее фоне АТ тимуса.

При облучении в дозе 0,1 Гр животных с хроническим воспалением к 7-м суткам и забое сразу после облучения гистологическое строение тимуса экспериментальных животных приближается к физиологической норме. Лишь в 10 % случаев отмечались признаки фолликулярной гиперплазии с преимущественным расположением фолликулов в коре долек. Фолликулы были округлой или овальной формы, гиперхромными, не содержали светлых центров, однако практически во всех фолликулах выявлялась картина «звездного неба».

В 90 % наблюдений тимус состоял из долек различного размера овальной или округлой формы. В дольках четко определялись кора и мозговое вещество. При этом кора была гиперхромной, а мозговое вещество — светлым вследствие большей плотности кортикальных тимоцитов (таблица). Мозговое вещество преобладало над корковым, о чем свидетельствуют данные таблицы.

ВПП четко выражены и представлены тонкими соединительнотканскими прослойками, содержащими зрелые Т- и В-лимфоциты, макрофаги, фибробласты.

При облучении в дозе 0,5 Гр выявлена неоднородная гистологическая картина тимуса. В 50 % наблюдений отмечались признаки диффузной гиперплазии. В 40 % наблюдений гистологическое строение тимуса приближа-

лось к физиологической норме и соответствовало описанному при облучении в дозе 0,1 Гр. Кроме того, в 10 % случаев в тимусе обнаружены признаки атрофии, по-видимому, как проявление акцидентальной инволюции V фазы.

Так как преобладали гиперпластически измененные железы, морфометрия проводилась именно в этих случаях. При гиперплазии тимус был представлен дольками, в которых четко определялось как корковое, так и мозговое вещество, так как плотность лимфоцитов в коре была выше, чем в мозговом веществе. Плотность клеток как в коре, так и в мозговом веществе значительно превышала контрольные показатели. Относительный объем коры превышал относительный объем мозгового вещества (таблица). Из-за высокой плотности расположения как кортикальных, так и медуллярных тимоцитов эпителиальный компонент тимуса выявлялся с трудом. При ШИК-реакции, а также при окраске по ван Гизон четко выявлялись ВПП. В сосудах тимуса и ВПП обнаруживалось большое количество тимоцитов, отмечались В-лимфоциты, макрофаги и плазмоциты.

При действии γ -облучения в дозе 1,0 Гр в тимусе развивается фолликулярная гиперплазия. Во всех наблюдениях крыс этой группы в дольках тимуса четко определялись кора и мозговое вещество. При этом кора была гиперхромной, а мозговое вещество — гипохромным вследствие большей плотности кортикальных тимоцитов. Анализ относительных объемов основных структурных компонентов тимуса свидетельствовал о преобладании мозгового вещества над корковым (таблица). Субкапсулярная зона была расширена и состояла из 3–4 рядов крупных лимфоцитов. Во многих клетках отмечались картины митозов. Эпителиоциты коры определялись с трудом. В коре выявлялись многочисленные фолликулы. В последних отмечалась картина «звездного неба». Светлые центры в фолликулах не определялись. В мозговом веществе тимусов изредка выявлялись отдельные фолликулы. При окраске гематоксилин-эозином четко определялись эпителиоциты, а также мелкие тельца вилочковой железы. В каждой дольке насчитывается от 2 до 3 телец.

Таким образом, под влиянием γ -облучения в дозе 0,1 Гр к 7-м суткам хронического воспаления в тимусе экспериментальных животных происходит восстановление лимфоидного компонента, по-видимому, как вследствие миграции тимоцитов из костного мозга и периферических органов, так и вследствие их пролиферации непосредственно в коре тимуса. Доза 0,5 Гр вызывает неоднотипные изменения, проявляющиеся в одних случаях гиперплазией тимуса, в других — атрофией его

лимфоидного аппарата, а в третьих случаях гистологическая картина приближается к физиологической норме. Однако при увеличении дозы до 1,0 Гр в тимусе развиваются выраженные пролиферативные процессы лимфоидного компонента с формированием так называемой фолликулярной гиперплазии тимуса.

На 14-е сутки хронического воспаления без облучения (контроль) во всех наблюдениях в тимусе выявлялась гиперплазия лимфоидного компонента практически без формирования фолликулов. Фолликулы отмечались лишь в одном наблюдении и локализовались в коре тимуса, тогда как в преимущественном большинстве случаев фолликулы в коре, равно как и в мозговом веществе тимусов, не определялись. Тимусы были представлены дольками, в которых четко определялось как корковое, так и мозговое вещество. Плотность клеток как в коре, так и в мозговом веществе значительно превышала контрольные показатели. Относительный объем коры был выше относительного объема мозгового вещества (таблица). Высокая плотность расположения как кортикальных, так и медуллярных тимоцитов не позволяла легко идентифицировать эпителиальный компонент тимуса. При ШИК-реакции, а также при окраске по ван Гизон четко выявлялись ВПП и соединительнотканый компонент железы. В сосудах тимуса и ВПП обнаруживалось небольшое количество тимоцитов, в периваскулярных пространствах отмечались также и единичные В-лимфоциты, лучше были представлены макрофаги и плазмоциты.

Таким образом, при хроническом воспалении на 14-е сутки в тимусе наблюдается гиперплазия лимфоидного компонента, преимущественно диффузный вариант.

При облучении в дозе 0,1 Гр к 7-м суткам хронического воспаления и забое на 14-е сутки в гистологической картине тимуса существенные изменения по сравнению с контролем не обнаруживаются. Практически во всех наблюдениях в железе отмечается описанная диффузная гиперплазия тимуса. Особенностью этих случаев является развивающаяся на фоне гиперплазии АТ. В 50 % наблюдений она соответствовала II фазе и в 50 % случаев — III фазе.

В зависимости от фазы АТ тимуса в дольках определялось или не определялось разделение на кору и мозговое вещество, а также различалась плотность тимоцитов в обеих зонах. Так, при АТ II фазы граница между зонами в дольках не определялась, так как плотность лимфоцитов в коре и мозговом веществе не различалась. Относительный объем коры преобладал над относительным объемом мозгового вещества, что характерно для ги-

перплазированного тимуса (таблица). При АТ III фазы граница между корой и мозговым веществом была четкой, так как происходила инверсия слоев, когда кора была гипохромной, а мозговое вещество — гиперхромным. При этом плотность кортикальных тимоцитов была ниже, чем медуллярных, а относительные объемы коры и мозгового вещества практически не различались (таблица). В сосудах тимуса и ВПП по сравнению с контролем обнаруживалось большое количество тимоцитов, а в периваскулярных пространствах отмечались В-лимфоциты, макрофаги и плазмоциты.

При γ -облучении в дозе 0,5 Гр во всех случаях в тимусе отмечалась выраженная фолликулярная гиперплазия. При этом фолликулы располагались как в коре, так и в мозговом веществе. Границы между корой и мозговым веществом определялись четко, так как плотность кортикальных тимоцитов была выше таковой в мозговой зоне. Кортикальное вещество преобладало над мозговым, о чем свидетельствует анализ относительных объемов основных структурных компонентов тимуса (таблица). В коре отмечалась картина «звездного неба», подобная картина выявлялась и в фолликулах. Светлые центры обнаруживались в единичных фолликулах, в их составе кроме больших лимфоцитов выявлялись макрофаги и плазмобласты.

При γ -облучении в дозе 1,0 Гр отмечается нормализация гистологической структуры тимуса. В дольках четко подразделяются кора и мозговое вещество. Субкапсулярная зона представлена 2–3 слоями лимфоидных клеток. Плотность клеток в коре высокая, в мозговом веществе ниже. Относительный объем мозгового вещества больше, чем коркового (таблица). В коре отмечается картина «звездного неба». Эпителиоциты коры определяются с трудом из-за плотного расположения тимоцитов. ШИК-реакция выявляла многочисленные макрофаги, а также крупные, треугольной формы эпителиоциты. В мозговом веществе эпителиальный компонент опреде-

ляется без труда. В дольках насчитывалось от 2 до 4 мелких телец вилочковой железы, локализующихся исключительно в медуллярной зоне. Хорошо определялись ВПП.

Таким образом, под влиянием γ -облучения в дозе 0,1 Гр к 7-м суткам хронического воспаления в отдаленном периоде (на 14-е сутки) в тимусе на фоне гиперплазии лимфоидного компонента формируется картина АТ II и III фаз. Под влиянием γ -облучения в дозе 0,5 Гр в тимусе выявляются выраженные гиперпластические процессы в лимфоидном компоненте с одновременным формированием I фазы АТ железы. При дозе 1,0 Гр в тимусе отмечается восстановление лимфоидной популяции до физиологической нормы. На фоне нормального гистологического строения тимуса формируется АТ I фазы.

Выводы

Хроническое воспаление приводит к акцидентальной трансформации тимуса различных степеней во все исследуемые сроки воспаления, что является адекватным ответом на продолжительное антигенное и медиаторное стимулирование, свойственное хроническому воспалению, причем в более поздние сроки воспаления (7-е и 14-е сутки) обнаруживается гиперплазия тимуса, по-видимому, как результат продолжительного стресса, а также, возможно, вследствие стимуляции костномозгового лимфопоэза.

При действии низкоинтенсивного γ -излучения практически во всех случаях наблюдается усиление процессов пролиферации в тканях тимуса, приводящих к гиперплазии мозгового и коркового вещества тимуса на фоне снижения темпов акцидентальной трансформации на 3-и сутки воспаления, что в ряде случаев приводит к нормализации структуры тканей тимуса. При этом не обнаруживается четкой дозовой зависимости интенсивности пролиферации, однако в ряде случаев имеет место бимодальный характер дозовой кривой, выявляющей сходные клеточные ответы при дозах 0,1 и 1,0 Гр.

Список литературы

1. Бурлакова Е.В., Голощанов А.Н., Горбунова Н.В. и др. Особенности биологического действия малых доз облучения. Радиационная биология. Радиоэкология 1996; 36, 4: 610–632.
2. Радиобиологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. К.: Наук. думка, 1990. 215 с.
3. Biological Effects at Low Doses — Models, Mechanisms and Uncertainties. Report to the General Assambley. 48-session of UNSCEAR. Vienna, 12–16 April, 1999.
4. Струков А.И., Пауков В.С., Кауфман О.Я. Общая патология человека. М.: Медицина, 1990; 2. 373 с.
5. Пауков В.С., Шлопов Б.В., Ермакова Н.Г. Патологические аспекты хронического воспаления. Арх. патологии 1998; 1: 3–10.
6. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет. Вмешательство ионизирующих излучений в ключевые иммунные процессы. Радиационная биология. Радиоэкология 1999; 39, 1: 181–189.
7. Neta R. Radiation effects on immune system. Immunological Encyclopedia. London, 1992: 1298–1301.
8. Рябухин Ю.С. Низкие уровни низкоинтенсивного излучения и здоровье: системный подход (Аналитический обзор). Мед. радиология и радиационная безопасность 2000; 45, 4: 5–45.

9. Ghosh A.K., Hirasawa N., Niki H., Ohuchi K. Cyclooxygenase-2-mediated angiogenesis in carrageenan-induced granulation tissue in rats. *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 2000; 295: 802–809.

10. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия; Пер. с англ. М., 1969. 646 с.

11. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В. и др. Патология тимуса у детей. СПб.: СОТИС, 1996. 271 с.

12. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТИМУСА ПІД ВПЛИВОМ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО γ -ВИПРОМІНЮВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ

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

На моделі хронічного асептичного карагенінового запалення у щурів показано, що низькоінтенсивне γ -випромінювання, в тому числі й в малих дозах, значно впливає на морфологічні зміни в тимусі при хронічному запаленні. У всіх випадках спостерігається посилення процесів проліферації в тканинах тимуса, що призводить до гіперплазії мозкової і коркової речовини тимуса на тлі зниження темпів акцидентальної трансформації на 3-тю добу запалення, що у ряді випадків призводить до нормалізації структури тканин тимуса. При цьому не виявляється чіткої дозової залежності інтенсивності проліферації, проте у ряді випадків має місце бімодальний характер дозової кривої, яка виявляє схожі клітинні відповіді при дозах 0,1 і 1,0 Гр.

Ключові слова: тимус, низькоінтенсивне γ -випромінювання, хронічне запалення.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THYMUS UNDER INFLUENCE OF LOW DOSE-RATE γ -RADIATION AT THE CHRONIC INFLAMMATION

N.A. Klimenko, I.V. Sorokina, O.S. Varvaricheva

On the model of chronic aseptic inflammation in rats it was shown that low dose-rate gamma-radiation, including radiation in low doses, significantly effects on morphological changes in thymus at chronic inflammation. In all cases increase of proliferation in thymus tissues is revealed, which leads to hyperplasia of medullar and cortical substances at decrease of level of accidental transformation on 3rd day of inflammation that in some cases results in normalization of the structure of thymus tissues. At that there is no evidence of clear dose dependence of proliferation intensity. However, in some cases bimodal nature of dose dependence curve is revealed, where cellular responses are similar at 0.1 and 1.0 Gy.

Key words: thymus, low dose-rate gamma-radiation, chronic inflammation.

Поступила 19.09.06

ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛІВ У ПІДГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

О.В. Сіренко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Встановлено, що вплив ксенобіотиків зумовлював активацію гіпоталамо-гіпофізарної та адреномедулярної систем, викликав різноспрямовані зміни рівнів простагландинів та лейкотрієнів, що свідчить про функціональне адаптаційно-компенсаторне напруження гомеостазу за наявності досліджуваних органічних сумішей.

Ключові слова: поліетиленгліколи, гістогормони, лейкотрієни, адаптація.

Однією з актуальних проблем сучасної теоретичної та практичної медицини є визначення впливу на організм людини великої кількості хімічних чинників, що потрапляють у навколишнє середовище, в тому числі вперше синтезованих, біологічна дія яких невідома. До таких речовин відносяться нові органічні суміші на основі поліетиленгліколів (гідралічні, гальмівні, охолоджуючі рідини), що широко використовуються у народному господарстві. Дані літератури свідчать про спроможність поліетиленгліколів та основних їх компонентів негативно впливати на деякі органи та системи теплокровних тварин [1], що зумовлює доцільність визначення їх впливу на основні види обміну та гомеостаз організму як найважливіший фактор підтримання внутрішньої динамічної постійності метаболічних процесів. Гомеостаз забезпечує спроможність організму до захисно-приспосовних адаптаційних реакцій, які дозволяють адекватно відреагувати на зміни навколишнього середовища шляхом активації деяких фізіологічних механізмів [2, 3]. Специфічні та неспецифічні адаптаційні реакції забезпечуються складною взаємодією нервової, імунної та ендокринної систем. Зміни метаболізму та обміну речовин у відповідь на стрес регулюються гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовим та тиреоїдним комплексом за допомогою ефекторних гормонів [4, 5], тому велике значення має одночасне комплексне системне вивчення функціонального стану кожної з цих систем за наявності ксенобіотиків.

Метою роботи було визначення динаміки гормонального стану білих щурів, що отримували органічні суміші на основі поліетиленгліколів, в умовах підгострого експерименту.

Матеріал і методи. Експеримент проведено на 6 групах (по 10–12 тварин) щурів популяції Вістар обох статей масою (180±10) г, які протягом 40 діб отримували перорально 1,84 і 0,184 г/кг охолоджуючої рідини 40

(ОЖ-40); 1,917 і 0,1917 г/кг ОЖ-65 та 1,17 і 0,117 г/кг гідралічної рідини (ГР) для північного використання, що відповідало 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀. Усі суміші виготовлено на основі монометиллових ефірів поліетиленгліколів марок Лапрол 504-2-100, Лапрол 604. Контрольна група щурів протягом експерименту отримувала воду по 2,0 мл на добу. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду у водному розчині. Наприкінці експерименту радіоімунологічними методами [6] оцінювали гормональний стан, визначаючи рівні гормонів залоз внутрішньої секреції та гістогормонів: соматотропіну (СТ), лютропіну (ЛЮ), фолітропіну (ФТ), прогестерону (ПГ), тестостерону (ТС), пролактину (ПЛ), кортикотропіну (АКТГ), тиреотропіну (ТТГ), тироксину (Т₄), трийодтиропіну (Т₃), кальцитоніну (КТ), інсуліну, глюкагону та простагландинів — ПГЕ_{1α}, ПГЕ_{2α}, простаглініну — 6-кето-ПГФ_{1α}, ПГФ_{2α}, лейкотрієнів С₄ та В₄. Для визначення рівнів простагландинів використовували конкурентні відносини радіоактивного та нерadioактивного антигенів у пробі на обмежену кількість місць зв'язування користувалися набором ізотопів АНВНР (ПГФ_{2α}-³H). Рівні ПГЕ₁ та ПГЕ₂ визначали за допомогою набору реактивів фірми Advanced Magnet Ics. (США), вміст лейкотрієнів В₄ та С₄ — за допомогою радіоімунологічних наборів фірми Amersham (Великобританія) методом [7]. Результати досліджень оброблено з використанням методу Стьюдента-Фішера.

Результати та їх обговорення. Особливу увагу в останній час приділяють дослідженням впливу незначних та субтоксичних доз ксенобіотиків протягом тривалого часу [3]. Встановлено, що всі речовини як у 1/10, так і у 1/100 ДЛ₅₀ порушували динаміку рівнів майже всіх гормонів (табл. 1).

У сироватці крові зареєстровано підвищення рівнів глюкагону, глюкози, Т₄, АКТГ, ФСТ та зниження рівнів Т₃, інсуліну, КТ, ТТГ,

Таблиця 1. Динаміка гормонального стану білих щурів у підгострому експерименті під впливом 1/100 ДЛ₅₀ органічних сумішей (M±m)

Показник сироватки крові	Контроль	Органічні суміші		
		ОЖ-40	ОЖ-65	ГР
T ₃ , мкЕД/мл	0,90±0,06	0,74±0,03*	1,56±0,12*	1,80±0,15*
T ₄ , мкЕД/мл	61,98±4,07	86,19±1,81*	82,79±2,35*	98,07±2,61*
АКТГ, пг/мл	39,14±3,23	158,69±12,29*	198,86±11,03*	189,45±13,36*
ТТГ, мкЕД/мл	11,31±1,40	7,93±0,52	5,67±0,32*	5,94±0,21*
ФСГ, miv/ml	27,94±2,36	48,54±3,93*	40,35±2,15*	43,14±1,88*
ПЛ, miv/ml	3088,14±557,64	2974,23±492,61	2686,43±478,54	2657,31±463,19
ЛГ, мкЕД/мл	4,29±0,34	2,39±0,22*	2,37±0,28*	2,46±0,29*
ПГ, ммоль/мл	25,16±3,43	23,14±4,31	20,64±2,89	23,14±1,79
ТС, мкЕД/мл	0,78±0,04	0,76±0,03	0,74±0,04	0,78±0,03
Інсулін, мкЕД/мл	46,24±2,90	25,97±1,62*	22,97±1,54*	33,27±2,13*
КТ, мкЕД/мл	49,18±2,91	30,96±1,53*	27,94±1,60*	32,49±1,74*
Глюкоза, пг/мл	3,59±0,31	6,36±0,31*	6,24±0,28*	4,96±0,32*
Глюкагон, нмоль/мл	206,94±15,24	282,69±13,04*	299,34±17,23*	285,26±9,23*

Примітка. Тут і в табл. 2 * p<0,05, різниця показників вірогідна.

ЛГ; на показники ПГ, ТС і ПЛ органічні суміші не впливали. Відомо, що гіпоталамо-гіпофізарна система, наднирники та щитоподібна залоза відіграють найважливішу роль у процесі формування адаптаційно-присосовних реакцій в умовах стресу, в тому числі при впливі хімічних патогенів [6, 8]. Отримані дані свідчать про значну компенсаторну напругу гомеостазу, що супроводжується активацією метаболізму гормонів та фізіологічно активних речовин. Спроможність ОЖ-40, ОЖ-65 та ГР впливати на динаміку рівня гормонів обумовлює доцільність визначення стану гістогормонів — простагландинів та лейкотрієнів, які є продуктами метаболізму арахідонової кислоти. Вони мають важливе значення у регуляції нейрогормонального впливу на різні органи та системи, модулюючи багато фізіологічних процесів периферичних тканин (табл. 2).

Визначено різноспрямовану дію органічних сумішей на показники тканинних гормонів. У експериментальних тварин зареєстровано підвищення рівнів ПГЕ₁, ПГЕ₂, 6-кето-ПГЕ_{1α} та лейкотрієну В₄ у плазмі крові і зниження вмісту лейкотрієну С₄ і ПГФ_{2α}. Відомо, що до біологічних ефектів дії ПГЕ належать інгібіція шлункової секреції, агрегації тромбоцитів, індукція запальних процесів у тканинах, гіпотензивна та спазмолітична дія на гладку мускулатуру судин, бронхів. ПГФ зумовлюють звуження судин, бронхів, підвищення тону мати та модулюють аденілатциклазну активність [7, 8]. Зниження рівнів лейкотрієну С₄ підкреслює можливість гальмування механізмів гіперчутливості імунної системи під впливом досліджуваних органічних сумішей.

Експериментальні дані свідчать про значну компенсаторну напругу ендокринної сис-

Таблиця 2. Динаміка рівнів простагландинів та лейкотрієнів у плазмі крові білих щурів під впливом органічних сумішей у 1/100 ДЛ₅₀ (M±m)

Показник	Контроль	Органічні суміші		
		ОЖ-40	ОЖ-65	ГР
ПГЕ ₁ , пг/мл	3864,70±133,50	6653,20±194,40*	6158,40±199,63*	5098,90±197,19*
ПГЕ ₂ , пг/мл	1799,50±178,50	3795,50±169,30	3788,40±153,70*	3597,60±203,19*
ПГФ _{2α} , пг/мл	17,24±0,62	9,51±0,52*	10,06±0,34*	10,97±0,41*
ПГЕ, нмоль/мл	268,30±14,73	718,60±17,90*	812,24±26,90*	804,80±37,30*
6-кето-ПГЕ _{1α} , пг/мл	6,28±0,43	13,41±0,76*	13,24±0,63*	11,24±0,32*
Лейкотрієн В ₄ , пг/0,5 мл	11,97±0,34	16,94±0,82*	16,57±0,64*	17,14±0,72*
Лейкотрієн С ₄ , пг/0,3 мл	163,50±8,14	114,28±7,94*	103,34±7,92*	117,63±9,39*

теми на усіх досліджуваних рівнях, що співвідноситься з реакцією гомеостазу організму на стрес та адаптаційною напругою функції гіпоталамо-гіпофізарної та симпатoadреналової систем. В експерименті реєстрували переважно зниження рівнів гормонів, що може свідчити про розвиток виснаження ендокринної системи внаслідок тривалої дії досліджуваних речовин. У той же час динаміка простагландинів, простациклінів та лейкотрієнів відповідає суттєвій напрузі компенсаторних гомеостатичних механізмів. Усі органічні суміші справляли східну дію на метаболізм гормонів та глибоко порушували функцію залоз внутрішньої секреції та динамічну рівновагу біологічно активних речовин.

Таким чином, визначені адаптаційні реакції ендокринної системи свідчать про дисбаланс гормональної регуляції метаболізму в організмі білих щурів в умовах дії ксенобіотиків, що віддзеркалює значну напругу гомеостазу у процесі пристосування до впливу хімічних речовин.

Висновки

1. ОЖ-40, ОЖ-65 та ГР підвищували вміст у сироватці крові глюкозону, T_4 , АКТГ, ФСГ та

глюкози та знижували рівні інсуліну, КТ, ТТГ, ЛГ, що дозволяє припустити активацію гіпоталамо-гіпофізарної та адреномедулярної систем організму в умовах впливу ксенобіотиків.

2. Вплив органічних сумішей зумовлював підвищення у плазмі крові вмісту ПГЕ₁, ПГЕ₂, 6-кето-ПГЕ_{1α} та лейкотрієну В₄ на тлі зниження рівнів лейкотрієну С₄ та ПГФ_{2α}. Такі зміни показників свідчать про порушення безпосередньої регуляції нейрогормонального впливу на функціональний стан клітинної мембрани та напруження захисно-приспособних механізмів.

3. Визначені зміни ендокринної системи спрямовані на оптимізацію адаптаційно-компенсаторних можливостей організму шляхом функціонального напруження гомеостазу, в тому числі гіпоталамо-гіпофізарної, тиреоїдної та адреномедулярної систем.

Визначення стану та взаємодії різних регуляторних систем організму та основних видів обміну в умовах дії нових органічних сумішей на основі поліетиленгліколів є перспективою подальшого пошуку у напрямку визначення адаптаційних механізмів гомеостазу організму.

Список літератури

1. Жуков В.И., Резуменко Ю.К., Зайцева О.В. Тормозные и гидравлические жидкости: гигиенические аспекты охраны окружающей и производственной среды. Харьков: Принтал, 1999. 255 с.
2. Гаркави Л.Х., Квакуна Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д, 1990. 222 с.
3. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов. Лаб. диагностика 2006; 1 (35): 3–12.
4. Асмолов О.К., Шпота О.Є. Роль гормонів щитоподібної залози і факторів тимуса в регуляції функціональної інтеграції систем імунітету та гомеостазу у хворих на деструктивні форми хронічних неспецифічних захворювань легень. Одес. мед. журн. 2004; 2 (82): 33–36.
5. Ельский В.Н., Зяблицев С.В. Некоторые показатели нейрогормональной регуляции при черепно-мозговой травме. Одес. мед. журн. 2004; 3 (83): 80–82.
6. Dowell R.T., Atkins F.L., Love S. Beta-adrenergic receptors, adenylate cyclase activation and myofibril enzyme activity in hypothyroid rats. Am. J. Physiol 1994; 266, 6 (2): 2527–2534.
7. Samuelsson B., Dahlen S.E., Lindgren J. Leukotriens and lipoxins structures biosynthesis and biological effects. Science 1987; 237: 1171–1176.
8. Кучеренко Н.Е., Германюк Я.Л., Васильев А.Н. Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ. К.: Вища школа, 1986. 248 с.

ІЗМЕНЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА БЕЛЫХ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕЙ В ПОДОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.В. Сиренко

Установлено, что влияние ксенобіотиков обуславливало активацию гипоталамо-гипофизарной и адреномедулярной систем, вызывало разнонаправленные изменения уровней простагландинов и лейкотриенов, что свидетельствует о функциональном адаптационно-приспособительном напряжении гомеостаза в присутствии исследуемых органических смесей.

Ключевые слова: полиетиленгликоли, гистогормоны, лейкотриены, адаптация.

CHANGES OF THE HORMONAL STATUS OF WHITE RATS UNDER INFLUENCE OF MULTICOMPONENT MIXES ON THE BASIS OF POLYETILENGLYCOLES IN SUBACUT EXPERIMENT

E.V. Sirenko

It was determined, that influence of xenobiotics caused activation of gypotalamic-gypophysial and adrenmedullar systems, caused some changes of prostaglandins and leykotrienes levels, that testifies to a functional adaptive pressure of a homeostasis at presence of investigated organic mixes.

Key words: polietilenglycoles, gistogormones, leykotrienes, adaptive.

Поступила 06.07.06

АКТИВНОСТЬ NO-СИНТАЗНОЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В МОНИТОРИНГОВОЙ ОЦЕНКЕ ТОКСИФИКАЦИИ ОРГАНИЗМА КСЕНОБИОТИКАМИ

Н.Г. Щербань

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено содержание оксида азота и активность NO-синтазы в условиях подострого воздействия ксенобиотиков в целях оценки состояния окислительно-восстановительного гомеостаза организма экспериментальных животных. Установлена сопряженность свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов и NO-синтазной окислительной системы. Показано, что повышение содержания оксида азота и NO-синтазной активности является прогностически значимым мониторинговым показателем структурно-метаболической активности ксенобиотиков.

Ключевые слова: ксенобиотики, оксид азота, активность NO-синтазы, экспериментальные животные.

В последние годы в научной литературе появилось большое количество работ, в которых указывается на важную роль оксида азота (NO) как полифункционального регулятора структурно-метаболических процессов [1]. Согласно современным представлениям, газообразный химический медиатор NO играет универсальную роль регулятора физиологических функций сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем организма. Этот мессенджер вовлечен и во множество патологических процессов: выступает как патогенетический регуляторный и медиаторный фактор формирования нарушений гомеостатической функции организма; как аутокринная сигнальная молекула, NO участвует в проведении сигнала от мембранных рецепторов к молекулам внутриклеточных структур, в том числе и по гуанилатциклазному пути; как паракринный эффектор, NO вносит вклад в согласованную работу близлежащих клеток, участвуя в образовании молекулярных сетей межклеточной сигнализации.

NO отвечает за состояние тонуса сосудов, межклеточную коммуникацию, модуляцию нейротрансмиссии, уровень иммунной цитотоксичности, секрецию медиаторов и гормонов. Вместе с тем NO — потенциально токсичная молекула, которая широко представлена при атеросклерозе, гипертензии, сахарном диабете и других патологических состояниях организма. Эта молекула может быть губительной как для клеток, так и для внутриклеточных патогенных микроорганизмов.

Установлено, что цитотоксичность NO является результатом образования большого количества этих молекул. Двойственность действия NO проявляется в его способности защи-

щать клетку от апоптозных сигналов и вызывать апоптоз.

Будет ли молекула NO обладать цитотоксичностью, зависит от типа клетки, фазы ее развития, биохимического потенциала, локальной концентрации NO и других активных форм кислорода [2, 3].

В последнее время получено много новых данных, касающихся метаболизма NO в живой клетке, структуре NO-синтазы (NO-S). Установлено, что NO действует как важный регулятор таких общих клеточных процессов, как экспрессия генов и функциональная активность митохондрий [1–3].

В химическом отношении NO представляет собой короткоживущую (6–10 с) маленькую липофильную молекулу, состоящую из одного атома азота и одного атома кислорода и имеющую неспаренный электрон, что превращает ее в высокореактивный радикал, свободно проникающий через биологические мембраны и легко вступающий в реакции с другими соединениями [1, 2]. В организме NO синтезируется клетками из аминокислоты L-аргинина. Данный процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-S [4]. Последний является полифункциональной оксидоредуктазой, напоминающей по ряду свойств систему цитохром P₄₅₀ (цитохром P₄₅₀-редуктаза).

Идентифицированы три изоформы NO-S: нейрональная (nNO-S), индуцибельная (iNO-S), или макрофагальная (mNO-S), и эндотелиальная (eNO-S). Изоформы NO-S являются продуктами различных генов [4, 5]. Ген первой из них расположен в 7-й хромосоме, второй — в 12-й и третьей — в 17-й. Все изоформы NO-S катализируют образование NO в ответ на ре-

цепторную, химическую, биологическую или физическую стимуляцию. Механизм действия этих изоформ ферментов сходен и состоит в следующем: Ca^{2+} под влиянием нейромедиаторных стимулов входят в клетку, где в цитозоле связываются в единый комплекс с кальмодулином. Комплекс Ca -кальмодулин выступает как кофактор и активирует NO-S и продукцию NO. Последний, в свою очередь, активирует клеточный фермент гуанилатциклазу (ГЦ), что приводит к образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который опосредует все эффекты NO [1].

NO-S представляет собой группу ферментов, отличающихся сложностью строения (содержат субъединицу собственно NO-S и кальмодулин (Ca-M), ФАД, ФМН, тетрагидриобиптерин (BH_4), гем) и множественностью катализируемых реакций (аргинин-N (G)-гидроксилазная, N(G)-гидроксиаргининмонооксигеназная, цитохром С-редуктазная, НАДФ-Н-диафоразная, НАДФ-Н-оксидазная) [1–3].

Для активности NO-S необходимы кальцийсвязывающий белок Ca-M, а также коферменты и простетические группы: BH_4 , НАДФ-Н, ФМН, ФАД и гем. В молекуле фермента выделяют два домена: оксигеназный (гемовый) домен на N-конце и редуктазный — на C-конце. Редуктазный включается в транспорт электронов от НАДФ-Н, а в оксигеназном домене находится центр для связывания аргинина и активации кислорода. Между доменами расположен участок для связывания Ca-M, без которого любая форма фермента неактивна [1].

Следует отметить, что исследование содержания NO и активности NO-S в биологических объектах сопряжено со многими методическими трудностями. На сегодняшний день наиболее чувствительным признан метод, предусматривающий определение меченого L-цитруллина из содержащегося ^{14}C или ^3H -L-аргинина радиоизотопным методом. Накопление цитруллина можно измерить и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [6]. Однако при работе с биоматериалом бывает сложно учесть иные пути метаболизма цитруллина и аргинина, связанные с активностью других ферментов. Поскольку NO — короткоживущее и очень реакционно-способное соединение, его количественная регистрация более сложная, чем измерение содержания цитруллина.

Известно высокое сродство NO к гемму. Исходя из этого, непрямой метод основан на реакции NO с оксигемоглобином. Образующийся метгемоглобин определяют спектрофотометрически [7].

В ряде случаев проводят окисление NO до нитритов, нитратов и калориметрическое их выявление с реактивом Грисса [8].

Поскольку в катализируемой NO-S реакции происходит стехиометрическое окисление НАДФ-Н, можно спектрофотометрически оценить активность NO-S по исследованию N- ω -циклопропил-L-аргинина, аминоксидина, N-монометил-L-аргинина, N-нитро-L-аргининметилового эфира, N-нитро-L-аргинина и др. [9]. Известно, что NO оказывает активирующее влияние на гуанилатциклазный медиаторный каскад. В связи с этим предложен радиолигандный метод оценки NO-S активности по содержанию ГЦ, цГМФ и цГМФ-зависимой протеинкиназы [6]. Авторами [1–3] показано, что ЭПР-спектроскопический метод, обладающий многими преимуществами, недостаточно чувствителен и требует большого количества биоматериала. Известен еще один широко распространенный метод анализа NO-S — гистохимическое выявление NO-S по НАДФ-Н-диафоразной активности, в основе которого лежит реакция восстановления нитросинего тетразолия за счет электронов НАДФ-Н [10].

В связи с этим целью работы явилось изучение содержания оксида азота и активности NO-синтазы в условиях подострого воздействия ксенобиотиков при оценке состояния окислительно-восстановительного гомеостаза.

Материал и методы. Для оценки накопления NO и активности фермента NO-S определяли динамику содержания метгемоглобина в крови опытных животных, концентрацию L-цитруллина и L-аргинина в плазме крови, активность аденилат- и гуанилатциклазного каскада, монооксигеназную функцию микросомального окисления, а также активность фермента НАДФ-Н-диафоразы [6–10].

Объектами изучения явились полиоксипропиленполиол марки Л-303 и модифицированные этоксилаты алкилфенолов марки АФМ 9-10 (0,3), АФМ 9-12СН с регламентированными физико-химическими свойствами. Подострый опыт проведен на белых крысах, которым на протяжении 1,5 мес перорально вводили растворы веществ в 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀ с последующей оценкой содержания NO и NO-синтазной активности.

Известно, что метгемоглобин образуется в результате взаимодействия NO с оксигемоглобином. По величине содержания метгемоглобина в крови судили о содержании NO и активности NO-S. Концентрацию метгемоглобина определяли спектрофотометрически по Э.Л. Горну [7].

Аминокислоты L-цитруллин и L-аргинин определяли методом ионообменной хроматографии на автоматическом анализаторе аминокислот типа ААА-339 (Чехия). Для проведения калибровочных тестов, а также количественной оценки хроматограмм использова-

ли промышленные стандартные растворы аминокислот производства «Lachema» (Чехия), поставляемые в наборе реактивов к автоматическому анализатору аминокислот.

Нестабильная молекула NO легко трансформируется в NO₂, оценку которого осуществляли по цветной реакции с реактивом Грисса, приводящей к образованию диазокрасителя. Спектрофотометрически по величине оптической плотности судили о содержании NO₂ и, соответственно, NO в сыворотке крови [8].

Активность цАМФ, цГМФ, поглощения ⁴⁵Ca²⁺ мембранными фракциями, фосфоэстеразы определяли радиоизотопными методами, активность НАДФ-Н-диафоразы — гистохимически, НАДФ-Н-цитохром С-редуктазную активность — спектрофотометрически [11, 12]. Известно, что NO-S как полифункциональная оксидоредуктаза по своим свойствам и функциям близка к цитохрому P₄₅₀ и цитохрому P₄₅₀-редуктазе. Это позволило нам изучить состояние монооксигеназной системы микросом эндоплазматического ретикула гепатоцитов и экстраполировать эти результаты на NO-S активность. Состояние микросомального окисления оценивали по дыхательной и ферментативной активности, содержанию цитохромов P₄₅₀, b₅.

Статистическую обработку результатов проводили по Стьюденту–Фишеру.

Результаты и их обсуждение. В ходе комплексной полисистемной оценки влияния модифицированных этоксилатов алкилфенолов и полиоксипропиленполиола марки Л-303 в подостром опыте выявлены значительные динамические нарушения продукции NO и NO-S активности. Так, уровень содержания метгемоглобина под воздействием исследуемых препаратов в дозе 1/10 ДЛ₅₀ повышался во всех случаях к окончанию подострого опыта больше чем на 15 %, в частности под воздействием Л-303 — на 24,5 %. Под влиянием испытуемых ксенобиотиков изменялось содержание в плазме L-цитруллина и L-аргинина: уровень L-цитруллина повышался, а уровень L-аргинина снижался. Такая динамика, по всей вероятности, связана с активацией про-

цесса окисления субстрата L-аргинина в L-цитруллин ферментом NO-S и подтверждает усиление продукции NO и активности фермента NO-S. Многочисленными работами убедительно доказано, что в физиологических условиях короткоживущий NO быстро инактивируется оксидазной реакцией и переходит в нитрит или нитрат. В наших исследованиях установлено увеличение их содержания в сыворотке крови опытных животных по сравнению с контролем (таблица).

Установлено, что NO является мощным активатором одного из ключевых регуляторных внутриклеточных ферментов — ГЦ. Активированная ГЦ резко усиливает образование цГМФ, который через сложную систему биохимических реакций инициирует многие физиологические процессы, связанные с NO, и является важным медиаторным фактором формирования патогенетических основ развития многих заболеваний. Поскольку регулирующее действие внеклеточных сигналов на клетку опосредуется как гуанилат-, так и аденилатциклазной внутриклеточной передачей, то нами изучено влияние сложных органических смесей на структурно-функциональное состояние этих двух систем, где реализация действия химических сигналов может осуществляться через цАМФ и цГМФ. Результаты исследования воздействия препаратов показали, что под влиянием исследуемых веществ повышалась активность системы ГЦ—цГМФ в печени экспериментальных животных (p<0,05). Эти изменения функционирования внутриклеточных медиаторных систем сопровождались ингибированием поглощения ⁴⁵Ca²⁺ мембранами синапсом мозга и гепатоцитов печени (p<0,05), что, по всей видимости, связано с повышенной потребностью в ионах кальция для активации гуанилатциклазного медиаторного каскада, усиливающего окислительную функцию оксидоредуктаз и генерирующих продукцию АФК [9–12].

Результаты исследования содержания NO и активности фермента NO-S позволяют судить о существенном их повышении под воздействием Л-303 и модифицированных это-

Влияние модифицированных этоксилатов алкилфенолов и полиоксипропиленполиолов марки Лапроксиды на состояние NO-синтазной окислительной системы и продукцию оксида азота (1/10 ДЛ₅₀) (M±m)

Показатель	Контроль	Л-303	АФМ 9-10 (0,3)	АФМ 9-12СН
Метгемоглобин, %	1,71±0,23	24,52±1,60*	18,70±0,83*	22,61±1,32*
L-цитруллин, нмоль/мл	15,82±0,73	25,70±1,04*	27,32±0,98*	25,30±1,15*
L-аргинин, нмоль/мл	26,33±0,84	17,25±0,86*	19,11±0,65*	21,32±1,26*
NO ₂ , нмоль/мл	8,41±0,53	26,32±1,54*	32,50±1,76*	34,81±2,84*

* p<0,05.

ксилатов алкилфенолов в 1/10 ДЛ₅₀. Известно, что NO — необычная сигнальная молекула, свободно секретирующаяся из клетки без участия переносчиков, быстро передвигающаяся и проникающая в соседние клетки, не связываясь с мембранными рецепторами. Внутриклеточные эффекты NO зависят от его редокс-состояния. С биологической точки зрения наиболее важными являются редокс-формы, где валентность азота составляет 2+ и 3+ соответственно. Свободный радикал NO в клетке быстро взаимодействует с молекулярным кислородом, супероксидным анион-радикалом (O₂⁻) и металлами гемсодержащих и негемовых белков. В результате в клетке образуются нитрозильные комплексы гемового и негемового железа. Непосредственно с SH-группами белков взаимодействует NO⁺, который образуется из NO после восстановления или взаимодействия с металлами. В результате в клетке при достаточном количестве тиолов под влиянием NO происходит нитрозилирование и изменение активности металлосодержащих белков, а также белков, имеющих реактивные цистеины [1, 8].

Регуляция активности белков нитрозилированием — один из способов контроля функции этих белков в клетке. В случае образования больших количеств NO последний под действием NO-S может реагировать с O₂⁻, образуя другую АФК — пероксинитрит (ONOO⁻). Последний может вступать в реакцию восстановления с глутатионом и углекислым газом. В этом случае образуется нитропероксикарбонат ONO₂CO₂⁻, который может вызвать химическую модификацию реактивных остатков тирозина в белках, что сопровождается изменением их активности. Кроме того, токсичный пероксинитрит (ONOO⁻) может неэнзиматически продуцировать высокорекционно-способные гидроксильные радикалы (OH), включая таким образом молекулу NO в образовании новых АФК. Последние (OH, NO, ONOO⁻) могут окислять белки и липиды, разрушать структуру биологических мембран [7–9].

В основе разнообразия NO-эффектов в клетке лежат изменения редокс-формы молекулы NO, а также дополнительные реакции с металлами, тиолами и остатком тирозина в со-

ставе белков. Увеличение количества АФК в клетке может трансформировать эффекты NO из защитных в цитотоксические. Последние могут возникнуть не только при индукции NO-S эндотоксинами, но и при истощении в клетке резерва тиолов и увеличении концентрации АФК, что приводит к уменьшению скорости нитрозилирования белков. Исходя из этого, нами изучено состояние монооксигеназной системы (МОС) микросом гепатоцитов как основного генератора АФК.

Результаты исследований показали, что изучаемые группы препаратов в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ активировали о-деметилазу, НАДФ-Н и НАД-Н-цитохром С-редуктазную активность, эндогенное дыхание микросом, ПОЛ и содержание цитохрома P₄₅₀ (p<0,05). Проведя исследования функционирования МОС, мы установили активацию свободнорадикальных процессов и ПОЛ, которые способны трансформировать эффекты NO в сторону развития дистрофических и деструктивных нарушений в биологических мембранах структурно-функциональных единиц клетки.

Результаты гистохимических исследований НАДФ-Н-диафоразы печени также подтверждают высокую активность фермента NO-S и продукцию NO в группах животных, подвергавшихся воздействию ксенобиотиков в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀.

Таким образом, изучив влияние полиоксипропиленполиола Л-303 и модифицированных этоксиатов алкилфенолов на организм теплокровных животных, мы выявили сопряженность свободнорадикальных процессов, ПОЛ и окислительной NO-синтазной системы, которые сопровождалась напряжением функциональной активности систем оксидантно-антиоксидантного гомеостаза. Повышение содержания NO и NO-синтазной активности является прогностически значимым мониторинговым показателем структурно-метаболической активности ксенобиотиков в подострых условиях токсификации организма под воздействием 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ исследуемых веществ. Доза 1/1000 ДЛ₅₀ не влияла на содержание NO и NO-синтазную окислительную систему.

Список литературы

1. Гуревич К.Г., Шимановский Н.Л. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функция. Вопросы биологии, медицины и фармакол. химии 2000; 4: 16–21.
2. Мальшев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1977; 1: 49–55.
3. Зайцева О.В., Жукова Н.В., Броше Е.А. Состояние активности NO-синтазы и содержание оксида азота у больных псориазом. Вісн. проблем біології і медицини. Полтава, 2002: 80–85.
4. Nathan C., Xie Q. Nitric oxide synthases: roles, tools and control. Cell 1994; 79: 915–918.
5. Forstermann U., Closs E.I., Poilock J.S. et al. Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning and function. Hypertension 1994; 23: 1121–1131.
6. Moncada S., Higgs A. Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway. New Engl. J. Med. 1993; 329: 2002–2012.

7. Горн Л.Э. К методике клинического определения метгемоглобина в крови. Фармакология и токсикодинамика. Лаб. дело 1951; XIV, 4: 12–14.
8. Киселик І.О., Луцук М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливості визначення нітратів та нітритів у хворих на вірусні гепатити та жовтяницю і їх етіологія. Лаб. діагностика 2001; 3: 43–45.
9. Dawson V.L., Dawson T.M. Nitric oxide neurotoxicity. J. Chem. Neuroanat. 1996; 3–4: 179–190.
10. Жуков В.І., Мясоедов В.В. NO-залежні механізми токсичності синтетичних детергентів. Вісн. проблем біології і медицини 2002; 9–10: 12–21.
11. Латогуз І.К., Погорєлов В.М., Жуков В.І. Особливості, механізми та чинники синдрому взаємного ускладнення, що обумовлюють кардіопульмональну патологію. Буковин. мед. вісн. 2003; 7, 2: 157–163.
12. Чирков Ю.Ю., Тьщук І.А., Белушкіна Н.Н., Северина І.С. Гуанилатциклаза тромбоцитів крові людини. Біохімія 1987; 52, 6: 956–963.

АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗНОЇ ОКИСЛЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У МОНІТОРИНГОВІЙ ОЦІНЦІ ТОКСИФІКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ КСЕНОБІОТИКАМИ

М.Г. Щербань

Вивчено вміст оксиду азоту і активності NO-синтази в умовах підгострого впливу ксенобіотиків з метою оцінки стану окислювально-відновного гомеостазу організму експериментальних тварин. Встановлено взаємозв'язок вільнорадикальних процесів, перекисного окиснення ліпідів і окислювальної NO-синтазної системи. Показано, що підвищення вмісту оксиду азоту і NO-синтазної активності є прогностично значущим моніторинговим показником структурно-метаболическої активності ксенобіотиків.

Ключові слова: ксенобіотики, оксид азоту, активність NO-синтази, експериментальні тварини.

NO-SYNTHASE OXYDATION SYSTEM ACTIVITY IN MONITORING APPRAISEMENT OF TOXICITY OF THE ORGANISM BY XENOBIOTICS

N.G. Scherban

Oxide content and NO-synthase activity have been studied during subacute influence by xenobiotics for appraisement of oxidation-reduction homeostasis state of experimental organism. Interdependency of free-radical processes, peroxidation and NO-synthase oxidation system has been determined. It was showed, that increase of nitric oxide content and NO-synthase activity is prognostic important monitoring index of structural-metabolic xenobiotics' activity.

Key words: xenobiotics, nitric oxide, NO-synthase activity, experimental animals.

Поступила 07.04.06

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ

А.А. Сколожабський

Харківський державний медичний університет

Подано огляд наукової літератури за темою проблемних питань клітинної терапії. Показано достатню ефективність використання гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) плюрипотентного класу в регенеративних процесах кровотворних клітинних пулів за різних уражень імунної системи та зокрема при променевих імунодефіцитах; необхідність розробки більш сприятливих та економічних способів і методів культивування ГСК плюрипотентного класу; недостатню вивченість механізмів взаємодії ало- та ксеногенних клітин за умов променевого імунодефіциту. Найбільш науково прийнятним методом фенотипування ГСК прийнята оцінка експресії та виявлення специфічних поверхневих маркерів на клітинах.

Ключові слова: *стовбурові клітини, кістково-мозкова тканина, трансплантація, алогенні клітини, ксеногенні клітини, гістосумісність, імунофенотип, типізування антигенів, експресія маркерів, імунологічна відповідь.*

Проблемні питання клітинної трансплантації можна розподілити на дві великі зв'язані між собою групи: експериментально-доказові (теоретичні) і прикладні — клінічного характеру. Рекомендації експертів Національної медичної академії США (Stem cells and the future regenerative medicine National Academy Press.) і Національного інституту здоров'я США (Stem cells and the future research directions. Nat. Inst. of Health USA) про необхідність глибокого вивчення на адекватних біологічних моделях усіх можливих віддалених наслідків трансплантації стовбурових клітин перед використанням їх у клініці мають під собою досить серйозні підстави [1].

Перший досвід застосування суспензії кісткового мозку для терапії захворювань системи крові був описаний у 1896 році [2]. Відтоді послідовно використані різні способи введення гемопоетичних клітин (усереднену, внутрішньом'язову, внутрішньокісткову і, нарешті, найефективніший спосіб — внутрішньовенну) і оцінена ефективність фракцій нативних і оброблених клітин гемопоетичних органів (кістковий мозок, селезінка). Істотним стимулом розвитку трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) було повідомлення про тяжкі гематологічні порушення у постраждалих від атомного бомбардування в Хіросімі й Нагасакі в 1945 році. Бурхливе зростання атомної енергетики стимулювало вивчення потенційних можливостей трансплантації кісткового мозку як засобу захисту при радіаційній поразці.

У 1950 році L.O. Jacobson [3] було показано, що відновлення гемопоезу в летально опромінених мишей можливо з екранованої стегнової кістки, що практично підтвердило висловлену Максимовим у 1909 році гіпотезу

про циркуляцію ГСК у кровоносному руслі [4, 5]. E. Lorenz та ін. у 1952 році встановили, що в летально опромінених тварин кровотворення може відновлюватися після внутрішньовенної трансфузії клітин кісткового мозку [6], причому цитогенетичні характеристики кісткового мозку цих тварин відповідають клітинам донора, а не реципієнта [7]. У той же час було підтверджено імуносупресивну дію деяких цитостатичних препаратів (циклофосфану, 6-меркаптопурину). Фундаментальне відкриття великого комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex, МНС), до складу якого входять лейкоцитарні антигени людини (human leukocyte antigen, HLA) у подальшому дозволило встановити, що ступінь виразності імунологічного конфлікту між клітинами донора і реципієнтом при трансплантації кісткового мозку знаходиться під контролем генотипу [8, 9]. Перше успішне виконання алогенної трансплантації кісткового мозку і широке впровадження цього методу лікування безпосередньо пов'язані з удосконалюванням методів типування антигенів HLA-системи людини (імунологічних, молекулярно-біологічних методів) [10].

Перелічені наукові відкриття стали експериментальними моделями під час обговорення можливості корекції в клініці кістково-мозкової недостатності різної етіології, як первинної, так і вторинної (після пошкоджуючої дії цитостатичних препаратів і радіації на кістковий мозок), за допомогою трансплантації ГСК. Вперше успішна алогенна трансплантація кісткового мозку (ало-ТКМ) була виконана в 1968 році у США групою Р. Гуда у дитини, яка страждала на тяжку форму уродженого імунодефіциту. Основний внесок у розвиток теоретичних основ і клінічних

принципів трансплантації кісткового мозку внесли дослідження, проведені в клініці, керованій лауреатом Нобелівської премії Д. Томасом (Сіетл, США) [11].

Десятиліття потому були виконані перші трансплантації ГСК, отриманих шляхом лейкофезу з периферичної крові. У 1988 році у Франції для лікування дитини з анемією Фанконі як джерело ГСК уперше була використана пуповинна кров, а з листопада 2000 року в пресі почали з'являтися повідомлення про здатність ГСК диференціюватися в клітини різних типів тканин, що розширює зону їхнього клінічного застосування. Проте, трансплантація ГСК не скасувала розвитку реакції трансплантат проти хазяїна. Тому перед розмноженням ГСК *in vitro* необхідно виділити гомогенну популяцію кровотворних стовбурових клітин. Звичайно це досягається за допомогою маркерів, що дозволяють вибірково позначити ГСК моноклональними антитілами, ковалентно зв'язаними з флуоресцентною чи магнітною міткою, і виділити їх за допомогою відповідного клітинного сортера. При цьому питання про фенотипові характеристики ГСК остаточно не вирішено. А.Ю. Петренко, В.І. Грищенко [12] в якості претендентів на ГСК розглядають клітини, на поверхні яких наявні CD34, AC133 і Thy1 антигени і відсутні CD38, HLA-DR й інші маркери диференціювання (так звані CD34⁺Lin⁻ клітини). До маркерів лінійного диференціювання (lineage, Lin) зараховують глікофорин А (GPA), CD3, CD4, CD8, CD10, CD14, CD16, CD19, Cd20 [13]. Перспективними для трансплантації вважаються клітини з фенотипом CD34⁺CD45Ra^{low} CD71^{low}, а також CD34⁺Thy1CD38^{low}-c-Kit^{low}. Для виділення клітин з такими фенотиповими ознаками необхідно дуже дороге сучасне устаткування.

Також проблемним є питання про кількість ГСК, достатню для ефективної трансплантації. Джерелами стовбурових кровотворних клітин є кістковий мозок, периферична і кордова кров, а також ембріональна печінка. Експансія ГСК досягається при їхньому культивуванні за наявності ендотеліоцитів і гемопоетичних факторів росту. У різних протоколах для індукції проліферації ГСК застосовують мієлопротеїни, фактор стовбурових клітин, еритропоєтин, інсуліноподібні фактори росту, кортикостероїди і естрогени. При використанні комбінацій цитокінів *in vitro* можна досягти значного збільшення пула ГСК із піком їхнього виходу наприкінці другого тижня культивування [1].

За даними Європейської групи по трансплантації крові і кісткового мозку (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), у Європі в 2003 році функціонувало 490 трансплантаційних команд. Загальна

кількість трансплантацій у Європі в 2003 році склала 21 490. З них 14 216 були аутологічними і 7274 — алогенними. Кількість пацієнтів, що одержали в 2003 році першу трансплантацію ГСК, становила 17 852 від загальної кількості трансплантацій, у тому числі було виконано 6108 алогенних і 11 744 аутологічних трансплантацій. Різниця, що залишилася, припадає на повторні трансплантації. Близько 70 % трансплантацій виконували при мієломній хворобі, лімфогранулематозі, лімфомі й гострому мієлоїдному лейкозі [14].

За даними EBMT, у 2001 році у Європі за кількістю трансплантаційних команд лідувала Німеччина — 102, потім йшли Італія — 95, Іспанія — 72, Франція — 70, Великобританія — 54, Туреччина — 25, Бельгія — 20, Австрія — 15, Ізраїль — 6 [14].

Загальна кількість трансплантацій, виконаних у цих країнах, була такою: у Німеччині — 3499, в Італії — 3169, во Франції — 3143, у Великобританії — 2104, в Іспанії — 1873, у Бельгії — 527, в Туреччині — 373, в Ізраїлі — 368, в Австрії — 310. Але за кількістю трансплантацій, виконаних на 10 млн. населення, на 1-ше місце вийшов Ізраїль — 613, далі у порядку убавання Італія — 549, Франція — 526, Бельгія — 512, Іспанія — 467, Австрія — 378, Великобританія — 352, Туреччина — 55 [14].

Таким чином, наведені статистичні дані свідчать про те, що населення Ізраїлю більшою мірою охоплено трансплантаційною допомогою, ніж перераховані країни.

На території України в 2001 році трансплантації ГСК виконували в Київському центрі трансплантації кісткового мозку і Київській обласній онкологічній лікарні. В цих установах у 2001 році було виконано 37 трансплантацій, що склало 8 трансплантацій на 10 млн. населення України. У наших сусідів — Росії і Білорусії — ці показники склали відповідно 11 і 61 трансплантація на 10 млн. населення [14].

Вторинні імунodefіцити, їхня корекція. Стан імунної системи, як і будь-якого іншого органа (серця, печінки, легенів), характеризується комплексом морфологічних, функціональних і клінічних показників, властивих імунній системі в нормі. Вони й визначають імунний статус. Зміна будь-якого одного або декількох із цих показників свідчить про порушення імунного статусу, тобто про відхилення його від норми, і трактується як імунodefіцит. Отже, імунodefіцит — це зміна імунного статусу, зумовлена дефектами одного або декількох механізмів імунних реакцій [15].

Внаслідок іонізуючої радіації, хіміо- й променевої терапії страждає імунна система, у першу чергу, виникають вторинні імунodefіцити.

При вторинній імунологічній недостатності залежно від причини її розвитку різною мірою уражається кістковий мозок як джерело стовбурових кровотворних елементів, а отже, Т-, В-системи імунітету (лімфоїдні паростки диференціювання), а також фактори природної резистентності (фагоцити, комплемент, інтерферони й ін.); можливе їхнє спільне ураження, що призводить до зниження захисних функцій імунної системи, порушення регуляторних взаємозв'язків між системами імунітету. Зменшення кількості стовбурових клітин і порушення їх диференціювання призводять до стійких імунодефіцитів. Найбільш показовими при виникненні імунодефіцитних станів є променеві ураження, при яких кістковий мозок страждає в першу чергу [16, 17].

Останні десятиліття відзначені створенням нових технологій, заснованих на застосуванні клітинного матеріалу від різних джерел з фенотипічними ознаками, властивими стовбуровій клітині. На початку 80-х років ХХ століття недиференційовані плюрипотентні лінії стовбурових клітин були отримані з ембріобласта (внутрішньої клітинної маси) бластоцисти миші [18–20]. В результаті подальших наукових досліджень в галузі ембріональних стовбурових клітин (ЕСК) і їхнього клінічного застосування дійшли висновку, що використання алогенних трансплантатів спричиняє великий ризик виникнення ряду несприятливих факторів для життя пацієнта. Проблема онкологічної безпеки — головна при трансплантації ЕСК для клітинної терапії. Загальновідомі факти утворення тератом при введенні ЕСК імунодефіцитним (безтимусним) мишам. Так, здатність до утворення тератокарциноми після внутрішньочеревного введення ЕСК мишам була показана ще Stevens в 1970 році. А на здатність людських ЕСК до утворення тератокарцином вказували такі «піонери», як J. A. Thomson (1998) і B. Reubinoff (2000). Таким чином, утворення тератом і тератокарцином при введенні ЕСК в імунодефіцитну мишу є їхньою найважливішою характеристикою [21].

При алогенних трансплантаціях клітин, тканин і органів в організмі реципієнта розвиваються особливі імунологічні феномени, що одержали назву «реакція трансплантат проти хазяїна» і «реакція хазяїн проти трансплантата», що є однією з найбільш актуальних проблем сучасної трансплантаційної медицини й імунології. Цей феномен зумовлений наявністю різних алельних варіантів генів у донора й реципієнта, найбільш важливими з яких є гени головного комплексу гістосумісності (МНС), тому що Т-лімфоцити здійснюють свої цитотоксичні ефекти в результаті зв'язування з антигенами МНС. Ра-

зом з тим складний механізм розпізнавання Т-лімфоцитами чужорідних клітин і наявність речовин з вираженою імуносупресивною активністю (деякі гормони, фактори росту, простагландини та ін.) дають можливість обходу трансплантаційного бар'єра [22, 23]. Але й у цьому випадку ефективність алогенної трансплантації значно поступається аутогеному трансплантаціям.

Метою регенеративної медицини є відновлення форми й функції ушкоджених тканин. Один з потенційних терапевтичних підходів включає використання аутологічних клітин, отриманих з кісткового мозку. Прогрес у галузі трансплантації ядер, утворення експериментальних гетерокаріотичних клітин і спостережувана пластичність експресії генів і фенотипу в різних типів свідчать про пластичність ядра. Результати останніх досліджень доповнили ці відкриття й показали, що ендогенні клітини в кістковому мозку здатні включитися в дефектні тканини й репрограмуватися. Незалежно від механізму потенціал нової експресії генів у клітинах з кісткового мозку в тканинах-реципієнтах достатній для розвитку клітинної терапії як у проліферуючих, так і в постмітотичних тканинах [24].

Останнім часом результати наукових досліджень в галузі клітинної терапії дають підстави для використання донорських можливостей кісткового мозку, який завдяки морфогенетичній функції своїх лімфоцитів, а також ГСК здатний забезпечити регуляцію відновних процесів в органах різного фенотипу: у печінці при токсичному ушкодженні [25], дисліпідемії й атеросклерозі [26], різного генезу імунодефіцитних станах [27–29] і т. д. Інтерес до використання клітин кісткового мозку підсилюється не тільки можливістю його аутогеного застосування для регуляторної підтримки процесів відновної регенерації ушкоджених органів і тканин, але й можливістю відшкодування дефіциту клітин у тканинах [30, 31].

У зв'язку з цим розглядається доцільність трансплантації клітин кісткового мозку для здійснення клітинної терапії ушкодженого кісткового мозку аутогеною стовбуровими клітинами [32–34]. Використовуються різні стандартні методики одержання аутогеного стовбурових клітин плюрипотентного класу з кісткового мозку внутрішньої порожнини трубчастих кісток [32–34]. Як модель обирають внутрішньовидову алогенну трансплантацію ГСК з використанням лінійних мишей [35].

ГСК визначаються за їхньою здатністю давати всі гемопоетичні лінії *in vivo* і підтримувати утворення цих клітин протягом всього життя людини. При відсутності надійних прямих маркерів ГСК їхня ідентифікація й підрахунок залежать від функціональних і мульт-

тилінійних досліджень репопуляції *in vivo*. Незвичайно низька зустрічальність ГСК у будь-якій тканині й відсутність специфічного ГСК фенотипу зробили їхнє очищення й характеристику досить складним завданням. ГСК і примітивні гемопоетичні клітини можуть відрізнитися від зрілих клітин крові за відсутністю в них специфічних маркерів і наявністю деяких інших поверхневих антигенів, таких як CD14, CD34, CD45, CD68, CD133 (у людських клітинах) та c-kit, Sca-1 (у мишачих клітинах). Стовбурові клітини були ідентифіковані й охарактеризовані в різних тканинах. Обговорюються можливі загальні властивості стовбурових клітин. Висловлено припущення, що незалежно від їхнього лінійного походження стовбурові клітини відповідають подібним чином на регуляторні сигнали самовідновлення й диференціювання. Схоже на те, що контроль клітинного циклу, контроль асиметрії диференціювання, механізми клітинного захисту й репарації ДНК та зв'язані апоптоз/старіння сигнальні шляхи мають більш високий рівень регуляції в стовбурових клітинах, можливо, за рахунок подібних механізмів. Таким чином, запропоновано набір генів, характерних для всіх стовбурових клітин (генні маркери стовбурових клітин) [36].

Функціональний аналіз субпопуляцій примітивних гемопоетичних клітин призвів до створення декількох процедур для ізоляції клітинних популяцій, які дуже збагачені клітинами, що проявляють активність стовбурових клітин *in vivo*. Спрощені методи для одержання цих клітин з високим виходом були важливі для практичного використання таких наробітків [37–39].

ГСК широко використовувалися для ауто-і алотрансплантацій протягом десятиліть, хоча мало було відомо про їхню міграцію, виживання, самовідновлення та диференціацію. Сортування їх по CD34(+) маркеру [40, 41], що вони експресують на клітинній поверхні, призвело до відкриття ГСК в CD34(–) компартменті, що може передувати появі CD34(+) ГСК у процесі диференціювання. Донедавна стовбурові клітини в кістковому мозку вважали специфічними для гемопоезу. Експериментами, що включають клінічні випробування, показано утворення різних тканин, наприклад: мускульних, нервових клітин і гепатоцитів, після трансплантації медулярних клітин — і спростовано цю догму. Фактично, докази такого трансдиференціювання ГСК усе ще відсутні, і дані можуть бути отримані при вивченні диференціювання інших мультипотентних клітин, що є у кістковому мозку таких, як мезенхімальні стовбурові клітини й більш примітивні мультипотентні дорослі зародкові клітини й клітини побічної популяції [42].

В останні роки стало очевидним, що хемокін SDF-1 і його рецептор CXCR4 відіграють передову роль у нормальному гемопоезі. Вони є важливими для нормального гемопоезу протягом ембріогенезу й продовжують відігравати ключову роль у збереженні гемопоетичних прогеніторних клітин у мікрооточенні кісткового мозку в дорослих. У зв'язку з цим переривання взаємодій SDF-1/CXCR4 призводить до мобілізації гемопоетичних прогеніторних клітин, а стандартний протокол мобілізації перешкоджає їм. Аналогічно, взаємодії SDF-1/CXCR4 потрібні для хоумінгу й приживлення трансплантата під час трансплантації. SDF-1 регулює локалізацію лейкемічних клітин, і як їхні нормальні двійники більшість лейкемічних клітин відповідають на SDF-1 збільшеними адгезією, виживанням і проліферацією. Однак у деяких випадках відповіді лейкемічних клітин на SDF-1 можуть бути розрегульовані, а вплив цього на прогресування хвороби невідомий [43].

Зростання і диференціювання ГСК є високозалежними від регуляторних молекул, які продукують стромальні клітини кісткового мозку. Дані, накопичені в останні роки, показали, що рецептори адгезії на гемопоетичних клітинах та їхні ліганди на стромальних клітинах і екстрацелюлярному матриксу відіграють критичну роль у цих взаємодіях. Інтегрини сімейства бета-1, в основному VLA-4 і VLA-5, найкраще охарактеризовані й були ідентифіковані як визначальне місце прогеніторних клітин у гемопоетичній ієрархії, зумовленій їхньою довгостроковою здатністю до репопуляції *in vitro* і *in vivo*. Функціональними дослідженнями показано, що більшість прогеніторних клітин ефективно зв'язуються з ендотеліальними клітинами кісткового мозку через бета-1-інтегрин. Існують дані про прямий контроль пізньої еритроїдної диференціації VLA-4, але не ясно, чи є критично важливою участь бета-1-інтегринів у функціонуванні ГСК у більш незрілих стадіях. Багато інших інтегринових й неінтегринових рецепторів беруть участь в адгезивних взаємодіях і експресуються на гемопоетичних прогеніторних клітинах та жорстко регулюються протягом диференціювання, але їхня функція залишається суперечливою [44].

У здорових дорослих гемопоез відбувається в кістковому мозку, де перебуває більшість гемопоетичних клітин-прогеніторів (попередників). У пацієнтів, що проходять курс хемата радіотерапії, гемопоез серйозно порушений. Відновлення функції кісткового мозку може бути досягнуто трансплантацією кісткового мозку або трансплантацією стовбурових клітин з периферичної крові. Успіх трансплантації стовбурових клітин залежить від

здатності внутрішньовенно введених стовбурових клітин розміститися в кістковому мозку. Цей процес називається хоумінгом. У біології стовбурових клітин хоумінгом називається поселення стовбурових клітин у місці ушкодження (у широкому розумінні слова) і поселення трансплантата гемопоетичних клітин у кістковий мозок (у вузькому розумінні слова). Однак молекулярний механізм, що керує цим процесом, ще мало зрозумілий. Висунуто гіпотезу, що хоумінг є багатоступінчастим процесом, що складається з адгезії гемопоетичних клітин-прогеніторів до ендотеліальних клітин синусоїд кісткового мозку, за яким йде трансендотеліальна міграція, що направляється хемоатрактантами, і закріплення у позасудинних просторах кісткового мозку, де вже відбуваються проліферація й диференціювання. У зв'язку з цим важлива роль хемокіну, що походить зі стромы, фактора 1 (SDF-1) і його рецептора CXCR-4, участь молекул адгезії в індукції полімеризації актину в гемопоетичні клітини-прогенітори. Визначення ролі хемокинів і молекул адгезії в міграції й приживленні трансплантата стовбурових клітин людини допоможе розкрити внутрішні механізми, які регулюють хоумінг стовбурових клітин, і врешті-решт призведе до прогресу в трансплантації стовбурових клітин [45].

Всі зрілі клітини крові можуть бути отримані із ГСК. Як і всі інші гемопоетичні клітини, стовбурові клітини мобільні, і ця здатність до мобільності дозволила трансплантації кісткового мозку стати рутинною клінічною процедурою. Успішна трансплантація вимагає, щоб ГСК оселилися в кістковому мозку, вийшли з периферичного кровообігу й були стабілізовані в регуляторних нішах у позасудинному просторі кісткового мозку. Хоумінг — оборотний процес: ГСК можуть бути звільнені з кісткового мозку завдяки молекулярним взаємодіям, що також важливо в хоумінзі після трансплантації. Молекулярні події, що регулюють цей двоспрямований процес, починають виявлятися, і з'явилося багато нових даних, які проливають світло на процеси в цих складних фізіологічних процесах [46].

До теперішнього часу досить вивчений хоумінг гемопоетичних ГСК. Це пов'язано з вивченням факторів гемопоезу й мікрооточення ГСК — стовбурових ніш. Краще за все вивчено фактор хоумінгу для ГСК білок — stromal-derived factor-1 (SDF-1). Зовсім недавно досліджено insulin-like growth factor-1 (IGF-1) — залежний хоумінг [47].

SDF-1 відомий уже близько 10 років. Цей білок був вивчений як фактор гемопоезу й фактор мікрооточення ГСК. Він продукується стромальними клітинами кісткового мозку й

«утримує» ГСК у своїй стовбуровій ніші. При генетичному дефекті SDF-1 у мишей розвиваються тяжкі розлади гемопоезу ще при ембріогенезі [48], що зв'язують із порушенням міграції ГСК із органів раннього гемопоезу (печінки, жовткового мішка) у кістковий мозок [49]. Введення людського SDF-1 імунодефіцитним мишам у селезінку й кістковий мозок призводить до швидкого хоумінгу введених клітин кісткового мозку людини в ці ж органи [50]. Стимулює він і трансендотеліальну міграцію стовбурових клітин [51]. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) як основний цитокін для мобілізації стовбурових клітин кісткового мозку є функціональним антагоністом SDF-1. Вважається, що він активує ферменти нейтрофілів, які порушують взаємодію SDF-1 зі своїм рецептором — CXCR-4 у ніші й «звільняє» клітини [52]. Понадекспресія SDF-1 у трансгенних мишей викликає мобілізацію ГСК у системний кровоток [53]. Хоумінг трансплантованих стовбурових клітин у кістковий мозок реципієнта є критичним кроком у приживленні трансплантата й ініціюванні реконструкції кісткового мозку. У цей час тільки частково зрозумілі клітинні і молекулярні механізми, що керують хоумінгом. Існує тільки неповний перелік молекул адгезії, що беруть участь у напрямку трафіка стовбурових клітин у мікрооточенні кісткового мозку. Альтернативна гіпотеза, що пов'язує хоумінг із організованим і оркестрованим каскадом подій або з випадковою міграцією циркулюючих клітин, знаходить достатнє експериментальне підтвердження. Також не визначена доля осілих у кістковому мозку клітин незабаром після трансплантації й швидкість, з якою вони починають проліферувати в своєму новому мікрооточенні. Обмежена кількість досліджень у цьому напрямку й нерозмірність у їхньому експериментальному дизайні збільшують плутанину, що оточує ці критичні аспекти біології стовбурових клітин. Однак ця галузь досліджень швидко розвивається й наближається одержання результатів, що прояснюють багато даних питань [54]. В ідеалі тканевоспецифічна колонізація повинна бути досягнута шляхом внутрішньосудинного введення стовбурових клітин і використання нормальних фізіологічних процесів, що керують клітинним трафіком. Критичним для успіху цього напрямку є використання стовбурових клітин, що несуть відповідні мембранні молекули, які опосередковують хоумінг із судин в тканинний компартмент. Гемопоетичні клітини експресують нову глікоформу CD44, відому як E-/L-selectin ліганд гемопоетичних клітин (HCELL). Ця молекула є найбільш сильним E-селектин лігандом, який експресується у будь-якій людській клітині [55].

Особлива роль у хоумінзі належить селектинам. Селектини — це лектини клітинної поверхні, що беруть участь в опосередкуванні адгезії білих клітин крові до ендотеліальних клітин і тромбоцитів. Вони розпізнають фукозилізовані, сіалізовані й у деяких випадках сульфатовані ліганди, що експресують на глікопротеїнах, що правлять за функціональні контррецептори. Селектини регулюються на рівні транскрипції, через протеолітичний процес, клітинне сортування й регульовану експресію глікозилтрансфераз, відповідальних за утворення функціональних лігандів. Селектини фізіологічно важливі при запаленні, хоумінзі лімфоцитів, імунологічних відповідах і хоумінзі стовбурових клітин кісткового мозку [56]. Таким чином, хоумінг стовбурових клітин регулюється міжклітинними взаємодіями й різними факторами їхнього мікрооточення.

Висновки

1. Вирощуючи гемопоетичні стовбурові клітини і одержуючи досить значні їхні кількості, можна задавати напрямок їхнього диференціювання.

2. У найближче десятиліття цей напрямок медичної науки може стати основою для терапії найпоширеніших захворювань серцево-судинної, гормонально-ендокринної, цент-

ральної нервової системи та опорно-рухового апарата.

3. Кістковомозкова тканина людини й свавців залишається кращим джерелом добування гемопоетичних стовбурових клітин.

4. Плюрипотентність гемопоетичних стовбурових клітин робить їх ідеальним матеріалом для використання в трансплантаційних методах клітинної й генної терапії.

5. Виявлено кілька аспектів взаємодій імплантованих клітин з хазяїном, які включають імунну відповідь хазяїна на імплантовані клітини, механізми хоумінгу, які направляють клітини до місця ушкодження, і диференціацію *in vivo* імплантованих клітин під впливом локальних сигналів.

6. При трансплантації стовбурових клітин проводять HLA-типізування донора й реципієнта для виявлення їх гістосумісності, що зводить до мінімуму ризик відторгнення.

7. Гемопоетичні стовбурові клітини, ізовані з кісткового мозку, здатні мати тропність до осередку ураження та здатні до міграції.

8. Отримані дані про імунологічні особливості гемопоетичних стовбурових клітин відкривають широкі перспективи для використання ало- та аутогенних клітин у регенеративній медицині.

Список літератури

1. Сирман В.М., Сирман Я.В. Проблемные вопросы клеточной трансплантации. Трансплантология; 7, 3: 58–67.
2. Quine W.E. The remedial application of bone marrow. JAMA 1896; 26: 1012–1113.
3. Jacobson L.O., Simmons E.L., Marks E.K. et al. The role of the spleen in radiation injury and recovery. J. of Lab. and Clin. Medicine 1950; 35: 746–751.
4. Максимов А.А. Основы гистологии. Петроград, 1917; 1. 401 с.
5. Максимов А.А. Основы гистологии. Петроград, 1917; 2. 624 с.
6. Lorenz E., Congdon C.C., Uphoff D. Modification of Acute Irradiation Injury in Mice and Guinea Pigs by Bone Marrow Injections. Radiology 1952; 58: 863–877.
7. Ford C.E., Hamerton J.L., Barnes D.W.H., Loutit J.F. Cytological identification of radiation-chimaeras. Nature 1956; Mar. 10; 177 (4506): 452–454.
8. Bach F.H., Hirschhorn K. Lymphocyte interaction: a potential histocompatibility test in vitro. J. Science 1964; 143: 813–814.
9. Santos G.W., Owens A.H. Allogeneic marrow transplants in cyclophosphamide treated mice. Transplantation 1969; 1: 44–46.
10. Madrigal J.A., Arguello R., Scott I., Avakian H. Molecular histocompatibility typing in unrelated donor bone marrow transplantation. Blood Reviews. J.: Academic Press Ideal-HHS, 1997; 11: 105–117.
11. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 576 с.
12. Петренко А.Ю., Грищенко В.И. Трансплантация стволовых клеток — перспективное направление терапии 21-го века. 2. Стволовые кроветворные клетки из разных источников. Междунар. мед. журн. 2003; 9, 1: 123–129.
13. Muench M.O., Roncarolo M.G., Namikawa R. Phenotypic and functional evidence for the expression of CD4 by hematopoietic stem cells isolated from human fetal liver. USA: The American Society of Hematology, 1997; 89, 4: 1364–1375.
14. Хоменко В.И. Проблемы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Украине. Трансплантология 2004; 7, 3: 114–118.
15. Fairchild P.J., Cartland S., Nolan K.F., Waldmann H. Embryonic stem cells and the challenge of transplantation tolerance. J. Trends in Immunology 2004; 25 (9): 465–470.
16. Taniguchi S., Hirabayashi Y., Inoue T., Kanisawa M., Sasaki H., Komatsu K., Mori K.J. Hemopoietic stem-cell compartment of the SCID mouse: double-exponential survival curve after gamma irradiation. Proceedings of the National Academy of Sciences 2002; May 15; 90 (10): 4354–4358.

17. *Brenner M.K.* Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: limits and future potential. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2004; 17 (2): 359–374.
18. *Deutschman T.C., Eistetter H., Katz M. et al.* The in vitro development of blastocyst-derived embryonic stem cell lines. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1985; 87: 27–45.
19. *Evans M.J., Kaufman M.H.* Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature (Lond.)* 1981; 292: 154–156.
20. *Martin G.R.* Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma cells. *Proceedings of the Nat. Academy of Sciences of the United States of America* — 78. USA: National Academy of Sciences, 1981: 7634–7638.
21. *Wakitani S., Takaoka K., Hattori T., Miyazawa N., Iwanaga T., Takeda S., Watanabe T.K., Tanigami A.* Embryonic stem cells injected into the mouse knee joint form teratomas and subsequently destroy the joint. *Rheumatology* 2002; 42: 162–165.
22. *Dejbakhsh-Jones S., Jerabek L., Weissman I.L., Strober S.* Extrathymic maturation of alpha-, beta-, T-cells from hemopoietic stem cells. *The J. of Immunology* 1995; 155: 3338–3344.
23. *Orit Kollet, Asaf Spiegel, Amnon Peled et al.* Rapid and efficient homing of human CD34+CD38/lowCXCR4+ stem and progenitor cells to the bone marrow and spleen of NOD/SCID and NOD/SCID/B2mnull mice. *Blood* 2001; 97, 10: 3283–3291.
24. *Pomerantz J., Blau H.M.* Nuclear reprogramming: a key to stem cell function in regenerative medicine. *Nature Cell Biology* 2004; 6 (9): 810–816.
25. *Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C. et al.* Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science* 1999; 284, 2: 143–147.
26. *Majumdar M.K., Banks V., Peluso D.P., Morris E.A.* Isolation, characterization, and chondrogenic potential of human bone marrow-derived multipotential stromal cells. *J. of Cellular Physiology* 2000; 185, 1: 98–106.
27. *Kobayashi N., Agematsu K., Sugita K. et al.* Novel Artemis gene mutations of radiosensitive severe combined immunodeficiency in Japanese families. *The J. of Human Genetics* 2003; Apr.; 112 (4): 348–352.
28. *Comito M.A., Sun Q., Lucas K.G.* Immunotherapy for Epstein–Barr virus-associated tumors. *Leuk Lymphoma* 2004; Oct.; 45 (10): 1981–1987.
29. *Brenner M.K.* Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: limits and future potential. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2004; 17 (2): 359–374.
30. *Deng W., Obrocka M., Fischer I., Prockop D.J.* In vitro differentiation of human marrow stromal cells into early progenitors of neural cells by conditions that increase intracellular cyclic AMP. *Biochem. and Biophys. Research Communications* 2001; 282, 1: 148–152.
31. *Gruber R., Mayer C., Schulz W., Graninger W., Peterlik M., Watzek G., Luyten F.P., Erlacher L.* Stimulatory effects of cartilage-derived morphogenetic proteins 1 and 2 on osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Cytokine* 2000; 12, 11: 1630–1638.
32. *Tomita S., Li R.K., Weisel R.D., Mickle D.A., Kim E.J., Sakai T., Jia Z.Q.* Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999; Nov. 9; 100 (19): II: 247–256.
33. *Skoda-Smith S., Douglas V.K., Mehta P., Graham-Pole J., Wingard J.R.* Treatment of post-transplant lymphoproliferative disease with induction chemotherapy followed by haploidentical peripheral blood stem cell transplantation and Rituximab. *Bone Marrow Transplantation* 2001; Febr.; 27, 3: 329–332.
34. *Ikehara S.* Treatment of autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation. *Exp. Hematol.* 2001; Jun; 29 (6): 661–669.
35. *Roux P., Novitzky N.* The Cape Town experience with haematopoietic stem cell transplantation: The paediatric programme. *South African Med. J.* 2000; 90, 8: 804–811.
36. *Shultz L.D., Lang P.A., Christianson S.W. et al.* NOD/LtSz-Rag1 null mice: an immunodeficient and radioresistant model for engraftment of human hematolymphoid cells, HIV infection, and adoptive transfer of NOD mouse diabetogenic T-cells. *J. Immunol* 2000; Mar. 1; 164 (5): 2496–2507.
37. *Cai J., Weiss M.L., Rao M.S.* In search of «stemness». *Experim. Hematology* 2004; 32; 77: 585–598.
38. *Seshi B., Kumar S., Sellers D.* Human Bone Marrow Stromal Cell: Coexpression of Markers Specific for Multiple Mesenchymal Cell Lineages. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2000; 26, 3: 234–246.
39. *Shinji Tomita Ren-Ke Li, Richard D. Weisel et al.* Autologous Transplantation of Bone Marrow Cells Improves Damaged Heart Function. *Circulation* 1999; Nov. 9: 247.
40. *Donnall Thomas E., Stephen J. Forman, Frederick R. Appelbaum, Karl G.* Blume Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Malden: Blackwell Publishers, 2004: 1630.
41. *Krause D.S., Fackler M.J., Civin C.I., May W.S.* CD34. Structure, biology and clinical utility. *Blood* 1996; 87: 1–13.
42. *Wognum A.W., Eaves A.C., Thomas T.E.* Identification and isolation of hematopoietic stem cells. *Arch. Med. Res.* 2003; 34 (6): 461–475.
43. *Cavazzana-Calvo M., Lagresle C., Andre-Schmutz I., Hacein-Bey-Abina S.* The bone marrow: a reserve of stem cells able to repair various tissues? *Ann. Biol. Clin.* 2004; Mar.–Apr.; 62 (2): 131–138.
44. *Juarez J., Bendall L.* SDF-1 and CXCR4 in normal and malignant hematopoiesis. *Histology, Histo-pathology* 2004; Jan.; 19 (1): 299–309.
45. *Coulombel L., Auffray I., Gaugler M.H., Roseblatt M.* Expression and function of integrins on hematopoietic progenitor cells. *Acta Haematologica* 1997; 97, 1–2 (92 ref.): 13–21.
46. *Voermans C., van Hennik P.B., van der Schoot C.E.* Homing of human hematopoietic stem and progenitor cells: new insights, new challenges? *J. Hematother. Stem Cell Res.* 2001; 10 (6): 725–738.

47. Whetton A.D., Graham G.J. Homing and mobilization in the stem cell niche. *Trends Cell Biol.* 1999; 9 (6): 233–238.
48. Koichi Hattori, Beate Heissig, Kei Tashiro et al. Moore Plasma elevation of stromal cell-derived factor-1 induces mobilization of mature and immature hematopoietic progenitor and stem cells. *Blood* 2001; Jun. 1; 97, 11: 3354–3360.
49. Nagasawa T., Hirota S., Tachibana K., Takakura N., Nishikawa S., Kitamura Y., Yoshida N., Kikutani H., Kishimoto T. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXCL chemokine PBSF/SDF-1. *Nature*; 1996; 15 Aug.; 382 (6592): 635–638.
50. Hattori K., Heissig B., Rafii S. The regulation of hematopoietic stem cell and progenitor mobilization by chemokine SDF-1. *Leukemia and Lymphoma*, 2003; Apr.; 44, 4: 575–582.
51. Barda-Saad M., Rozenszajn L.A., Globerson A., Zhang A.S., Zipori D. Selective adhesion of immature thymocytes to bone marrow stromal cells: relevance to T-cell lymphopoiesis. *Exp. Hematol.* 1996; 24 (2): 386–391.
52. Yong K., Fahey A., Reeve L., Nicholls C., Thomas N.S.B., Pizzey A., Ings S.J., Watts M.J. & Linch D.C. Cord blood progenitor cells have greater transendothelial migratory activity and increased responses to SDF-1 and MIP-3 β compared with mobilized adult progenitor cells. *Brit. J. of Haematology* 1999; 107, 2: 441–449.
53. Levesque J.P., Hendy J., Takamatsu Y., Simmons P.J., Bendall L.J. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by G-CSF or cyclophosphamide. *J. of Clinical Investigation* 2003; Jan.; 111 (2): 187–196.
54. Doitsidou M., Reichman-Fried M., Stebler J., Koprunner M., Dorries J., Meyer D., Esguerra C.V., Leung T., Raz E. Guidance of primordial germ cell migration by the chemokine SDF-1. *Cell.* 2002; Nov. 27; 111, 5: 647–659.
55. Srour E.F., Jetmore A., Wolber F.M., Plett P.A., Abonour R., Yoder M.C. Homing, cell cycle kinetics and fate of transplanted hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2001; 15 (11): 1681–1684.
56. Sackstein R. The bone marrow is akin to skin: HCELL and the biology of hematopoietic stem cell homing. *J. of Investigative Dermatology* 2004; 122 (5): 1061–1069.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

А.А. Сколжабский

Представлен обзор научной литературы по теме проблемных вопросов клеточной терапии. Показана достаточная эффективность использования стволовых гемопоэтических клеток (ГСК) плюрипотентного класса в регенеративных процессах кроветворных клеточных пулов при различных поражениях иммунной системы и в частности при лучевых иммунодефицитах; необходимость разработки более приемлемых и экономичных способов и методов культивирования ГСК плюрипотентного класса; недостаточная изученность механизмов взаимодействия алло- и ксеногенных клеток в условиях лучевого иммунодефицита. Наиболее научно принятым методом фенотипирования ГСК принята оценка экспрессии и выявление специфических поверхностных маркеров на клетках.

Ключевые слова: *стволовые клетки, костномозговая ткань, трансплантация, аллогенные клетки, ксеногенные клетки, гистосовместимость, иммунофенотип, типирование антигенов, экспрессия маркеров, иммунологический ответ.*

DIFFICULT MATTERS OF CELL THERAPY

А.А. Skolzhabskiy

The review of scientific literature at the matter of cell therapy problems has been showed. The sufficient efficiency of the use of hematopoietic stem cells of pluripotent class at regeneration processes of hematopoietic cellular pools at different defeats of immune system, for instance, at radiation immunodeficiency; necessity of the development of more suitable and economic ways and methods of cultivation of HSC of pluripotent class; insufficient study of mechanisms of cooperation of allo- and xenogeneic cells at conditions of radiation immunodeficiency has been showed. More scientifically suitable method of phenotyping of hematopoietic stem cells are accepted in an estimation of expression and revelation of specialized surface markers on cells.

Key words: *stem cells, medullary tissue, transplantation, allogeneic cells, xenogeneic cells, histocompatibility, immunophenotype, antigen typing, expression markers, immune reaction.*

Поступила 07.07.06

ТЕРАПІЯ

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ*Л.В. Журавлёва, О.Н. Ковалёва**Харьковский государственный медицинский университет*

Определяли показатели липидного, углеводного обмена, коагуляционного гемостаза и уровень желчных кислот сыворотки крови у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с хроническими гепатитами минимальной и умеренной активности, а также в сочетании с субкомпенсированными циррозами печени до и после лечения дигононом, титотриазолином, берлитионом и лецитином. Отмечен положительный эффект предложенной терапии на все исследуемые показатели.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хронические гепатиты, циррозы печени, липидный обмен, углеводный обмен, коагуляционный гемостаз, желчные кислоты, комбинированная терапия.

Несмотря на несомненные успехи в лечении гипертонической болезни (ГБ), эта патология по-прежнему остается наиболее распространенным заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Следствием длительного гемодинамического стресса является закономерное развитие ремоделирования левого желудочка, его дисфункции и застойной сердечной недостаточности. Часто на фоне ГБ обнаруживаются также инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена в виде сахарного диабета II типа, центральное ожирение в сочетании с дисбалансом липопротеинов плазмы крови, снижение фибринолитических свойств крови, гиперурикемия, синдром поликистозных яичников. С 1988 года, когда Gerald M. Reaven опубликовал свою концепцию, согласно которой гиперинсулинемия, артериальная гипертензия (АГ), нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия могут быть проявлениями единой патологии обмена веществ — нарушения инсулиноопосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями [1], ведутся интенсивные исследования по изучению патогенетических аспектов формирования данного симптомокомплекса, получившего название «метаболический синдром». Следует отметить, что в большинстве случаев концентрация инсулина в крови у пациентов с метаболическим синдромом находится в пределах нормы или умеренно повышена. Однако недостаточный био-

логический ответ клеток на действие инсулина, лежащий в основе инсулинорезистентности, приводит к выраженным изменениям всех видов обмена веществ. При метаболическом синдроме печень не только играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии, но и выступает в роли органа-мишени [2]. Изменения липидного обмена, уровня желчных кислот при нарушении функционального состояния печени отрицательно сказываются на динамике эхокардиографических показателей у больных ГБ [3]. Согласно современным представлениям, адекватное антигипертензивное лечение должно не только обеспечивать оптимальный уровень артериального давления (АД), но и позитивно влиять на состояние органов-мишеней [4]. Метаболически активная терапия может способствовать оптимизации обмена веществ и эффективно воздействовать на патогенетические факторы, обуславливающие дисфункцию сердца, печени и других органов-мишеней. Цель исследования — оценить влияние комбинированной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и гепатопротекторами на показатели липидного, углеводного обменов, коагуляционного гемостаза и уровня желчных кислот у больных ГБ II стадии в сочетании с хроническими заболеваниями печени (ХЗП).

Материал и методы. Лечебные мероприятия у больных ГБ II стадии в сочетании с хро-

ническими гепатитами (ХГ) и субкомпенсированными циррозами печени (ЦП) заключались в назначении лекарственных препаратов, способствующих нормализации АД, восстановлению внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда и печени, повышению защитных свойств и реактивности организма.

Диагноз ГБ устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ (1993 г.), утвержденной Украинской ассоциацией кардиологов (2004 г.), диагнозом ХГ и ЦП — на основании рекомендаций МКБ-Х (1998 г.) и Унифицированной классификации болезней органов пищеварения НИИ гастроэнтерологии (Днепропетровск, 1998).

Лечение назначалось трем группам больных: 1-й — 27 больным ГБ II стадии в сочетании с ХГ минимальной активности (ХГМА); 2-й — 22 больным ГБ II стадии в сочетании с ХГ умеренной активности (ХГУА); 3-й — 38 больным ГБ II стадии в сочетании с субкомпенсированным ЦП. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания ГБ.

Медикаментозная терапия у больных всех групп включала применение диуретика по 5–20 мг 1–2 раза в день, тиазидов по 0,1 г 2 раза в день, берлитиона по 300 мг 1–2 раза в день, лецитина по 1 чайной — 3 столовых ложки в день. Курс лечения составлял 20–21 день. Кроме того, больным 3-й группы дополнительно назначали мочегонные средства и дезинтоксикационная терапия по показаниям. Основанием для применения у наблюдаемых больных указанных препаратов являлись их фармакологические свойства с многофакторным механизмом действия.

О состоянии углеводного обмена судили по результатам определения сахара в крови натощак методом Самоджи–Нельсона, теста на толерантность к глюкозе и определения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Содержание свободных и конъюгированных желчных кислот в сыворотке крови определяли хроматографическим методом по Л.Л. Громашевской и др., общие липиды — сульфованиловым колориметрическим методом с помощью набора реактивов фирмы «Lachema» (Чехия), общий холестерин (ХС), ХС липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП, ЛПОНП, общие фосфолипиды (ФЛ) и ФЛ ЛПНП — энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора реактивов фирмы «Bio Merieux» (Франция). Триглицериды сыворотки крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора реактивов фирмы «Sentinel» (Италия). О состоянии свертывающей системы крови судили по

результатам исследования протромбинового индекса сыворотки крови методом Квика, времени рекальцификации плазмы к гепарину методом Хоуэлла, общего фибриногена методом Руберта и фибринолитической активности методом Ковальского и др.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Проводимая терапия у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГМА и ХГМУ способствовала улучшению состояния липидного, углеводного обменов, холеретической стабильности и реологических свойств крови (таблица).

У больных 1-й и 2-й группы установлены достоверное снижение содержания общих липидов, общего и свободного ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, повышение ФЛ ЛПНП, ХС ЛПВП и тенденция к восстановлению общих фосфолипидов, что свидетельствовало об уменьшении атерогенных проявлений. После проведенного лечения при ГБ II стадии в сочетании с ХГМА у 12 (52,2 %) больных установлен I тип гиперлипидемии, у 7 (30,4 %) — II тип (до лечения I тип — в 38,1 %; II тип — в 38,1 %; III тип — в 23,8 %). У больных ГБ II стадии в сочетании с ХГУА после проведенного лечения I тип гиперлипидемии установлен у 7 (33,3 %) пациентов, II тип — у 10 (47,7 %) пациентов и III тип — у 4 (19,0 %) пациентов. Кроме того, наблюдалось достоверное восстановление содержания свободных, конъюгированных и общих желчных кислот в сыворотке крови у больных обеих групп, что подтверждало гипотезу о снижении атерогенных факторов, улучшении липидного и холеретического обменов, энтерогепатической циркуляции желчных кислот и холеретической функции печени. Наряду с этим отмечалось достоверное снижение содержания глюкозы натощак и после нагрузки, а также HbA_{1c} в сыворотке крови. Улучшение метаболических процессов в сыворотке крови наблюдаемых больных сопровождалось также восстановлением реологических свойств крови, что проявлялось достоверным восстановлением времени рекальцификации, общего фибриногена, фибринолитической активности и протромбинового индекса сыворотки крови. Восстановление углеводного обмена и реологических свойств крови как важных факторов метаболических процессов в организме, надо полагать, было связано с восстановлением функциональной активности гепатоцитов.

Наряду с этим установлено положительное влияние проводимой терапии на восстановление липидного, холеретического, углеводного обменов и реологических свойств кро-

Показатели липидного, углеводного обменов и коагулограммы у больных ГБ II стадии

Показатель	Группы обследованных	
	ГБ II стадии + ХГМА (n=21)	
	до лечения	после лечения
Общие липиды, г/л	7,72±0,32	6,42±0,28*
Общие фосфолипиды, ммоль/л	1,81±0,16	2,23±0,13
Общий холестерин, ммоль/л	6,98±0,31	5,63±0,22*
Свободный холестерин, ммоль/л	2,52±0,24	1,55±0,12*
Триглицериды, ммоль/л	2,36±0,17	1,42±0,11*
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,48±0,28	4,12±0,20*
ФЛ ЛПНП, ммоль/л	0,82±0,05	1,04±0,04*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,06	1,13±0,05*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,89±0,07	0,62±0,04
Желчные кислоты, мкмоль /л		
холевая	7,21±0,38	4,38±0,25*
ДХ	18,32±0,73	11,97±0,33*
ГХДХ + ГДХ	7,98±0,32	4,02±0,21*
ТХ	8,13±0,41	5,16±0,32*
ГХ	8,37±0,43	6,68±0,28*
всего	50,04±2,43	32,21±1,19*
Глюкоза, ммоль/л		
натощак	6,74±0,33	4,85±0,17*
после нагрузки	7,68±0,33	6,80±0,23
НbA _{1c} , %	8,21±0,36	6,92±0,24*
Протромбиновый индекс, %	91,51±1,36	88,00±1,16
Время рекальцификации, с	83,56±1,94	76,00±1,20*
Общий фибриноген, г/л	4,77±0,24	3,44±0,20*
Фибринолитическая активность, мин	162,34±3,75	183,00±2,60*

* p<0,05 при сравнении идентичных показателей в каждой группе.

ви у больных ГБ II стадии в сочетании с субкомпенсированным ЦП (таблица), что проявлялось достоверным снижением содержания липидов, общего и свободного ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, свободных, конъюгированных и общих желчных кислот, повышением уровня общих ФЛ, ФЛ ЛПНП, ХС ЛПВП в сыворотке крови. После проведенного лечения у больных ГБ II стадии в сочетании с субкомпенсированным ЦП у 5 (25,0 %) пациентов установлен I тип гиперлипопротеинемии, у 10 (50,0 %) — IIА тип и у 5 (25,0 %) — IIВ тип (до лечения I тип — в 15,4 % случаев, IIА тип — в 26,9 %; IIВ тип — в 34,6 % и IV тип — в 23,1 % случаев).

Выявленные изменения липидного обмена могут указывать на выраженное уменьшение атерогенных проявлений, восстановление

холеретической стабильности у больных ГБ II стадии в сочетании с ХЗП.

Применяемая терапия оказывала также положительное влияние на восстановление углеводного обмена и реологических свойств крови у больных ГБ II стадии в сочетании с субкомпенсированным ЦП. При этом наблюдалось достоверное снижение содержания глюкозы натощак и после нагрузки, НbA_{1c}, показателей времени рекальцификации, общего фибриногена, повышения протромбинового индекса и фибринолитической активности в сыворотке крови. Улучшение углеводного обмена, вероятно, являлось следствием восстановления функционального состояния печени, уменьшения проявлений инсулинорезистентности, повышения гликогенообразования в печени. Восстановление метаболиче-

в сочетании с хроническими гепатитами и циррозами печени в динамике лечения ($M \pm m$)

больных			
ГБ С стадии + ХГУА (n=22)		ГБ II стадии + ЦП (n=26)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
8,37±0,43	6,65±0,36*	10,86±0,58	6,80±0,38*
1,64±0,15	2,12±0,11	1,28±0,14	2,08±0,11*
7,13±0,35	5,86±0,23*	7,21±0,32	5,90±0,24*
2,67±0,26	1,74±0,13*	2,98±0,27	1,78±0,14*
2,46±0,25	1,56±0,12*	3,17±0,31	1,66±0,14*
6,15±0,33	4,34±0,21*	6,24±0,34	4,50±0,23*
0,76±0,05	0,98±0,04*	0,72±0,05	0,96±0,04*
0,73±0,05	1,08±0,05*	0,62±0,04	1,04±0,05*
0,96±0,08	0,66±0,05*	0,98±0,08	0,71±0,06*
9,36±0,61	4,62±0,27*	11,84±0,75	5,78±0,24*
19,11±1,12	12,16±0,35*	19,75±1,33	12,36±0,42*
10,17±0,73	4,23±0,22*	12,38±0,83	5,43±0,23*
9,12±0,41	5,65±0,33*	12,52±0,91	6,15±0,35*
9,82±0,57	6,97±0,35*	12,46±0,87	7,34±0,39*
57,58±3,64	34,63±1,44*	68,95±5,14	37,06±2,06*
6,78±0,39	4,98±0,19*	7,28±0,43	5,35±0,22*
7,85±0,37	6,92±0,24	8,07±0,46	7,12±0,32
8,87±0,48	7,06±0,26*	9,56±0,57	7,88±0,34
93,13±1,13	89,00±1,25	73,03±1,07	83,00±1,23*
98,06±2,34	78,80±1,30*	102,37±3,88	81,00±1,32*
4,86±0,28	3,70±0,20*	4,92±0,32	3,72±0,21*
158,49±4,73	180,00±2,40*	142,51±4,28	174,00±2,42*

ских процессов в печени благоприятно влияло также на улучшение реологических свойств крови.

Как известно, диротон не метаболизируется в печени, используется при наличии метаболического синдрома, а также сердечной недостаточности [5]. Действующее вещество — лизиноприл — относится к группе ИАПФ, снижает уровень ангиотензина II и альдостерона в плазме. Среди фармакологических эффектов ИАПФ отмечается возможность влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмены. Лечение ИАПФ приводит к снижению инсулинорезистентности и оптимизации метаболизма глюкозы, что связывают с увеличением образования брадикинина и улучшением микроциркуляции. Положительное влияние ИАПФ на липидный обмен у больных АГ с сахарным диабетом, при лечении боль-

ных с постменопаузальной гипертензией проявляется умеренной тенденцией к уменьшению уровня ХС, триглицеридов при снижении индекса атерогенности [6, 7]. Препарат цитопротекторного действия «Тиотриазолин» обладает антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами, способен нормализовать все виды обмена и усилить энергетическое обеспечение тканей печени [8]. Кроме того, тиотриазолин используется в кардиологии как противоишемический препарат, стабилизирующий метаболизм кардиомиоцитов, активирующий антиоксидантную систему ферментов и тормозящий процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных участках миокарда [9]. В литературе есть данные об успешном применении тиотриазолина в комплексном лечении сердечной недостаточности, обусловленной ГБ [10]. Берлити-

он — α -липовая кислота — это витаминоподобное вещество, но образуется эндогенно как кофермент при окислительном декарбоксилировании α -кетокислот. Использование берлитиона при лечении неалкогольного стеатогепатита способствовало нормализации содержания холестерина и триглицеридов в крови [11]. Лецитин производится из бобов сои, включает в себя комплекс фосфолипидов и жирных кислот, входит в состав клеточных мембран, участвует в регуляции обмена веществ, снижает уровень холестерина в крови, способствует профилактике атеросклероза, жировой дистрофии печени и сердечно-сосудистых заболеваний [12–14]. Применение гепатопротекторной терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией способствует снижению количества побочных эффектов препаратов, традиционно применяемых для лечения основного заболевания [15].

Применение диротона, тиотриазолина, берлитиона и лецитина хорошо переносилось больными ГБ II стадии в сочетании с ХЗП, не вызывало побочных эффектов, сопровождалось повышением лечебного эффекта и благоприятно влияло на течение заболевания.

Выводы

1. Применение диротона, тиотриазолина, берлитиона и лецитина больными гипертонической болезнью II стадии в сочетании с хро-

ническими гепатитами минимальной и умеренной активности, а также с субкомпенсированными циррозами печени приводило к достоверному снижению содержания общих липидов, общего и свободного холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, повышению уровня фосфолипидов ЛПНП, холестерина ЛПВП и к тенденции к восстановлению общих фосфолипидов.

2. После курса лечения во всех группах обследованных больных наблюдалось достоверное восстановление содержания свободных, конъюгированных и общих желчных кислот в сыворотке крови.

3. Оптимизация процессов коагуляционного гемостаза у больных гипертонической болезнью в сочетании с хроническими заболеваниями печени после лечения проявлялась достоверным улучшением времени рекальцификации, общего фибриногена, фибринолитической активности и протромбинового индекса сыворотки крови.

4. Сочетанное применение ИАПФ и гепатопротекторов у больными гипертонической болезнью II стадии в сочетании с хроническими гепатитами минимальной и умеренной активности, а также с субкомпенсированными циррозами печени приводило к достоверному снижению содержания глюкозы натощак и после нагрузки, а также и гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови.

Список литературы

1. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
2. *Зилов А.В.* Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2005; 5: 14–18.
3. *Журавлёва Л.В.* Показатели липидного обмена, уровень желчных кислот, эхокардиографические параметры у больных гипертонической болезнью и при сопутствующих хронических заболеваниях печени. *Сучасна гастроентерологія, гепатологія* 2005; 6 (26): 28–35.
4. Рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией Европейского общества по борьбе с гипертензией и Европейского кардиологического общества, 2003. *Серце і судини* 2003; 3: 14–26.
5. *Сіренко Ю.М., Граніч В.М.* Оцінка антигіпертензивного ефекту лізиноприлу у хворих з м'якою та помірно артеріальною гіпертензією. *УКЖ* 2002; 4: 63–68.
6. *Curt D., Furberg M.D.* Class Effects and Evidence-Based. *Medicine Clin. Cardiol.* 2000; 23 (Suppl. IV): 15–19.
7. *Мазур Н.А.* Органне поражения, нарушения метаболизма при артериальной гипертензии и влияние на них гипотензивной терапии. *Тер. архив* 1995; 67, 6: 3–5.
8. *Хухліна О.С., Воєвідка О.С., Шоріков Є.І.* Диференційоване застосування тиотриазоліну при хронічному гепатиті та цирозі печінки з метою дезінтоксикації. *Сучасна гастроентерологія* 2003; 1 (11): 56–58.
9. *Коломоєць М.Ю., Федів О.І., Андрусак О.В. та ін.* Сучасна діагностика та корекція порушень метаболічної, гемокоагуляційної ланок гомеостазу та морфофункціонального стану еритроцитів при патології внутрішніх органів у хворих різного віку: Метод. рекомендації. Чернівці, 2003: 21–23.
10. *Кошля В., Дмитрієва С., Зеленська Л. та ін.* Роль тиотриазоліну в комплексному лікуванні хворих із хронічною серцевою недостатністю, обумовленою артеріальними гіпертензіями. *Ліки України* 2003; 7–8: 30–32.
11. *Линевский Ю.В., Линевская К.Ю., Воронин К.А.* Эффективность берлитиона в лечении неалкогольного стеатогепатита. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2005; XV, 5: 76.
12. *Харченко Н.В., Анохина Г.А., Харченко В.В., Черненко В.В.* Препараты эссенциальных фосфолипидов в лечении токсических поражений печени. *Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. К., 2000; 9, 4: 190–194.*
13. *Амосова К.М., Гуляев-Зайцев С.С., Карел Н.О. та ін.* Вплив соєвого білка на показники ліпідного обміну в сироватці крові хворих з гіперліпідемією на тлі хронічної ішемічної хвороби серця (подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження). *Серце і судини* 2004; 2 (6): 32–38.

14. Гриневиц В.Б., Ратников В.А., Сас Е.И. Клиническая эффективность лецитина, обогащенного РС фракцией, в составе комплексной терапии неалкогольного стеатогепатита. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2005; XV, 5: 71.

15. Визир В.А., Волошина И.Н., Мазур И.А. и др. Гепатопротекция у больных ишемической болезнью сердца. Новости медицины и фармации 2006; 10 (192): 9–10.

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

Л.В. Журавльова, О.М. Ковальова

Визначали показники ліпідного, вуглеводного обміну, коагуляційного гемостазу і рівень жовчних кислот в сироватці крові у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з хронічними гепатитами мінімальної та помірної активності, а також в поєднанні з субкомпенсованими цирозами печінки до та після лікування диротоном, тіотріазоліном, берлітіоном і лецитином. Відмічено позитивний ефект запропонованої терапії на всі показники, що досліджувалися.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічні гепатити, цирози печінки, ліпідний обмін, вуглеводний обмін, коагуляційний гемостаз, жовчні кислоти, комбінована терапія.

THE INFLUENCE OF COMBINATION THERAPY ON METABOLIC INDEXES AT HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DISTURBANCES OF LIVER FUNCTIONAL STATE

L.V. Zhuravlyova, O.N. Kovalyova

The indexes of lipid and carbohydrate exchange, coagulation hemostasis and level of bilious acids in blood serum of patients with II stage hypertension associated with chronic hepatitis of minimal and moderate activities and also with subcompensated liver cirrhosis were studied both — before and after treatment by Diroton, Tiotriazolyn, Berlithion and Lecithin. The positive effect of this therapy was noted to all examined parameters.

Key words: hypertension, chronic hepatitis, liver cirrhosis, lipid exchange, carbohydrate exchange, coagulation hemostasis, bilious acids, combination therapy.

Поступила 03.08.06

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОМБИНАЦИЕЙ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА И КАНДЕСАРТАНА ЦИЛЕКСЕТИЛА

М.Н. Кочуева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Описан способ прогнозирования эффективности лечения больных эссенциальной артериальной гипертензией с диастолической сердечной недостаточностью комбинацией эналаприла малеата и кандесартана цилексетила на основе выявления структурно-функциональных параметров сердца, обладающих предикторной ценностью в прогнозировании эффективности лечения.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, диастолическая сердечная недостаточность, дискриминантный анализ, тест 6-минутной ходьбы.

До половины декомпенсированных больных имеют сохраненную систолическую функцию сердца и признаки нарушения диастолического наполнения желудочков. Такими пациентами являются больные с диастолической сердечной недостаточностью (ДСН) [1, 2]. В последнее время появились убедительные данные, касающиеся значительной роли диастолической дисфункции сердца в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН), особенно у больных артериальной гипертензией (АГ) [3]. Положительная динамика показателей диастолической функции левого желудочка сердца является надежным критерием оценки эффективности лечения больных с СН [4]. Малочисленность крупных многоцентровых исследований по ДСН и, соответственно, недостаточное количество информации о результатах лечения больных с ДСН оказались причинами отсутствия стандартов лечения данной категории больных [4, 5]. Есть предположения, что наиболее приблизившимися к патогенетическим средствам терапии больных с ДСН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АРА II) [6]. При этом и ИАПФ, и АРА II обоснованно считаются препаратами первой линии для лечения больных АГ [7], а АРА II рекомендуются к назначению больным с клиническими проявлениями ХСН для улучшения ее клинического течения независимо от степени сохранности систолической функции левого желудочка сердца [8].

Целью исследования явилась разработка способа прогнозирования эффективности лечения больных эссенциальной АГ с диастолическим вариантом СН комбинацией ИАПФ эналаприла малеата и АРА II кандесартана цилек-

сетила на основе результатов изучения ее влияния на показатели структурно-функционального состояния левого желудочка сердца.

Материал и методы. Обследованы 73 больных умеренной эссенциальной АГ II стадии с ДСН, верифицированной в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологов [4]. Все пациенты имели клинические признаки СН II ФК (NYHA, 1964 год). Условиями включения в исследование были наличие синусового ритма и удовлетворительная ультразвуковая визуализация сердца и кровотока в легочных венах. Критериями исключения из исследования являлись наличие у пациентов симптоматической АГ, ожирения, патологии щитовидной железы с клиническими признаками гиперили гипотиреоза, анемии, врожденных и приобретенных пороков развития сердечно-сосудистой системы, легочного сердца, регургитационных внутрисердечных потоков крови выше 1-й степени и других заболеваний, которые могли повлиять на структурно-функциональное состояние сердца. При обследовании использовали общеклинические и ультразвуковые (одно-, двухмерную и доплер-эхокардиографию) методы. Структурно-функциональное состояние сердца оценивали по общепринятому протоколу [9]. Тест с 6-минутной ходьбой (Т-6 мин) проводили по стандартной методике [10]. Исследования проводили до лечения и после 16–18 нед приема комбинации ИАПФ эналаприла малеата (инворил, Ranbaxy, Индия) в суточной дозе 20 мг в 2 приема и АРА II кандесартана цилексетила (кандесар, Ranbaxy, Индия) в дозе 16–24 мг 1 раз в сутки.

Контрольную группу составили 44 практически здоровых пациента, сопоставимых по полу и возрасту с группой наблюдения. Способ

прогнозирования эффективности лечения разработан с использованием метода дискриминантного анализа [11]. Результаты обработаны статистически.

Результаты. Результаты лечения следующие: улучшение их клинического состояния (все больные относились к пациентам с I ФК), положительная динамика структурно-функциональных показателей сердца, статистически значимое увеличение дистанции 6-минутной ходьбы. Корреляционный анализ изучаемых показателей после лечения продемонстрировал тесные статистически значимые корреляции положительной динамики Т-6 мин с позитивной динамикой параметров диастолического наполнения левого желудочка сердца. По величине динамики Т-6 мин пациенты были разделены на 2 приблизительно одинаковые по численности группы: с динамикой показателя менее 33 % и динамикой, равной или более 33 %. Разработка способа прогнозирования эффективности лечения предусматривала поиск исходных структурно-функциональных параметров, влияющих на степень положительной динамики клинического состояния больных АГ. Для воссоздания «структурно-функционального портрета» пациента с определенной степенью динамики Т-6 мин был проведен дискриминантный анализ, в котором классифицирующей переменной являлась величина динамики Т-6 мин. Последнюю оценивали как умеренную при динамике менее 33 % и как выраженную при динамике, равной или превышающей 33 %. Из совокупности изучаемых признаков методом дискриминантного анализа были отобраны показатели (факторы), являющиеся предикторами эффективности лечения: переднезадний размер левого предсердия в диастоле (ЛП в диастоле), конечные систолический (КСД) и диастолический (КДД) диаметры левого желудочка, масса миокарда левого желудочка (ММ), индекс ММ (ИММ), индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС), индекс объем/масса (ИОМ), отношение скоростей систолической и диастолической волн потока в легочной вене (Свр/Двр) и отношение продолжительности предсердной волны по данным кривых трансмитрального кровотока и потока в легочной вене (Тамv/Тавр). Факторная структура выглядит следующим образом:

Factor Structure Matrix (ag_grad_t6_cut1.sta)

	Root 1
ЛП	0,11
КДД	0,13
КСД	0,11
ИОТС	0,13
ММ	0,24
ИММ	0,26
Свр/Двр	-0,53
Тамv/Тавр	-0,59
ИОМ	-0,12

О высокой степени дискриминации свидетельствовали величины коэффициентов Уилкса Ламбда, близкие к 0 (0,00394). На основании отобранных дискриминант был построен интегральный показатель — канонический корень. Коэффициенты при переменных, составляющих канонический корень, так называемые нагрузки канонических факторов, отражали корреляции между исходными признаками и каноническим корнем. Таким образом, нагрузки канонических факторов характеризовали информационную значимость исходных показателей в рамках созданной модели. Наибольшую информационную значимость имели Тамv/Тавр (59 %), Свр/Двр (53 %), ИММ (26 %) и ММ (24 %). Классификационные правила определения эффективности лечения больных АГ такие:

Classification Functions; grouping:

АГ	G 1:1 p=0,43836	G 2:2 p=0,56164
ЛП	698,61	697,11
КДД	51528,70	51553,00
КСД	-11,74	-13,28
ИОТС	290415,34	290968,13
ММ	-637,90	-638,58
ИММ	-9,07	-8,95
Свр/Двр	819,20	808,93
Тамv/Тавр	-1435,56	-1461,30
ИОМ	2766,51	3072,97
Constant	142469,36	142900,22

Использование построенных методом дискриминантного анализа правил предусматривало сложение констант с результатами умножения исходных величин дискриминирующих факторов на классификационные коэффициенты. По большему значению результата сложения определялась группа, к которой относился пациент: 1-ю группу составляли больные с умеренной динамикой Т-6 мин, 2-ю — больные с выраженной динамикой. Чувствительность метода составила 90 %, специфичность — 100 %.

Обсуждение. Улучшение клинического состояния пациентов, положительная динамика структурно-функциональных показателей сердца, статистически значимое увеличение дистанции 6-минутной ходьбы после лечения больных АГ с ДСН свидетельствовало о целесообразности использования комбинации ИАПФ и АРА II у данной категории больных [2, 6]. Корреляции динамики Т-6 мин с динамикой показателей диастолической функции левого желудочка сердца подтверждала возможность использования параметров диастолического наполнения в качестве критериев оценки эффективности лечения больных с СН [4]. Выявленные предикторы прогноза эффективности лечения больных АГ с диастолическим вариантом СН II ФК комбинацией ИАПФ и АРА II являются показателями, получаемыми

ми при УЗІ серця, включаючому доплер-ехокардіографію. Это обстоятельство позволяет считать необходимым комплексное УЗІ серця у больных АГ на ранних стадиях развития СН как для определения структурно-функционального состояния сердца, так и для прогнозирования эффективности лечения.

Выводы

1. У больных эссенциальной АГ с диастолическим вариантом СН предикторами прогноза эффективности лечения комбинацией эналаприла малеата и кандесартана цилексетила являются размеры левого предсердия и левого желудочка, масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда, индекс относительной толщины стенок левого желудочка, индекс

объем/масса, отношение скоростей систолической и диастолической волн потока в легочной вене и отношение продолжительности предсердной волны по данным кривых трансмитрального кровотока и потока в легочной вене.

2. В прогнозировании эффективности лечения больных эссенциальной АГ с диастолическим вариантом СН комбинацией ИАПФ и АРА II наибольшую предикторную ценность имеют показатели массы миокарда левого желудочка, индекса массы миокарда, отношение скоростей систолической и диастолической волн потока в легочной вене и отношение продолжительности предсердной волны по данным кривых трансмитрального кровотока и потока в легочной вене.

Список литературы

1. Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. Науч.-мед. изд-е. Донецк: Регион, 2005. 552 с.
2. Мареев В.Ю., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования «Периндоприл, ИРбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИРАНЬЯ)». Серд. недостаточность 2005; 6, 1: 4–15.
3. Гуревич М.А. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность — единство патогенеза и лечения. Рос. мед. журн. 2005; 1: 49–51.
4. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Серд. недостаточность 2000; 1, 2 (26): 40–46.
5. Курс лекций по клинической кардиологии; Под ред. В.И. Целуйко. Харьков: Гриф, 2004. 576 с.
6. Беленков Ю.Н., Овчинников А.Г. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? Серд. недостаточность 2004; 5, 4 (26): 116–121.
7. Воронов Л.Г. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-летняя история с продолжением. Укр. кардиол. журн. 2002; 2: 5–9.
8. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM — Overall programme. Lancet 2003; 362: 759–766.
9. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. J. Amer. Soc. Echo. 1989; 2: 358–367.
10. Rostagno C., Olivo G., Comoglio M. et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure comparison with other methods of functional evaluation. Eur. J. Heart Failure 2003; 5: 247–252.
11. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ДІАСТОЛІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ КОМБІНАЦІЄЮ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТУ І КАНДЕСАРТАНУ ЦИЛЕКСЕТИЛУ

М.М. Кочуєва

Наведено спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з діастолічною серцевою недостатністю комбінацією еналаприлу малеату і кандесартану цилексетила на підставі виявлення структурно-функціональних параметрів серця, які мають предикторну цінність у прогнозуванні ефективності лікування.

Ключові слова: есенціальна артеріальна гіпертензія, діастолічна серцева недостатність, дискримінантний аналіз, тест 6-хвилинної ходи.

PROGNOSING OF THE TREATMENT EFFICIENCY FOR PATIENTS WITH AN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION WITH DIASTOLIC HEART FAILURE WITH COMBINATION OF AN ENALAPRILI MALEATI AND CANDESARTANI CILECSETILUM

М.М. Кочуєва

The way of forecasting of efficiency of treatment of patients with an essential arterial hypertension with a diastolic heart failure with combination of an enalapril maleate and candesartani cilecsetilum is described. It was founded on the basis of revealing structurally functional parameters of the heart having predictors' value for prognosing of the treatment efficiency.

Key words: essential arterial hypertension, diastolic heart failure, the discriminant analysis, test of 6-minute walking.

Поступила 11.09.06

ПОШИРЕНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ СЕРЕД НЕОРГАНІЗОВАНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ МІСТА ХАРКІВ

Т.А. Лавренко, Л.Б. Ушкварок, Ж.М. Герасименко, Н.А. Ярина

Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України, м. Харків

Подано дані дослідження поширеності артеріальної гіпертензії серед неорганізованої популяції м. Харкова чоловіків та жінок різних вікових груп. Отримані результати свідчать про високу поширеність артеріальної гіпертензії серед дорослого міського населення та про певні розбіжності між даними офіційної статистики та результатами епідеміологічних досліджень щодо кількості хворих з підвищеним артеріальним тиском.

Ключові слова: *хронічні серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, фактори ризику.*

На сьогодні серцево-судинні захворювання належать до найбільш тяжких і загрозливих для життя захворювань в Україні. Так, у 2004 році зареєстровано понад 10 млн. хворих на гіпертонічну хворобу, 7,6 млн. хворих на ішемічну хворобу серця і майже 3 млн. осіб з цереброваскулярними захворюваннями [1]. Щорічно лікувально-профілактичними закладами вперше виявляється близько 2 млн. хворих з патологією серця та судин, з них кожний другий — працездатного віку. Смертність від хвороб системи кровообігу в Україні займає перше місце і у 2–4 рази вище, ніж у країнах ЄС та світу, причому в нашій країні від цих захворювань вмирають не тільки частіше, але й раніше.

У Харківському регіоні ситуація ускладнюється особливо високими показниками смертності як від усіх хвороб (1630,2 на 100 тис. населення у 2004 році), так і від хвороб системи кровообігу зокрема (1111,1 на 100 тис. населення у 2004 році), що становить більш ніж 68 % загальної смертності [2].

За даними ВООЗ, у 2000 році наслідки високого артеріального тиску стали причиною 2,4 млн. смертей у всьому Європейському регіоні, де більш ніж 3/4 серцево-судинних захворювань розвивається через паління, високий артеріальний тиск та підвищений рівень холестерину в крові [3, 4].

Виникнення і перебіг серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань тісно пов'язані з наявністю чинників ризику розвитку, основними серед яких є підвищений артеріальний тиск, порушений ліпідний обмін, надлишкова маса тіла, нездоровий спосіб життя (тютюнопаління, нерациональне харчування, зловживання алкоголем, недостатня фізична активність), а також з факторами оточуючого середовища [5, 6].

Результати порівняльних епідеміологічних досліджень свідчать про надзвичайну поширеність цих факторів ризику серед насе-

лення України: у 35,3 % дорослих мешканців виявляється артеріальна гіпертензія, 56,8 % осіб мають надлишкову масу тіла, 43,9 % чоловіків та 16,5 % жінок палять, 43,6 % осіб ведуть малорухливий спосіб життя [1].

Артеріальна гіпертензія — одне з найпоширеніших захворювань людини. Вона є найважливішим фактором ризику розвитку серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань та смертності від серцево-судинної патології [7, 8]. Аналіз показника загальної смертності населення України свідчить про те, що смертність від захворювань системи кровообігу, насамперед від ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань, становить 61,5 % [3, 7].

Економічні збитки внаслідок тимчасової непрацездатності, інвалідності та передчасної смерті від артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань перевищують 2 млрд. грн. за рік. Крім того, певні економічні збитки для держави становлять витрати, пов'язані з лікуванням і реабілітацією хворих зазначеної категорії (медикаменти, обладнання, заробітна плата медичного персоналу тощо) [4, 8–10].

Враховуючи особливу важливість вивчення модифікованих факторів ризику розвитку хронічних серцево-судинних захворювань, в Інституті терапії ім. Л.Т. Малої АМН України визначають стан здоров'я, а також епідеміологічну ситуацію в регіоні щодо основних хронічних серцево-судинних захворювань і взаємопов'язаних з ними факторів ризику.

Мета дослідження — вивчити поширеність артеріальної гіпертензії серед неорганізованої популяції м. Харкова.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження стали мешканці Жовтневого району м. Харкова віком від 35 до 65 років. До дослідження було залучено 540 осіб (156 чоловіків та 384 жінки), середній вік яких становив (49,2±1,8) року.

У дослідженні використовували такі методи, як вимірювання артеріального тиску та анкетування за адаптованим опитувальником для вивчення поведінкових факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, розробленим Державним науково-дослідним центром профілактичної медицини МОЗ Росії та центрами по контролю і профілактиці захворювань (CDC, США, програма CINDI). Стадію артеріальної гіпертензії визначали за класифікацією JNC 7 [11]:

САТ/ДАТ, мм рт. ст. Категорія за JNC 7	
<120/80	Нормальний АТ
120–129/80–84	Передгіпертензія
130–139/85–89	
≥140/90	Гіпертензія
140–159/90–99	стадія 1
160–179/100–109	стадія 2
≥180/110	стадія 3

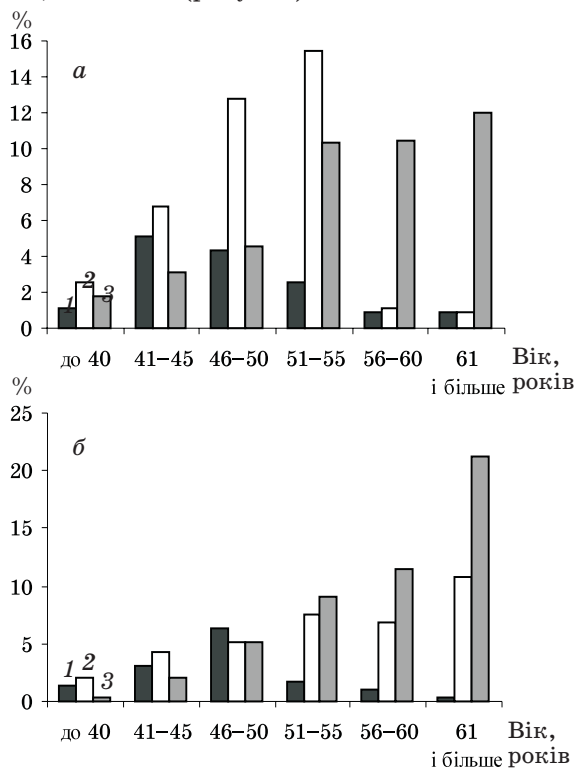
Нормальний артеріальний тиск визначають рівний <120/<80 мм рт. ст., передгіпертензію діагностують при артеріальному тиску <120–139/<80–89 мм рт. ст., гіпертензію — при артеріальному тиску ≥140/90 мм рт. ст.

Результати та їх обговорення. В обстеженій нами популяції гіпертензія спостерігалася у 47,9 % опитуваних, передгіпертензія — у 37,8 %, і нормальний артеріальний тиск — лише у 14,3 % опитуваних. При цьому у жіночій популяції Жовтневого району гіпертензія спостерігається у 49,3 %, передгіпертензія — у 36,8 % і нормальний артеріальний тиск — у 13,9 %, серед чоловічої популяції — у 44,4; 40,2 та 15,4 % відповідно.

За статистичними даними МОЗ, в Україні у 2003 році зареєстровано 9,8 млн. осіб з артеріальною гіпертензією, тобто 24,3 % дорослого населення. Однак все ще зберігаються певні розбіжності між даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень щодо кількості хворих з підвищеним артеріальним тиском в Україні. Так, згідно з даними дослідження, проведеного Інститутом кардіології ім. М.Д. Стражеска, підвищений артеріальний тиск мають майже 44 % дорослого населення. Така ж кількість хворих з гіпертензією реєструється в інших європейських країнах та США [7].

За даними дослідження поведінкових факторів ризику розвитку неінфекційних захворювань серед населення Москви, проведеного у 2001 році, поширеність артеріальної гіпертензії становила 35,8 % серед чоловіків та 34,8 % серед жінок. При цьому істотної різниці в поширеності артеріальної гіпертензії між чоловіками і жінками у груп з рівнем артеріального тиску >160/95 мм рт. ст. не спостерігалася (11,6 % серед чоловіків, 12,7 % серед жінок). Поширеність пограничної артеріальної гіпертензії гендерно розрізнялась: серед чоловіків кожний п'ятий, а серед жінок май-

же кожна шоста мали передгіпертензію [7]. Розбіжності між даними досліджень російських вчених і нашого дослідження легко пояснюються більш ранніми віковими групами при формуванні виборки (в російських дослідженнях хворі у віці більше 25 років). В нашому дослідженні нормальний артеріальний тиск найчастіше спостерігався у чоловіків 41–45 років (5,1 %), а після 60 років — лише у 1 % обстежених (рисунк, а). У жінок цей показник тримається довше і досягає максимуму (6,3 %) у віковій групі 46–50 років, але після 60 років нормальний артеріальний тиск має лише 0,3 % жіночого населення (рисунк, б). У віці 41–45 років на артеріальну гіпертензію хворіє більш ніж 3 % чоловіків і 2 % жінок, але після 60 років підвищений артеріальний тиск спостерігається у 12,0 % чоловіків та у 21,2 % жінок (рисунк).



Поширеність артеріальної гіпертензії у різних вікових групах серед чоловіків (а) і жінок (б) Жовтневого району м. Харкова: 1 — нормальний тиск; 2 — передгіпертензія; 3 — гіпертензія I–III стадії

Отримані результати свідчать про високу поширеність артеріальної гіпертензії серед дорослого міського населення та про певні розбіжності між даними офіційної статистики та результатами епідеміологічних досліджень щодо кількості хворих з підвищеним артеріальним тиском. На артеріальну гіпертензію раніше починають хворіти чоловіки, але після 55 років їх впевнено наздоганяють і випереджають жінки. У зв'язку з цим особливого зна-

чення набувають популяційні та скринінгові програми, спрямовані на виявлення рівня захворюваності та поширеності основних хронічних серцево-судинних захворювань.

Згідно з оцінками ВООЗ, тривалість здорового життя в деяких європейських країнах могла б збільшитись приблизно на 5 років, якби були здійснені необхідні профілактичні заходи [4, 6, 12].

Прикладом ефективної стратегії і політики з профілактики ризику розвитку серцево-судинних захворювань є Фінляндія, де всебічна стратегія в поєднанні з профілактикою

хронічних неінфекційних захворювань та забезпечення широкого доступу населення до лікування призвели до зменшення смертності від серцево-судинних захворювань за 25 років на 60 % [4, 8].

Таким чином, розробка ефективних методів профілактики основних хронічних серцево-судинних захворювань, прогнозування їх стану на популяційному, сімейному та індивідуальному рівнях з метою попередження розвитку, прогресування і формування ускладнень має значну соціальну і народно-господарську значущість.

Список літератури

1. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2002–2003 роки. Статист. довідник. К., 2004. 322 с.
2. Основні показники здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних установ Харківської області за 2003–2004 роки. Статист. довідник. Харків, 2005. 360 с.
3. Артеріальна гіпертензія: профілактика, рання діагностика та лікування. Рекомендації Української асоціації кардіологів. Нова медицина 2004; 4 (15): 21–48.
4. Здоровье-21. Основы политики достижения для всех в Европейском регионе ВОЗ. Европ. серия по достижению здоровья для всех, № 6. Копенгаген: ВОЗ, ЕРБ, 1999. 310 с.
5. *Hankey G., Warlow C.* Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects of individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457–1463.
6. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (10): 1434–1503.
7. Профілактика додати 5 лет жизни. *Мед. вестн.* 2002; 32: 14.
8. *Susser M.* Does risk factor epidemiology put epidemiology at risk? *J. of Epidemiology and Community Health* 1998; 52: 605–611.
9. Концепція розвитку охорони здоров'я населення України. Одеса, 2001. 29 с.
10. Міжгалузєва комплексна програма «Здоров'я нації» на 2002–2011 роки. К.: ОФ, 2002. 88 с.
11. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2574.
12. *Смірнова І.П., Горбась І.М.* Результати реалізації програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. *Нова медицина* 2004; 4: 12–14.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ НЕОРГАНИЗОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ГОРОДА ХАРЬКОВ

Т.А. Лавренко, Л.В. Ушкварок, Ж.М. Герасименко, Н.А. Ярына

Представлены данные исследования распространенности артериальной гипертензии среди неорганизованной популяции г. Харькова мужчин и женщин различных возрастных групп. Полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности артериальной гипертензии среди взрослого городского населения и об определенных расхождениях между данными официальной статистики и результатами эпидемиологических исследований количества больных с повышенным артериальным давлением.

Ключевые слова: хронические сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, факторы риска.

ARTERIAL HYPERTENSION PREVALENCE IN THE NON-ORGANIZED POPULATION OF KHARKOV CITY

T.A. Lavrenko, L.B. Ushkvarok, Zh.D. Gerasimenko, N.A. Yaryna

The data have been presented on the arterial hypertension prevalence in the non-organized population of Kharkov city in different male and female age groups. The results obtained show the high prevalence of arterial hypertension in the adult urban population as well as definite deviations between the data of official statistics and the epidemiological surveys' results on the amount of patients with elevated arterial pressure.

Key words: chronic cardiovascular diseases, arterial hypertension, risk factors.

Поступила 27.07.06

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.Н. Хворостинка, Е.В. Колесникова, Т.А. Моисеенко

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 60 больных с диабетической нефропатией и артериальной гипертензией. Проведена сравнительная оценка эффективности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизигексала у пациентов 1-й группы и комбинированной терапии лизигексалом и фелогексалом у пациентов 2-й группы. Показано положительное влияние комбинированной терапии на показатели суточного мониторирования артериального давления, состояние внутрисердечной гемодинамики и улучшение функционального состояния почек у больных диабетической нефропатией и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, фелодипин.

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из самых серьезных сосудистых осложнений сахарного диабета (СД), влекущее за собой раннюю инвалидизацию и гибель больных. Развитие и прогрессирование ДН связаны с типом СД, его длительностью и возрастом манифестации [1, 2]. Результаты эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют о том, что при СД 2-го типа (СД-2) частота возникновения ДН такая же, как и при СД 1-го типа (СД-1). Различия ДН при СД-1 и СД-2 заключаются в том, что самый ранний, доклинический признак патологии — микроальбуминурия (МАУ) — у больных СД-2 нередко выявляется одновременно с манифестацией СД. Это обусловлено тем, что этот тип СД нередко развивается на фоне метаболического синдрома или другой сердечно-сосудистой патологии [3, 4].

Артериальная гипертензия (АГ) может быть как следствием ДН, так и независимым фактором, который способствует прогрессированию микро- и макроальбуминурии. Вазоконстрикция эфферентной артериолы приводит к гломерулярной капиллярной гипертензии, способствует активации цитокинов и стимулирует экспансию мезангиального матрикса. Факторами риска быстрого прогрессирования ДН является не только гиперлипидемия, но и АГ, а также отсутствие адекватной антигипертензивной терапии [5].

Ишемия почек и активация ренин-альдостероновой системы приводят к прогрессированию АГ с ремодулированием всей сосудистой системы организма. МАУ при некомпенсированной гипергликемии и глюкозурии быстро трансформируется в протеинурию, к которой в дальнейшем на фоне повышения артериального давления присоединяются признаки почечной недостаточности. Все эти па-

тологические изменения требуют медикаментозной коррекции в связи с тем, что антигипертензивная терапия способна замедлять и отдалять время наступления хронической почечной недостаточности [6–8].

Основными препаратами выбора в лечении симптоматических АГ являются ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина. Однако не всегда монотерапия приводит к желаемому результату. Известно, что антагонисты кальция способны замедлять прогрессирование нефросклероза путем влияния на системное артериальное давление (АД), внутриклубочковое давление и выраженность протеинурии. Проведен ряд рандомизированных исследований (FACET, ABCD, AASK), результаты которых подтверждают нефропротекторное действие препаратов этой группы [9, 10].

Публикаций, посвященных данной проблеме, недостаточно, так как они ограничиваются описанием применения монотерапии для коррекции АГ и не отражают влияния антигипертензивной терапии на состояние внутрисердечной кардиогемодинамики, нефро- и вазопротекцию.

Целью работы стала оценка изучения клинической эффективности и действия на гемодинамику фелогексала (фелодипина производства «Hexal», Германия) в монотерапии и в комбинации с лизигексалом (лизиноприлом производства «Hexal», Германия).

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с СД-2 в сочетании с мягкой и умеренной АГ (согласно классификации ВОЗ) 40–74 лет, которые находились на лечении в эндокринологическом отделении Областной клинической больницы г. Харькова. Стаж СД-2 колебался от 2 до 15 лет. В исследование не включали больных с выраженными воспа-

лительными изменениями мочевыделительной системы почек, а также с другими заболеваниями нефроуретральной зоны.

Для диагностики ДН использовали программу скрининга ДН Сент-Винсентской декларации. В группу обследованных вошли пациенты со стойкой МАУ (от 30 до 300 мг/сут), что соответствовало III стадии (начальной ДН) по классификации С.Е. Mogensen (1983).

Контрольную группу составили 12 пациентов с гипертонической болезнью II стадии.

В ходе исследования была проведена медикаментозная терапия ингибитором АПФ лизигексалом в виде монотерапии у 30 больных 1-й группы и в комбинации с антагонистом кальция фелодипином (фелогексалом) у 30 больных 2-й группы. Фелогексал назначали в дозе 5–10 мг/сут, лизигексал — в дозе 10 мг/сут. Курс лечения составил 12 нед.

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали при проведении ультразвукового исследования сердца и цветной дуплетной импульсно-волновой доплерографии с определением параметров систолической и диастолической функции камер сердца по общепринятой методике на аппарате Sonoline Plus (Siemens, Германия) датчиком 3,5 и 2,5 МГц в положении лежа на спине и/или на левом боку.

Для оценки функции систолы левого желудочка (ЛЖ) использовали левый парастернальный доступ по продольной оси сердца. Определяли следующие показатели: толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, см); переднезадний размер ЛЖ в систолу (КСР, см) и диастолу (КДР, см); переднезадний размер левого предсердия (ЛП, см); фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Конечно-систолический, конечно-диастолический, ударный и минутный объемы рассчитывали по отношению к площади поверхности тела больных (КСО, КДО, УО и МО соответственно, мл/м²).

Контроль эффективности лечения осуществляли посредством анализа динамики клинических проявлений и результатов суточного мониторинга АД с использованием аппарата АВРМ-04 «Meditech» (Венгрия) до лечения и через 12 нед после лечения. При этом анализировали средние показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), а также степень ночного снижения (СНС) АД. Стандартные отклонения средних величин использовали как характеристику вариабельности АД (ВАД). Нагрузку давлением оценивали по индексу «время гипертензии» (ИВАД). У всех больных величину утреннего повышения САД и ДАД определяли по разнице между максимальными и минимальными значениями с 4 до 10 часов утра.

Во время каждого визита пациента обращали внимание на субъективную переносимость

предложенной терапии, проводили тестирование с помощью опросника «Качество жизни больных с артериальной гипертензией».

Результаты обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. У обследованных уровень креатинемии и урикемии не отличался от контрольных значений ($p < 0,05$). Пациенты имели сохраненную клубочковую функцию почек. Скорость клубочковой фильтрации и уровень МАУ были повышенными у больных двух групп по сравнению с контрольными значениями: скорость клубочковой фильтрации — $(182,4 \pm 10,2)$ и $(181,2 \pm 9,8)$ мл/мин в 1-й и 2-й группах соответственно при контроле $(106,9 \pm 4,4)$ мл/мин ($p < 0,05$) и МАУ — $(96,5 \pm 4,3)$ и $(96,8 \pm 5,1)$ мг/сут соответственно при контроле $(15,00 \pm 0,31)$ мг/сут ($p < 0,05$), что является свидетельством повышенного гемодинамического напряжения на почки. На фоне проведенной терапии показатели имели тенденцию к нормализации, однако степень выраженности их была различной: у пациентов 1-й группы скорость клубочковой фильтрации составила $(142,7 \pm 11,2)$ мл/мин, МАУ — $(42,3 \pm 2,1)$ мг/сут, у пациентов 2-й группы — $(110,2 \pm 8,6)$ мл/мин и $(22,5 \pm 1,8)$ мг/сут соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о позитивном ренопривном влиянии лизиноприла в сочетании с фелодипином и, вероятно, обусловлено влиянием последних на метаболизм ткани почек посредством улучшения кровообращения.

За время наблюдения выявлена положительная динамика клинических проявлений (улучшение общего самочувствия больных, уменьшение общей слабости, головной боли, боли в области сердца) в обеих группах больных, однако степень позитивных изменений была различной. У пациентов, которые принимали лизигексал в сочетании с фелогексалом, отмечена положительная динамика клинического течения АГ в сочетании с ДН и, соответственно, улучшение качества жизни отмечалось в большем количестве случаев, чем у пациентов, получавших монотерапию лизигексалом (табл. 1).

За время анализа суточного профиля АД у больных двух групп получены такие индивидуальные суточные ритмы (о чем свидетельствует СНС АД): нормальный СНС («Dipper») отмечался у 14 больных 1-й группы и у 15 больных 2-й группы. Показатели СНС менее 10% («Non-dipper») регистрировались у 9 пациентов 1-й группы и у 10 пациентов 2-й группы, показатели СНС более 20% («Over-dipper») — у 5 пациентов 1-й группы и у 4 — 2-й. У 2 пациентов 1-й группы и у 1 — 2-й не отмечалось ночного снижения АД («Night-packer»).

При проведении суточного мониторинга АД отмечено достоверное снижение САД и ДАД в течение суток, в дневные и ночные часы, причем более выраженная динамика АД

Таблиця 1. Оцінка загальної клінічної ефективності лікування хворих АГ і ДН, %

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Головная боль	46	38	63	39
Заторможенность	37	29	56	32
Тошнота	49	35	57	37
Шаткость при ходьбе	28	19	41	12
Шум в голове	52	33	75	42
Онемение конечностей	62	42	79	44
Нарушение сна	52	40	82	42
Повышенная возбудимость	22	12	66	38
Общая слабость	29	15	49	27
Боль в области сердца	64	40	76	42

отмечалась у пациентов 2-й группы, что, вероятно, обусловлено влиянием лизигексала в сочетании с фелогексалом на почечную гемодинамику (табл. 2).

У больных обеих групп зарегистрировано достоверное уменьшение «напряжения давлением» — ИВ САД и ИВ ДАД ($p < 0,05$). У больных 1-й группы ИВ САД и ИВ ДАД в дневные часы снизился на 35 и 37 %, у больных 2-й группы — на 41 и 47 %, в ночные часы у больных 1-й группы — на 20 и 23 %, а у больных 2-й группы — на 30 и 38 % соответственно.

Одновременно отмечалось выраженное снижение величин и скорости утреннего подъема АД, особенно у пациентов, получавших сочетанную терапию ингибитором АПФ и антагонистом кальция. Известно, что у части больных с АГ в ранние утренние часы повышается АД, что обусловлено циркадной активацией симпатoadренальной системы. В связи с этим антигипертензивная комбинированная терапия более эффективно влияет на нивелирование повышенного АД в утренние часы, что свидетельствует о ее эффективном воздействии, направленном на предупреждение поражений органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых катастроф.

При оценке динамики суточных кривых АД по данным 24-часового мониторинга АД установлено, что после курса лечения количество больных с оптимальным уровнем снижения АД («Dipper») увеличилось до 77,6 % в 1-й группе и до 88,9 % — во 2-й за счет уменьшения количества пациентов с недостаточным («Non-dipper») или повышенным («Over-dipper») уровнем ночного снижения АД.

Таким образом, дополнительное использование фелодипина обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект и у большинства пациентов (87 %) восстанавливает нормальный суточный ритм АД, вследствие чего комбинацию лизиноприл-фелодипин можно использовать для профилактики такого ос-

ложнения, как ДН у пациентов с исходно измененным суточным ритмом АД.

Результаты изучения кардиогемодинамики показали, что у больных с ДН отмечается дилатация левых отделов сердца. Так, КДО и КСО ЛЖ были достоверно повышенными ($p < 0,05$) в сравнении с контрольными значениями (табл. 3). Подобная статистическая закономерность была характерной и для размеров ЛП. Кроме того, у пациентов с ДН определялось нарушение систолической функции ЛЖ, что проявлялось снижением ФВ на 29 % в сравнении с показателем больных гипертонической болезнью ($p < 0,05$).

У больных с ДН выявлены значительные изменения диастолической функции ЛЖ за счет повышения жесткости миокарда, на что указывает достоверно большая величина индекса жесткости миокарда в сравнении с таковой при гипертонической болезни (на 5,4 %). Эту закономерность также подтверждает характер трансмитрального кровотока: у пациентов с ДН отмечено достоверно сниженное значение E/A_1 , повышение длительности времени раннего диастолического потока (TLV) и периода изоволюмического расслабления (IVRTL). Индекс массы миокарда (ИММ) у пациентов с ДН существенно не отличался от показателя у пациентов с гипертонической болезнью.

Кроме того, установлено, что у больных с АГ и ДН прогрессивно уменьшается УО, УИ, следствием этого является низкий минутный объем кровотока. При этом в 2–3 раза повышается общее периферическое сопротивление, в результате чего происходит увеличение энергетических затрат миокарда, что определяет быстрое развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ и нарушает внутрисердечную гемодинамику.

При лечении больных комбинированной терапией с использованием лизигексала и фелогексала выявлено достоверное позитивное влияние последних на КДО ЛЖ и КСО ЛЖ,

Таблиця 2. Динамика показателей суточного мониторирования АД у больных с АГ и ДН ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=12)	1-я группа		2-я группа	
		до лечения (n=14)	после лечения (n=16)	до лечения (n=15)	после лечения (n=15)
САД, мм рт. ст.					
среднее	158,2±3,9	164,0±3,6*	133,2±3,2*	165,50±3,85* [#]	128,65±2,05* [@]
днем	164,5±2,3	169,2±2,4*	140,2±1,2*	170,1±2,8*	135,4±2,1* [@]
ночью	154,0±2,5	158,8±4,8*	126,2±2,6*	160,9±4,9* [#]	121,9±2,0* [@]
ДАД, мм рт. ст.					
среднее	96,3±1,8	101,10±1,65	78,00±1,95*	101,5±2,0	74,2±1,4* [@]
днем	100,1±1,2	104,8±1,2*	80,4±2,1*	106,2±2,2*	76,1±1,4* [@]
ночью	92,6±2,3	97,4±2,1*	75,6±1,8*	96,8±1,8*	72,2±1,4* [@]
ЧСС, уд/мин					
среднее	66,1±1,5	67,5±1,95	68,00±4,35	66,60±3,75 [#]	66,4±3,8 [@]
днем	72,2±3,2	72,8±2,3	73,1±4,5	72,3±5,1	72,8±4,8
ночью	60,1±1,8	62,0±1,6*	62,9±4,0*	60,8±2,4* [#]	60,0±2,8* [@]
В САД, мм рт. ст.					
день	14,5±0,9	16,2±0,8*	13,5±0,6*	16,4±0,5*	12,2±0,8* [@]
ночь	10,2±0,3	12,0±0,6*	11,4±0,5	12,2±0,5*	10,0±0,4* [@]
В ДАД, мм рт. ст.					
день	11,2±0,5	12,6±0,7	10,7±0,6	12,7±0,8	9,5±0,6
ночь	8,9±0,5	10,5±0,6*	9,8±0,7	10,3±0,4*	8,5±0,5* [@]
ИВ САД, %					
день	46,5±3,2	65,8±3,4*	42,9±3,5*	65,3±3,8*	36,2±3,1* [@]
ночь	62,2±3,2	85,2±3,2*	69,3±3,8*	85,6±2,9*	58,4±3,1* [@]
ИВ ДАД, %					
день	42,8±2,8	68,4±3,3*	43,8±3,6*	68,3±3,4*	35,9±2,9* [@]
ночь	58,6±3,5	70,9±5,0*	54,8±3,8*	71,2±4,5*	44,5±3,7* [@]

Примечание. Здесь и в табл. 3 $p < 0,05$ при сравнении с показателями: * контрольной группы; [#] 1-й и 2-й групп до лечения; [@] 1-й и 2-й после лечения.

Таблиця 3. Динамика показателей эхокардиографии у больных с АГ и ДН ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=12)	1-я группа		2-я группа	
		до лечения (n=14)	после лечения (n=16)	до лечения (n=15)	после лечения (n=15)
ҚДО ЛЖ, мл	127,8±3,5	140,5±3,3*	136,8±5,8*	141,8±3,5*	125,2±3,6 [@]
КСО ЛЖ, мл	57,5±5,8	73,5±5,6*	70,0±7,2*	74,2±4,6*	56,5±5,9 [@]
ФВ ЛЖ, %	53,2±1,2	45,6±1,4*	46,9±1,3*	45,2±1,2*	54,8±1,2 [@]
Е/А _L , ед.	1,20±0,06	1,00±0,06*	1,05±0,03*	0,99±0,07* [#]	1,30±0,03* [@]
TLV, с ^{1/2}	0,180±0,008	0,200±0,006	0,200±0,003	0,210±0,005 [#]	0,160±0,003* [@]
IVRTL, с ^{1/2}	0,093±0,004	0,100±0,006	0,099±0,008	0,100±0,008	0,088±0,001* [@]
ЛП, мл	3,30±0,08	3,60±0,04	3,40±0,08	3,58±0,08	3,35±0,06
ИММ	165,8±27,3	158,4±35,2	156,2±36,4	160,2±34,9	158,7±36,2

ФВ, Е/А_L. Аналогичные показатели у пациентов, принимавших монотерапию лизигексалом, были недостоверны. У пациентов обеих групп не отмечено достоверного изменения размеров ЛП, ПП и ИММ, что, вероятно, обу-

словлено недолгим использованием предложенной терапии (12 нед).

Полученные данные можно трактовать как способность комбинированного лечения препаратами (ингибитором АПФ и антагонистом

кальція) впливають на прогресивне дилатацію полостей серця та пов'язану з нею інотропну функцію, зниження жорсткості міокарда без зв'язу з гіпертрофією стенок ЛЖ та в кінцевому підсумку знижують загальне периферичне опірне, що визначає тип кровотоку.

Таким чином, на наше переконання, фелодипін у комбінації з лізиноприлом може вважатися найбільш ефективним засобом лікування хворих ДН та АГ, особливо на ранніх стадіях її формування, і дозволяє знизити частоту судинних та ниркових ускладнень.

Висновки

1. Під впливом комплексної терапії фелодипіном та лізиноприлом у хворих з артеріальною гіпертензією та діабетичною нефропатією значно покращилося клінічне перебіг захворювання, що проявлялося зменшенням загальної слабкості на 22 %, інтенсивності головних болей на 24 % та болей в області серця на 34 %, а також інших суб'єктивних симптомів.

2. Комплексна терапія хворих артеріальною гіпертензією з діабетичною нефропатією сприяє відновленню нормального добового ритму артеріального тиску, про що свідчать зниження «переїздки тиску» (індексу «часу гіпертензії») в денні та нічні години, а також вираженому зниженню величини та швидкості раннього підвищення артеріального тиску.

3. Комплексна терапія викликає кардіопротекторний ефект, спрямований на запобігання прогресуванню дилатації полостей серця, і сприяє тенденції до нормокінетических параметрів показників внутрішньосерцевої гемодинаміки.

4. Комплексна терапія викликає нефропротекторний ефект (зниження протеїнуриї, клубочкової фільтрації), внаслідок чого може вважатися терапією вибору для лікування та профілактики ускладнень цукрової діабету, зокрема у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Список літератури

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2002: 420–439.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 240 с.
3. Дудар І., Величко М. Ренопротекція: реальні можливості сьогодні. Ліки України 2004; 7–8: 26–32.
4. Ендокринологія; За ред. А.С. Єфімова. К.: Вища школа, 2004: 186–193.
5. Nephropathy in Diabetes (American Diabetes Association). Diabetes Care 2004; 1: 79–83.
6. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. К., 2001. 51 с.
7. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2003; 2: 1011–1053.
8. Levy G., Morgan G. Oxford Handbook of Dialysis. Oxford University Press, 2002. 400 p.
9. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker or diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA 2002; 288: 981–929.
10. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC-7). U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication, 2003; № 03-5233. 34 p.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

В.М. Хворостінка, О.В. Колеснікова, Т.А. Моїсеєнко

Обстежено 60 хворих на діабетичну нефропатію з артеріальною гіпертензією. Проведена порівняльна оцінка ефективності застосування інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту лізігексалу у пацієнтів 1-ї групи і комбінованої терапії лізігексалом та фелодипіном у пацієнтів 2-ї групи. Доведено позитивний вплив комбінованої терапії на показники добового моніторингу артеріального тиску, стан внутрішньосудинної гемодинаміки та покращання функційного стану нирок у хворих на діабетичну нефропатію з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, артеріальна гіпертензія, фелодипін.

EFFICIENTY EVALUATION OF COMBINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMPLICATED BY DIABETIC NEPHROPATHY

V.N. Chvorostinka, Y.V. Kolesnikova, T.A. Moiseenko

60 patients with arterial hypertension (AH) and diabetic nephropathy (DN) were examined. These persons were divided into 2 groups: the 1st group received inhibitors of angiotensin-transforming enzyme «Lizihexal», the 2nd — combine therapy with «Lizihexal» and «Felohehexal». Combine treatment of patients with AH and DN promotes renewal of normal daily rhythm of arterial tension, considerable improvement of clinical disease course and parameters of intracardiac hemodynamics. Also combine therapy has positive renoprotective effect.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, arterial hypertension, Felohehexal.

Поступила 07.04.06

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТИПУ В

І.І. Зелена

Харківський державний медичний університет

Подано результати дослідження і лікування 106 хворих на хронічний гастрит типу В, асоційований з *H. pylori*. Встановлено, що у осіб з хронічним гастритом типу В основні показники обміну заліза достовірно нижчі, ніж у контрольній групі, що може свідчити про участь інфекції *H. pylori* в метаболізмі заліза шляхом зниження рівня аскорбінової кислоти в шлунковому соку. Комплексна терапія хронічного гастриту типу В з додатковим призначенням аскорбінової кислоти спричинює коригуючий ефект на показники обміну заліза.

Ключові слова: *H. pylori*, залізодефіцит, аскорбінова кислота, лікування.

Сьогодні у фахівців вже не викликає сумнівів те, що бактерія *H. pylori* причетна до розвитку хронічного гастриту, виразкової хвороби, мальтоми шлунка та аденокарциноми. Іншими словами, інфікованість хелікобактеріями може спричиняти широкий спектр різноманітних патологічних процесів — від запалення та виразки до злоякісної пухлини. Разом з цим останніми роками все частіше з'являються роботи, в яких доводять значущість хелікобактерій в ураженні органів, що не належать травній системі [1, 2]. В результаті багатьох досліджень встановлено, що діапазон позашлункових проявів хелікобактерної інфекції надзвичайно широкий — від судинних [3], аутоімунних [4] та шкірних [5] уражень до таких, як хвороба Паркінсона [6], мігрень [7], залізодефіцитна анемія [8] та навіть порушення репродуктивної функції [9]. Доречно зазначити, що результати деяких досліджень даного аспекту хелікобактеріозу знайшли своє відображення у Маастрихтському консенсусі 3–2005, який розширив показання для ерадикації *H. pylori* за рахунок екстрагастральних захворювань. Відтепер рекомендується проводити ерадикацію *H. pylori* при ішемічній хворобі серця (рівень наукової доведеності В), аутоімунній тромбоцитопенії (рівень В) та залізодефіцитній анемії невизначеного генезу (рівень В) [10].

Роль інфекції *H. pylori* у розвитку залізодефіцитної анемії почали вивчати у 1993 році, коли професором С. Dufour зі співавт. було описано випадок зникнення симптомів залізодефіцитної анемії, рефрактерної до терапії препаратами заліза, у семирічного хлопчика після вдалого лікування *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту [11]. Услід за цим повідомленням в авторитетних медичних ви-

даннях було декілька публікацій, в яких описано випадки розвитку рефрактерної залізодефіцитної анемії без будь-яких етіологічних чинників у хворих на *H. pylori*-асоційований гастрит [12–14].

Існує досить багато досліджень з цієї проблеми, однак майже всі вони мають за мету доведення етіологічної ролі *H. pylori* у виникненні залізодефіцитної анемії невизначеного генезу. У літературі немає чіткого тлумачення патогенетичних механізмів розвитку залізодефіциту та принципів його корекції у осіб, які інфіковані *H. pylori*. Єдиною теорією, яка заслуговує на увагу, є вивчення ролі аскорбінової кислоти (АК) у шлунковому соку як опосередкованого фактора впливу *H. pylori* на абсорбцію аліментарного заліза [15]. Таким чином, ця проблема вимагає більш ретельної уваги і подальшого вивчення, бо, на наш погляд, вона не знайшла достатнього відображення у науковій літературі.

Мета дослідження — розробити схему профілактики та корекції залізодефіциту у хворих на хронічний гастрит типу В на підставі вивчення патогенетичних механізмів його розвитку.

Матеріал і методи. Обстежено 106 хворих: 64 (60,4 %) чоловіків та 42 (39,6 %) жінок — віком від 21 до 60 років, середній вік — (35,2±7,5) року, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України з діагнозом хронічного гастриту типу В (ХГВ). Тривалість захворювання становила від 6 міс до 14 років. Контрольну групу склали 20 соматично здорових осіб, не інфікованих *H. pylori*: 12 (60,0 %) чоловіків та 8 (40,0 %) жінок — від 20 до 60 років, середній вік — (33,5±6,5) року. Відмінності між

контрольною групою та групою хворих за віком та статтю були статистично не значущими. Усі обстежені дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні та були здатні до адекватної співпраці.

Критерії виключення з дослідження були розподілені на дві групи: до першої увійшли стани, що могли вплинути на показники обміну заліза: хронічні або рецидивуючі крововтрати; вагітність, лактація; вегетаріанство, неповноцінна дієта, психогенна анорексія; операції на шлунково-кишковому тракті; вживання препаратів, що впливають на метаболізм заліза (Fe); антихелікобактерна терапія протягом останнього року; алкоголізм, наркоманія; цироз печінки; часта здача крові донорами; онкопатологія; період менструації; до другої — стани, які могли вплинути на рівень АК у шлунковому соку: вживання протягом останніх чотирьох тижнів препаратів вітаміну С та кислотознижуючих препаратів (доведено, що за умов фармакологічно індукованої гіпохлоргідрії знижується рівень АК у шлунковому соку [16]); тютюнопаління (деякі дослідження вказують на статистично значуще зниження рівня АК у шлунковому соку курців [17–19]).

Діагноз було верифіковано шляхом загальноклінічного обстеження з оцінкою комплексу скарг, даних анамнезу та інструментальних методів дослідження: відеоезофагогастродуоденоскопії (відеосистема «Olimpus V 70», Японія) з прицільним забором біопсійного матеріалу в антральному і фундальному відділах шлунка і подальшим морфологічним дослідженням отриманого біоптату. При цьому оцінювали зміни слизової оболонки у відповідності до вимог міжнародної візуально-аналогової шкали морфологічних змін слизової оболонки при хронічному гастриті. Наявність *H. pylori* підтверджували за допомогою трьох методів: гістологічного дослідження біоптату слизової оболонки шлунка (СОШ), імуноферментного експрес-тесту на наявність антитіл до *H. pylori*, уреазного експрес-тесту з біоптатом СОШ. Хворих вважали інфікованими, якщо результати дослідження принаймні двома методами були позитивними. Ступінь контамінації СОШ *H. pylori* визначали таким чином: при наявності до 20 мікробних тіл у полі зору вважали колонізацію слабкою (+), від 20 до 40 — середньою (++), 40 та вище — високою (+++) [20]. Уреазний тест вважали позитивним при зміні жовтого кольору на малиновий після вміщення у нього біоптату СОШ з експозицією в 30 хв.

До дослідження не залучалися пацієнти з супутніми захворюваннями (гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця, психопатологією), наявність яких могла б вплинути

на результати дослідження або сприяти достроковому припиненню участі у ньому пацієнта.

Усі жінки були оглянуті гінекологом. Для виключення вагітності та гінекологічних захворювань було здійснено ультразвукове обстеження органів малого тазу.

З метою виявлення залізодефіциту всім обстеженим визначали основні показники обміну Fe: сироваткове Fe — колориметричним методом; феритин сироватки крові — імуноферментним методом та загальну залізов'язуючу здатність сироватки крові (ЗЗЗС). За допомогою сучасного гематологічного аналізатора MS-4 (виробництво MELET SCHLOSSING Laboratories, France) визначали такі гематологічні показники, як рівень гемоглобіну (Hb), кількість еритроцитів (RBC), середній об'єм еритроцитів (MCV), середню кількість гемоглобіну в еритроциті (MCH), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC) та показник анізоцитозу еритроцитів (RDW). З метою отримання коректних результатів кров для дослідження забирали вранці натще (обов'язково до 10-ї години). Це пов'язано з тим, що у людини спостерігаються фізіологічні циркадні коливання концентрації Fe у сироватці крові протягом доби.

Рівень АК у шлунковому соку визначали прямим титриметричним методом з використанням розчину 2'6'-дихлорфеноліндофенолу (барвник Тильмансу). Принцип методу засновано на здатності АК кількісно відновлювати окислений барвник Тильмансу в безкольорову лейкоформу. Оцінка аналітичної надійності методу CV=5–7 % [21].

Всіх хворих у залежності від способу лікування було розподілено на дві групи по 53 чоловіки, що були репрезентативними одна одній за статтю, віком, рівнем АК у шлунковому соку та рівнем феритину у сироватці крові (цей показник вибрано базовим у визначенні забезпеченості організму Fe). Усі хворі отримували стандартну антихелікобактерну терапію першої лінії у відповідності до Маастрихтського консенсусу 2–2000: рабепразол по 20 мг 2 рази на добу протягом 7 днів з подальшим зниженням дози до 20 мг 1 раз на добу протягом 14 днів; амоксицилін по 1000 мг на добу протягом 7 днів; орнідазол по 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. Друга група додатково одержувала АК 0,1 г 1 раз на добу протягом 4 тиж.

Всі показники досліджували під час госпіталізації хворих та через 6 міс після закінчення лікування.

Референтні показники всіх параметрів, що вивчалися, були отримані при обстеженні контрольної групи. Результати клінічних та лабораторних досліджень вносили до індивідуальної реєстраційної форми, потім обробля-

ли їх за методом варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента з обчисленням значення достовірності *p* (достовірними вважали різниці при $p < 0,05$). Для оцінки зв'язку ознак використовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції. Значення по групах показників надано як вибіркове середнє \pm вибіркове стандартне відхилення.

Показники обміну заліза та рівень АЖ у шлунковому соку

Показник	КГ (n=20)	Хворі на ХГВ (n=106)			
		I група (n=53)		II група (n=53)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АЖ у шлунковому соку, мг/мл	19,7 \pm 2,5	13,0 \pm 1,8*	19,0 \pm 2,0 [#]	13,1 \pm 1,8*	19,1 \pm 1,9 [#]
Сироваткове Fe, мкмоль/л	26,1 \pm 2,8	15,5 \pm 2,0*	16,1 \pm 1,9	14,4 \pm 2,0*	24,1 \pm 2,7 [#]
Феритин сироватки крові, мкг/л	95,5 \pm 18,3	47,0 \pm 9,2*	52,2 \pm 7,2	48,1 \pm 8,8*	90,1 \pm 12,5 [#]
ЗЗЗС, мкмоль/л	59,8 \pm 5,1	83,8 \pm 6,1*	76,9 \pm 7,6	83,9 \pm 6,2*	61,2 \pm 6,0 [#]
Нь, г/л	135,3 \pm 8,7	132,3 \pm 7,1	134,3 \pm 8,7	132,3 \pm 7,1	133,3 \pm 8,1
МСV, фл	90,7 \pm 8,0	89,6 \pm 5,1	88,6 \pm 5,2	87,6 \pm 5,2	88,6 \pm 4,9
МСН, пг	28,2 \pm 3,9	27,7 \pm 3,1	28,5 \pm 3,1	27,5 \pm 3,1	27,9 \pm 2,1
МСНС, г/дл	35,5 \pm 3,2	34,1 \pm 2,9	34,9 \pm 2,9	34,0 \pm 2,9	35,1 \pm 3,1
RDW, %	12,5 \pm 0,9	12,3 \pm 0,9	12,3 \pm 0,9	11,3 \pm 0,9	13,3 \pm 1,0

Примітка. $p < 0,05$ у порівнянні з показниками: * групи контролю; [#] до лікування.

Результати та їх обговорення. Показники обміну Fe та рівень АЖ у шлунковому соку хворих обох груп та контрольної групи наведені у таблиці. До лікування у хворих на ХГВ рівень АЖ у шлунковому соку становив (13,0 \pm 1,8) мг/мл, що було статистично значущо ($p < 0,05$) нижчим за аналогічний показник контрольної групи — (19,7 \pm 2,5) мг/мл.

Результати дослідження показників обміну Fe свідчать про те, що до лікування у хворих на ХГ визначено вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівня сироваткового Fe та феритину сироватки крові у порівнянні з показниками контрольної групи. Загальна залізов'язуюча здатність сироватки крові у хворих була вірогідно ($p < 0,05$) вищою, ніж у контрольній групі. Комплексна оцінка цих параметрів свідчить про зниження фонду транспортного Fe у осіб, хворих на ХГ. Показники фонду Fe еритроцитарних індексів МCV, МСН, МСНС.

При кореляційному аналізі зв'язку між рівнем АЖ у шлунковому соку та рівнем феритину в сироватці крові була виявлена вірогідна позитивна кореляційна залежність ($r = +0,49$; $p < 0,05$). Найістотніші зміни зафіксовано у хворих з високим ступенем контамінації СОШ Н. pylori ($r = +0,69$ проти $r = +0,50$ у хворих зі слабким та середнім ступенем

контамінації). Отримані дані можуть свідчити про вплив інфекції Н. pylori на метаболізм Fe шляхом зниження рівня АЖ у шлунковому соку. Функція АЖ в метаболізмі Fe полягає в покращанні абсорбції негемового аліментарного Fe (відновлення Fe³⁺ в Fe²⁺).

При динамічному визначенні даних показників через 6 міс після закінчення лікування відмічалася їх позитивна динаміка (таблиця).

Дані таблиці свідчать про позитивну динаміку показників обміну Fe та рівня АЖ у шлунковому соку в обох групах. Проте у пацієнтів II групи вірогідно підвищились показники сироваткового Fe, феритину сироватки крові та рівень АЖ у шлунковому соку по відношенню до аналогічних показників до лікування. Крім того, у хворих даної групи спостерігалось вірогідне зниження загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові. Показники еритроцитарних індексів та гемоглобіну також змінилися, але ці зміни були невірогідними. У свою чергу, у пацієнтів I групи вірогідно підвищився і майже досягнув рівня контрольної групи лише показник АЖ у шлунковому соку. Інші показники, такі як сироваткове Fe, феритин сироватки крові та загальна залізов'язуюча здатність сироватки крові, у хворих I групи мали лише тенденцію до покращання. Необхідно окремо зауважити, що названі зміни спостерігалися лише у тих пацієнтів обох груп, для яких ерадикаційна терапія була вдалою.

Отримані дані дають можливість вважати, що хронічний Н. pylori-асоційований гастрит супроводжується порушенням обміну Fe, що виявляється у вірогідній зміні усіх показників феростатусу. Успішна ерадикаційна терапія сприяє відновленню антиоксидантного потенціалу шлункового соку протягом 6 міс, а додаткове призначення АЖ у дозі 0,1 г упро-

довж 4 тиж покращує основні показники обміну Fe без додаткового призначення феро-препаратів.

Висновки

1. Перебіг хронічного *H. pylori*-асоційованого гастриту супроводжується вірогідним зниженням показників обміну Fe на тлі зниження рівня АЖ у шлунковому соку, що мо-

же свідчити про патогенетичну роль вичерпання антиоксидантного потенціалу шлункового соку у виникненні залізодефіциту.

2. Комплексна терапія *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту з додатковим призначенням аскорбінової кислоти спричинює помітний коригуючий ефект на показники обміну Fe, що обумовлює доцільність її використання у хворих даного контингенту.

Список літератури

1. Sherman P.M., Lin F.Y. Extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19 (7): 421–426.
2. De Koster E., De Brayne I., Langlet P. et al. Evidence based medicine and extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori*. *Acta. Gastroenterol. Belg.* 2000; 63: 388–392.
3. Migneco A., Ojetti V., Specchia L. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter* 2003; 8: 585–589.
4. Bakos N., Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42: 613–615.
5. Соколова Т.В., Ахметов И.И., Тарарак Т.Я. и др. Влияние на течение атопического дерматита у взрослых инфекции *Helicobacter pylori* и схемы ее эрадикации. *Consilium Medicum (Приложение)* 2004; 1: 3–6.
6. Altschuler E. Association of *Helicobacter pylori* infection and Parkinson's disease already proposed. *Acta. Neurol. Scand.* 1999; 100: 122–128.
7. Gasbarrini A., Gabrielli M., Fiore G. Association between *Helicobacter pylori* cytotoxic type I CagA-positive and migraine with aura. *Cephalgia* 2000; 20: 561–565.
8. Dickey W. Iron deficiency, gastric atrophy and *Helicobacter pylori*. *Dig. Liver. Dis.* 2002; 34: 313–328.
9. Figura N., Piomboni P., Ponzetto A. et al. *Helicobacter pylori* infection and infertility. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14: 663–669.
10. Ткач С.М., Марусанич Б.Н. Насколько необходим Украине Маастрихтский консенсус 3–2005? Мистецтво лікування 2005; 9: 86–90.
11. Dufour C., Brisigotti M., Fabretti G. et al. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anaemia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 17: 225–232.
12. Yoshimura M., Hirai M., Tanaka N. et al. Remission of severe anaemia persisting for over 20 years after eradication of *Helicobacter pylori* in cases of Menetrier's disease and atrophic gastritis: *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in iron-deficiency anaemia. *Intern. Med.* 2003; 2: 971–978.
13. Diop S., Aouba A., Varet B. Reversal of iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Presse. Medicale.* 2004; 33: 1517–1525.
14. Annibale B., Marignani M., Monarca B. et al. Reversal of iron deficiency anaemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 668–740.
15. Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. et al. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *J. of the American College of Nutrition* 2003; 22, 1: 18–35.
16. Mowat C., McColl K.E. Alterations in intragastric nitrite and vitamin C levels during acid inhibitory therapy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15, 3: 523–560.
17. Jarosz M., Dzieniszewski J., Dabrowska-Ufniarz E. et al. Tobacco smoking and vitamin C concentration in gastric juice in healthy subjects and patients with *Helicobacter pylori* infection. *Eur. J. Cancer. Prev.* 2000; 9, 6: 423–430.
18. Lykkesfeldt J., Prieme H., Loft S. et al. Effect of smoking cessation on plasma ascorbic acid concentration. *BMJ* 1996; 313: 91–95.
19. Lee B.M., Lee S.K., Kim H.S. Inhibition of oxidative DNA damage, 8-OHdG, and carbonyl contents in smokers treated with antioxidants (vitamin E, vitamin C, beta-carotene and red ginseng). *Cancer* 1998; 132: 219–227.
20. Фадеенко Г.Д. Методы диагностики *Helicobacter pylori*. Харьков. мед. журн. 1996; 3: 40–42.
21. Методы определения аскорбиновой кислоты. Руководство по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов; Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тулельяна. М.: Медицина, 1998: 168–182.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ТИПА В

И.И. Зеленая

Представлены результаты обследования и лечения 106 больных хроническим гастритом типа В, ассоциированным с *H. pylori*. Установлено, что у лиц с хроническим гастритом типа В основные показатели обмена железа достоверно ниже, чем в контрольной группе, что может свидетельствовать об участии инфекции *H. pylori* в метаболизме железа посредством снижения уровня аскорбиновой

кислоты в желудочном соке. Комплексная терапия *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита с дополнительным назначением аскорбиновой кислоты оказывает корригирующий эффект на показатели обмена железа.

Ключевые слова: *H. pylori*, железодефицит, аскорбиновая кислота, лечение.

PATHOGENETICAL RESOURCES OF CORRECTION SERUM IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS TYPE B

I.I. Zelena

The results of observation and treatment of 106 patients with chronic gastritis type B have been presented. It was determined, that patients with chronic gastritis type B had significant low level of basic serum indexes of iron metabolism than healthy subjects. It may be the results of colonization *H. pylori*, which decrease level of ascorbic acid in gastric juice. The addition of ascorbic acid in complex therapy of chronic gastritis promoted to the recovery of main indicators of iron metabolism.

Key words: *H. pylori*, iron deficiency, ascorbic acid, treatment.

Поступила 15.09.06

ЗМІНИ В СИСТЕМІ РЕГУЛЯТОРНИХ ГАСТРАЛЬНИХ ПЕПТИДІВ У СТУДЕНТІВ З Нр-АСОЦІЙОВАНОЮ ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

А.В. Благовещенська, Л.О. Хоменко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Проведено комплексне обстеження 175 студентів з дуоденальною виразкою, у яких в динаміці лікування вивчені рівні основних регуляторних пептидів (гастрину, соматостатину) в крові та визначено їхній взаємозв'язок із кислотопродукцією та моторною функцією шлунка. Виявлено дисбаланс у регуляторній системі, свідченням якого була відсутність зростання концентрації соматостатину у відповідь на підвищення рівня гастрину. Наслідком дисбалансу може бути підвищення кислотопродукції та посилення моторної функції шлунка, діагностовані у більшості студентів з пептичною виразкою. Ефективність антихелікобактерної терапії підтверджувалася наближенням рівня пептидів до контрольних показників у динаміці лікування.

Ключові слова: *дуоденальна виразка, студенти, гастрин, соматостатин, кислотопродукція, моторна функція.*

Пептична виразка (ПВ) є одним з найпоширеніших захворювань органів травлення у осіб молодого віку, схильним до рецидивування та ускладнень та спроможним значно знижувати працездатність хворих [1, 2]. На сьогоднішній день в Україні зареєстровано понад мільйон пацієнтів молодого віку, які страждають на ПВ, що робить проблему актуальною за медико-соціальною значущістю [3]. Студенти є найбільш уразливою до розвитку гастродуоденальної патології, а саме до ПВ, категорією молоді, оскільки знаходяться під впливом модифікованих факторів ульцерогенезу [4].

Не останню роль у виникненні та рецидивуванні ПВ дослідники відводять дисбалансу між гастральними пептидами [5]. Регуляторні гормони мають широкий спектр дії на різноманітні функції гастродуоденальної зони, порушення яких можуть впливати на патогенез ПВ [5]. Інфікування *Helicobacter pylori* (Нр) призводить до розвитку антрального хелікобактерного гастриту, який викликає стимуляцію G-клітин і надлишкове випорожнення гастрину, а це, в свою чергу, — до збільшення маси парієтальних клітин, посилення моторної функції шлунка, гіперпродукції соляної кислоти, розвитку під її впливом шлункової метаплазії у дванадцятипалій кишці, де згодом починають колонізувати Нр з виникненням запалення та утворенням виразки [6, 7].

Серед гастродуоденальних гормонів чільне місце відводять гастрину та соматостатину. Інтерес до їхнього вивчення зумовлений не тільки безпосереднім впливом даних пептидів на моторну та секреторну функції, але й провідною участю в трофічних, проліферативних та слизоутворюючих процесах слизової обо-

лонки шлунка та дванадцятипалої кишки [8–10]. Гастрин секретується специфічними антральними G-клітинами слизової оболонки шлунка. Найактивніша та переважна його форма — гастрин-17 (G-17) — є головним регулятором секреції соляної кислоти та регенеративних і мікроциркуляторних процесів у слизовій оболонці гастродуоденальної зони. Соматостатину, що продукується D-клітинами здебільшого антрального відділу шлунка, відводять провідну роль у гальмуванні секреції гастрину, регуляції трофічних процесів, збільшенні продукції шлункового слизу [1, 11].

У доступній нам літературі відсутні дані, що стосуються характеру змін у системі регуляторних гормонів гастродуоденальної зони у студентів з ПВ дванадцятипалої кишки; відомості про зміни концентрації даних пептидів в залежності від кислотопродукції та моторної функції різноманітні. Оскільки дисбаланс регулюючих гастродуоденальних пептидів може призводити до рецидивів та ускладнень захворювання, негативно впливати на ефективність антихелікобактерної терапії й викликати так зване «повернення клініки», вивчення даного питання є доцільним та актуальним.

Мета дослідження — вивчити рівні головних регуляторних пептидів (гастрину та соматостатину) в плазмі крові студентів з ПВ дванадцятипалої кишки в динаміці лікування та визначити їх взаємозв'язок з кислотопродукцією та моторною функцією шлунка.

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 175 студентів — 130 юнаків (74,3 %) і 45 дівчат (25,7 %) — з дуоденальною виразкою (основна група), що знаходились на стаціонарному лікуванні у гастроенте-

рологічному відділенні обласної студентської лікарні. Середній вік обстежених становив $(20,1 \pm 2,6)$ року. Результати досліджень порівнювали з даними контрольної групи, до якої увійшли 20 здорових студентів такого ж віку та статі, що і в основній групі. Всі пацієнти основної групи отримували противиразкову ерадикаційну терапію згідно з положенням Маастрихтського консенсусу 2–2000.

Діагноз ПВ встановлювали за допомогою загальноприйнятих методик: збору скарг, вивчення анамнезу життя та захворювання, оцінки даних об'єктивного обстеження, результатів лабораторних та інструментальних досліджень. Ендоскопічна методика була провідною в постановці діагнозу, вона дозволила встановити наявність виразкового дефекту, його розміри та положення, візуально оцінити стан слизової оболонки гастродуоденальної зони, визначити виразність гіперемії, гіпертрофії, рефлюксів, отримати біопсійний матеріал з метою подальшого гістологічного дослідження.

Рівні сироваткового гастрину визначали за методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням специфічних наборів реагентів Biohit, Plc (Гельсінкі, Фінляндія). Вивчали вміст базального G-17, який є високоактивною фракцією гастрину, цілком спроможною характеризувати загальну гастринопродукцію. Рівні соматостатину (SS) в плазмі крові визначали методом ІФА за допомогою наборів реактивів Peninsula laboratories, INC (США, Каліфорнія). Визначення G-17 та SS базувалося на сендвіч-методі ІФА та проводилося шляхом вимірювання абсорбції після реакції пероксидації при довжині хвилі 450 нм з використанням автоматичних фотометрів. Аналізи робили двічі: перед початком лікування та після курсу терапії. Перед забором крові протягом 10 год пацієнт утримувався від прийому їжі. Оцінку в динаміці проводили через 5–7 днів після припинення прийому медикаментів, спроможних впливати на кислотопродукцію (антацидів, H_2 -блокаторів, ІПП). Зразки крові центрифугували (прискорення до 2000 G протягом 10–12 хв) та зберігали до проведення досліджень при температурі $-70^\circ C$. Техніка досліджень відповідала сертифікованим інструкціям фірм-виробників.

Діагностика Hр була комплексною — проводилась із застосуванням декількох методів ідентифікації, а саме: серологічного, гістологічного та швидкого уреазного тесту. Це дозволило максимально вірогідно визначити наявність інфекції. Для визначення антитіл до Hр (Hр IgG, Calbiotec Inc., CBI) застосовували метод ІФА та швидкий уреазний тест (URE-Hр test-Express, Pliva). Візуалізацію Hр гістологічним методом проводили за допомогою світової мікроскопії після фарбування біоп-

сійних зрізів за стандартними методиками (забарвлення за Романовським–Гімзою та гематоксилін-еозином).

Кислотопродукцію шлунка визначали за стандартною методикою за допомогою інтрагастральної рН-метрії із застосуванням спеціального оливного рН-зонда Лінара із сурм'яно-каломелевими електродами (антрум, корпус) на апараті ІКЖ-2.

Для оцінки моторно-евакуаторної функції гастродуоденальної зони використовували методику селективної електрогастрографії (ЕГГ), яку проводили на оригінальному пристрої первинної обробки потенціалів шлунково-кишкового тракту (міжнародний класифікатор А6 158324-5/04), розробленому на кафедрі ендоскопії, загальної хірургії, топографічної анатомії ХМАПО. Електроди розташовували на зап'ястку лівої руки, кісточці правої ноги і в гастродуоденальній зоні пацієнта. Дослідження проводилося натще та після пробного сніданку. Протягом 90 хв вимірювали кількість потенціалів у хвилину, їхню середню амплітуду, інтервал, ступінь аритмії. Дані інтерпретували з використанням сертифікованої комп'ютерної програми, що дозволила зробити висновок про моторно-евакуаторну функцію та встановити три її типи: нормо-, тахі- і брадикастрію.

Отримані результати статистично оброблені.

Результати та їх обговорення. В ході дослідження встановлено, що в основній групі у 61 (34,9 %) пацієнтів ПВ діагностувалася вперше, у 88 (50,3 %) обстежених виразковий анамнез становив до 5 років, у 26 (14,8 %) — від 5 до 10 років. У обстежених з ПВ в клініці виявляли абдомінальний больовий синдром, ознаки шлунково-кишкової диспепсії та вегетативні розлади. Абдомінальний біль різноманітного характеру спостерігався у 146 (83,4 %) пацієнтів; переважно локалізувався в епігастральній ділянці, а у 33 (18,9 %) був з іррадіацією в попереk або праве та ліве підребер'я. Ознаки шлункової диспепсії, що виявлялись нудотою, блювотою, відрижкою, печією, відчуттям переповнення шлунка, зниженням апетиту, зареєстровані у 109 (62,3 %) пацієнтів. Кишкова диспепсія, діагностована у 48 обстежених (27,4 %), частіше за все характеризувалася метеоризмом, гурчанням в животі, чергуванням проносів та запорів. Ознаки вегетативної дисфункції виявлені у 128 (73,1 %) пацієнтів з ПВ.

В основній групі хелікобактерне інфікування при ІФА встановлено у 153 (87,4 %) обстежених, що відобразилося у вірогідному підвищенні титрів антихелікобактерних антитіл до рівня $(2,32 \pm 0,87)$, $p < 0,05$. Швидкий уреазний тест діагностували як позитивний

у 146 (83,4 %) обстежених. При гістологічному дослідженні Нр виявлені у 132 (75,4 %) студентів з ПВ. В контрольній групі Нр інфікованих не виявлено. Про це свідчили титри антитіл на рівні $(0,70 \pm 0,14)$, негативний швидкий уреазний тест; при гістологічному дослідженні Нр також не виявлені.

При проведенні внутрішньогастральної рН-метрії виявлено підвищений рівень шлункової секреції у 134 (76,6 %) обстежених основної групи. Кислотоутворююча функція була нормальною у 23 (13,1 %) пацієнтів основної групи, зниженою — у 18 (10,3 %). У 52 (29,7 %) хворих з ПВ встановлена недостатня кислотонейтралізуюча функція антрума, у 50 (28,6 %) — тенденція до відносного зниження олузнюючої функції. В контролі гіпер-, нормо- та гіпоацидність виявлена у 4 (20 %), 14 (70 %) та 2 (10 %) обстежених відповідно.

При аналізі моторно-евакуаторної функції гастроудоденальної зони виявлено тахігастрію у 109 (62,3 %) обстежених основної групи, нормогастрію — у 4 (25,1 %), а брадигастрію — у 22 (12,6 %) пацієнтів. В контрольній групі зареєстровані переважно нормальні типи гастрограм — у 15 обстежених (75,0 %), тахігастрія мала місце в 2 (10 %) спостережень, гіпогастрія — в 3 (15 %).

Встановлено, що концентрація базального G-17 у студентів контрольної групи знаходилася в межах середньостатистичної норми та становила $(4,39 \pm 0,31)$ пмоль/л. Рівень базального SS у студентів групи контролю також відповідав нормальним показникам та становив $(6,12 \pm 0,53)$ нг/мл.

У пацієнтів з ПВ середня концентрація базального G-17 була вірогідно підвищеною в порівнянні з показниками групи контролю ($p < 0,05$) і становила $(10,23 \pm 1,89)$ пмоль/л. Однак в основній групі концентрації даного пептиду мали значні коливання. Як виявив аналіз, в цілому спостерігалась тенденція до зростання рівнів гормону, що була відмічена у більшості обстежених. В залежності від рівня G-17 нами виділені три підгрупи пацієнтів з ПВ: перша — 39 (22,3 %) обстежених, у яких вміст G-17 був у межах норми — $(8,72 \pm 2,14)$ пмоль/л; друга — 110 (62,9 %) пацієнтів з підвищеним вмістом G-17 — $(19,76 \pm 3,31)$ пмоль/л, причому значно підвищений (більш ніж 20 пмоль/л) — у 12 (6,9 %) обстежених; третя — 26 (14,9 %) студентів з ПВ з дуже низьким вмістом G-17 — $(2,21 \pm 0,24)$ пмоль/л.

Середня концентрація SS в основній групі становила $(7,31 \pm 2,12)$ нг/мл і вірогідно не відрізнялась від такої у обстежених контрольної групи ($p > 0,05$). Однак були виділені 55 (31,4 %) пацієнтів, у яких рівні SS були нижчими, ніж у контролі, та становили в середньому $(2,91 \pm 0,4)$ нг/мл ($p < 0,05$). Також зазначимо, що

вміст G-17 у вказаних обстежених був вірогідно підвищеним ($p < 0,05$). У решті пацієнтів основної групи чіткої залежності концентрації G-17 від рівня SS не встановлено ($p > 0,05$). Таким чином, у студентів з ПВ не виявлено чіткої закономірності, згідно з якою в міру зростання рівня G-17 збільшується концентрація SS, спрямована на гальмування стимулюючих ефектів гастрину.

Встановлено коливання рівня G-17 в залежності від давності виразкового анамнезу. Так, в міру зростання тривалості захворювання (більше 5 років), що імовірно припускає збільшення давності хелікобактерного інфікування, концентрація пептиду мала чітку тенденцію до зниження. Однак рівні пептиду при різних термінах захворювання вірогідно не розрізнялися ($p > 0,05$), а найбільш високі рівні базального G-17 діагностовано у пацієнтів з виразковим анамнезом від 1 до 5 років. Різниця концентрацій SS в залежності від давності виразкового анамнезу не встановлено ($p > 0,05$).

При визначенні взаємозв'язку рівнів базального G-17 та SS з кислотопродукцією та моторно-евакуаторною функцією шлунка встановлено таке. У хворих основної групи з підвищеною кислотопродукцією шлунка гіпергастринемія була статистично значущою в порівнянні з показниками групи контролю ($p < 0,05$). При детальному аналізі встановлено, що у пацієнтів зі зниженою кислотоутворюючою функцією шлунка рівні гастрину були вищими за показники пацієнтів контрольної і основної групи з нормо- та гіперацидністю ($p < 0,05$). Для пацієнтів з нормальною кислотопродукцією частіше за все були характерні низькі концентрації G-17 ($p > 0,05$). Відмічено, що у обстежених в міру зниження олузнюючої функції антрума вірогідно збільшувалися концентрації G-17 ($r = 0,31$; $p < 0,05$). Як відомо, за механізмами зворотного зв'язку висока кислотопродукція пригнічує секрецію гастрину. Такої закономірності у обстежених не виявлено. Встановлено у більшості обстежених основної групи підвищення G-17 при одночасному високому рівні секреції соляної кислоти, можливо, викликане порушеннями зворотних механізмів. Така тенденція може бути пов'язана з невеликим терміном виразкового анамнезу у обстежених та значною кількістю вперше виявлених виразок, коли ще не встигають спрацювати вказані механізми. Також можливо, що у даного контингенту на формування зазначеної тенденції впливає несформованість або розбалансованість центральних та вегетативних регуляторних систем.

Проаналізувавши динаміку рівня SS в залежності від типу кислотопродукції шлунка, можна стверджувати, що не виявлено чіткого зв'язку між досліджуваними показниками.

У обстежених зі зниженою кислотоутворюючою функцією рівень SS був максимально високим, однак різниця між концентраціями у пацієнтів з іншими типами кислотопродукції була не вірогідною ($p > 0,05$).

Відомо, що гастрин спроможний підсилювати, а SS — гальмувати моторну активність шлунково-кишкового тракту. При ЕГГ-дослідженні встановлено, що тахігастрія характерна для більшості (у 104 пацієнтів) з підвищенням рівнем G-17. Ознаками тахігастрії були збільшення середньої амплітуди коливань (більш ніж 250 мкВ), їхньої кількості (більше 3 у хвилину), значний ступінь аритмії (більше 0,8). Концентрації G-17 у пацієнтів основної групи з різними типами гастрограм розрізнялися: при тахігастрії вона ста-

ково підвищеним рівнем гастрину ($p < 0,05$). Так, у динаміці лікування в першій підгрупі вміст G-17 дорівнював ($6,83 \pm 0,64$) пмоль/л, у другій — ($7,54 \pm 1,32$) пмоль/л, в третій — ($3,31 \pm 0,25$) пмоль/л.

В основній групі виявлено вірогідне підвищення рівня SS до ($6,40 \pm 0,37$) нг/мл у частини обстежених, які до лікування мали низьку його концентрацію ($p < 0,05$). Однак у інших пацієнтів вміст даного пептиду практично залишився на тому рівні, що і до лікування, і дорівнював по групі ($6,71 \pm 0,89$) нг/мл. Концентрації G-17 та SS у сироватці крові студентів групи контролю та пацієнтів з ПВ в динаміці лікування наведені у таблиці.

Таким чином, зміни концентрацій гастральних гормонів у студентів з ПВ, а саме

Концентрації пептидів в групах обстежених та в динаміці лікування

Показник	Основна група (n=107)		Контрольна група (n=20)
	до лікування	після лікування	
G-17, пмоль/л	$10,23 \pm 1,89^*$	$5,90 \pm 0,73$	$4,39 \pm 0,31$
нормогастринемія (n=39)	$8,72 \pm 2,14$	$6,83 \pm 0,64$	—
гіпергастринемія (n=110)	$19,76 \pm 3,31^*$	$7,54 \pm 1,32$	—
гіпогастринемія (n=26)	$2,21 \pm 0,24^*$	$3,31 \pm 0,25$	—
SS, нг/мл	$7,31 \pm 2,12$	$6,71 \pm 0,89$	$6,12 \pm 0,53$

* Достовірно при порівнянні з показниками контрольної групи.

новила ($16,3 \pm 3,7$) пмоль/л, при нормогастрії — ($10,1 \pm 1,4$) пмоль/л, при брадикастрії — ($4,3 \pm 1,9$) пмоль/л. Виявлено кореляційний зв'язок між підсиленням моторної функції шлунка та підвищенням рівня G-17 ($r = 0,72$; $p < 0,05$). Для обстежених основної групи з нормальним рівнем G-17 частіше за все характерні нормо- і тахігастрія, однак чіткої залежності між показниками не встановлено ($p > 0,05$). Брадикастрія була вірогідно характерною для студентів з ПВ, у яких діагностовано низькі концентрації G-17 ($p < 0,05$). Динаміка рівня SS не мала такої чіткої залежності від типу моторної функції шлунка, як від вмісту G-17, однак встановлено, що тахігастрія переважно виявлялась у пацієнтів з низькою концентрацією SS ($p < 0,05$).

На тлі терапії у пацієнтів достатньо швидко були усунені больовий та диспептичний синдроми, поліпшився загальний стан. Після лікування значно збільшився відсоток пацієнтів з нормогастрією (з 25,2 до 55,1 %), у пацієнтів зникли клінічні прояви, що можуть характеризувати стан гіперацидності.

Після антихелікобактерного лікування спостерігалась чітка тенденція до наближення концентрації G-17 до контрольних показників ($p \leq 0,05$). У студентів з ПВ рівень G-17 наблизився до ($5,90 \pm 0,73$) пмоль/л, причому максимальні зміни відбувалися у пацієнтів з почат-

збільшення співвідношення гастрин-SS в порівнянні з таким в групі контролю є свідченням дисбалансу в системі регуляторних пептидів гастродуоденальної зони. Це, в свою чергу, може призводити до порушень кислотопродукції та моторно-евакуаторної функції шлунка, які безпосередньо формуються та контролюються за участю гастроінтестинальних пептидів. Зниження концентрацій G-17 при тривалому перебігу захворювання в подальшому може призвести до поглиблення патогенетичних «каскадних» наслідків інфікування Нр та атрофічних процесів у слизовій оболонці. Нормалізація співвідношення між рівнями пептидів в динаміці лікування свідчить про ефективність антихелікобактерної терапії та достатність механізмів компенсації у даного контингенту хворих.

Висновки

1. Пептична виразка у студентів характеризується порушеннями у системі регуляторних пептидів, що виявляється вірогідним підвищенням концентрації активної фракції базального гастрину (G-17) в порівнянні з контрольними показниками ($p < 0,05$) та зниженням рівня соматостатину у третини обстежених ($p < 0,05$).

2. Свідченням розбалансованості механізмів гормональної регуляції у даного контин-

генту може бути відсутність зростання концентрації соматостатину у відповідь на підвищення рівня G-17, завдяки чому не відбувається достатнє гальмування ефектів гастрину.

3. Кореляційний зв'язок між підвищенням рівня G-17 і підсиленням моторної функції шлунка ($r=0,72$; $p<0,05$) та виявлення високої кислотопродукції при гіпергастринемії ($p<0,05$) у студентів з пептичною виразкою можуть свідчити про розвиток дисбалансу пептидної регуляторної системи з перевагою стимулюючих та недостатністю інгібуючих впливів.

4. У студентів з пептичною виразкою виявлена тенденція до зниження рівня гастрину в міру збільшення тривалості виразкового анамнезу.

5. Ерадикація Hр призводить до відновлення фізіологічних впливів регуляторних пептидів на функціональний стан гастродуоденальної зони, свідченням чого є вірогідне ($p\leq 0,05$) наближення рівня G-17 до контрольних показників в динаміці лікування у студентів з пептичною виразкою та підвищення концентрації соматостатину у частини обстежених, які до лікування мали низький його вміст ($p\leq 0,05$).

Дослідження гастральних пептидів, виявлення їхнього взаємозв'язку з головними етіопатогенетичними чинниками пептичної виразки у різних контингентів хворих є перспективним, оскільки сприятиме найбільш повному розумінню ланок ульцерогенезу та пошуку ефективних методів корекції виявлених змін.

Список літератури

1. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В.* Язвенная болезнь. Прошлое. Настоящее. Будущее. К., 2003. 256 с.
2. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2–2000 Consensus Report, September, Rome, 2000. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16 (2): 167–180.
3. *Філіппов Ю.О., Шмігель З.М.* Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльність гастроентерологічної служби. Гастроентерологія: Міжвід. зб. Дніпропетровськ, 2003; 34: 3–12.
4. *Зайцев В.П.* Здоровье студентов технических вузов. Гигиена и санитария 2003; 2: 46–48.
5. *Пюреева К.В., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. и др.* Значение сывороточных показателей пепсиногена-1, пепсиногена-2 и гастрин-17 в диагностике атрофического гастрита. РЖГГК 2005; 3: 48–51.
6. *Sipponen P., Maki T., Ranta P., Linnala A., Kaarianen I. et al.* Application of blood levels of gastrin 17, pepsinogen I and H. pylori antibody for nonendoscopic diagnosis of atrophic gastritis. DDW, Atlanta, USA 2001; May 20–23.
7. *Nicolini G., Zagari R., Pozzato P., Lunedei V.* Diagnosis of atrophic gastritis based upon a combination of three non invasive tests: preliminary results of the Ioiano-monghidoro project. J. of Gastroenterology and Hepatology 2002; 17, A2: 64.
8. *Sipponen P., Koskenpato J., Sotka M. et al.* Value of the test panel composing of serum assays of pepsinogen I, gastrin-17 and H. pylori antibodies in non-endoscopic diagnosis of gastritis and atrophic gastritis. A preliminary prospective study. World Congress of Gastroenterology, Bangkok, 2002: Febr. 24–Mar. 1: 1030.
9. *Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т.* Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке (Итоги многоцентрового исследования). Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2003; 4: 26–32.
10. *Жернакова Н.І.* Рівень базального та стимульованого гастрину та соматостатину у підлітків, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, в залежності від фази захворювання та сезону року: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 1994. 23 с.
11. *Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П.* Хронический гастрит. Амстердам, 1993. 362 с.

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГАСТРАЛЬНЫХ ПЕПТИДОВ У СТУДЕНТОВ С Hр-АССОЦИИРОВАННОЙ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

А.В. Благовещенская, Л.А. Хоменко

Проведено комплексное обследование 175 студентов с дуоденальной язвой, у которых в динамике лечения изучены уровни основных регуляторных пептидов (гастрин, соматостатин) в крови и определена их взаимосвязь с кислотопродукцией и моторной функцией желудка. Выявлен дисбаланс в регуляторной системе, свидетельством которого явилось отсутствие роста концентрации соматостатина в ответ на повышение уровня гастрин. Следствием дисбаланса может быть увеличение кислотопродукции и усиление моторной функции желудка, что диагностировано у большинства студентов с пептической язвой. Эффективность антихеликобактерной терапии подтверждалась приближением уровней пептидов к контрольным показателям в динамике лечения.

Ключевые слова: дуоденальная язва, студенты, гастрин, соматостатин, кислотопродукция, моторная функция.

CHANGES IN THE SYSTEM OF GASTRIC PEPTIDES AT REGULATORS AT STUDENTS WITH Hp-PYLORI-ASSOCIATED PEPTIC ULCER OF DUODENUM***A.V. Blagoveshchenskaya, L.A. Homenko***

A complex inspection is conducted 175 students with a duodenal ulcer, at which the levels of basic peptides (gastrini, somatostatini) of regulators are studied in the dynamics of treatment and their intercommunication is certain with producing of acidity and motor function of stomach. A disbalance in the regulator system, the certificate of which was absence of growth of concentrations of somatostatini in reply to the increase of levels of gastrini, was exposed. An increase of producing of acidity and strengthening of motor function of stomach can be in result of disbalance, that is diagnosed at most students with a peptic ulcer. Efficiency of antihelicobacter therapy was confirmed approaching in the dynamics of treatment of levels of peptides to the indexes of controls.

Key words: *duodenal ulcer, students, gastrini, somatostatini, producing of acidity, motor function.*

Поступила 31.07.06

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПОДРОСТКОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ И НЕ ЗАНИМАЮЩИХСЯ СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ

М.П. Кириченко

Харьковский государственный медицинский университет

Проводилось определение полезных эффектов специальной физической тренировки и их влияния на показатели гемодинамики группы подростков во время пребывания в летнем лагере. Отмечалось корригирующее действие на гемодинамику такой специальной тренировки. Другая группа подростков, которая оставалась в городе в домашних условиях, в сравнительном аспекте не продемонстрировала развития физических качеств и адаптации к физической нагрузке соответственно своему возрасту.

Ключевые слова: *здоровье подростков, физическая тренировка, функциональные пробы, гемодинамика.*

Для каждой семьи важно вырастить здорового ребенка. Он должен быть здоровым не только физически, но и духовно. Ключевую роль в духовном воспитании играет семья. Но в здоровом подрастающем поколении заинтересовано также и государство, ибо в будущем именно оно будет ее опорой [1].

Двигательная активность очень важна в жизни человека, особенно в жизни ребенка, так как его организм еще растет, формируется [2].

Теория моторно-висцеральных рефлексов, на которой базируются современные представления об изменении функции внутренних органов под влиянием физических упражнений, является творческим развитием идей нервизма И.М. Сеченова, И.П. Павлова, Н.Е. Введенского и А.А. Ухтомского. Основное ее положение заключается в том, что проприоцептивная афферентация двигательного анализатора выражено и закономерно влияет на функцию внутренних органов. Иными словами, проприоцептивное воздействие посредством ЦНС адаптирует вегетативную сферу к потребностям скелетной мускулатуры [3].

Двигательный анализатор связан с высшими вегетативными центрами посредством разнообразных путей и уровней нервной системы (пирамидные, экстрапирамидные пути, ретикулярная формация и др.).

Выключение или нарушение этих связей — функциональной (чаще) или морфологической (реже) — приводит к нарушению моторно-висцеральных соотношений и возникновению патологии как в моторной, так и в вегетативной сферах организма.

Широкий диапазон применения физических упражнений определяется огромным значением опорно-двигательного аппарата во

всей деятельности ребенка, подростка, взрослого человека [4].

Во время учебного года школьники занимаются преимущественно умственным трудом, поэтому очень важны уроки физической культуры. На этих уроках ученики выполняют физическую работу. Поэтому в школе происходит чередование физической и умственной нагрузок, которое важно для здорового функционирования организма. Однако летом такого чередования обычно не происходит. Достаточно часто дети сидят дома перед телевизором, компьютером или за интересной книжкой вместо того, чтобы погулять с друзьями на улице, поиграть в подвижные игры. Также это частично связано с тем, что в нашей стране не хватает спортивных площадок, гимнастических залов, где люди могли бы заниматься спортом, физическими упражнениями [5].

В основе действия физических упражнений лежит процесс тренировки. Последняя совершенствует регулирующие и координирующие влияния ЦНС на функции различных органов и систем организма [6, 7].

Целью нашего исследования был анализ влияния физической нагрузки в виде систематической тренировки на гемодинамические и дыхательные функции детей в условиях летнего лагеря и дома.

Материал и методы. Исследования проводились на базе отдыха «Васищево» у детей в возрасте 11–12 лет. В экспериментальную группу входило 23 ребенка (11 девочек и 12 мальчиков), которые отдыхали на базе отдыха в августе 2005 года (табл. 1). Контрольную группу составили 10 учеников СОШ № 51 (5 девочек и 5 мальчиков), которые в том же месяце отдыхали дома. Дети, задействован-

Таблица 1. Демографическая характеристика детей

Показатель	Экспериментальная группа	Контрольная группа
Количество детей	23	10
Пол		
мальчики	12	5
девочки	11	5
Средний возраст, годы	10,5±0,7	10,7±0,5
Масса тела, кг	28,9±3,1	30,3±3,2
Рост, см	136,0±5,6	138,0±4,7

ные в исследовании, принадлежали к первой группе здоровья, т. е. не имели хронических заболеваний, которые могли бы влиять на исследуемые функции.

Исследования проводились в два этапа с интервалом 20 дней: в начале и в конце измерения. Детей контрольной группы исследовали в те же дни.

Во время пребывания в лагере дети ежедневно в 7 ч утра делали зарядку под руководством преподавателя физкультуры. Также они ходили на пруд или в бассейн, где плавали, вечером играли в футбол или настольный теннис.

С этими детьми тренер проводил оздоровительные физические упражнения, которые состояли из 200-метровой пробежки ежедневно и плавания на 20 м свободным стилем трижды в неделю в открытом водоеме.

С ними каждый день проводили развлекательные мероприятия: конкурсы, викторины, вечером иногда дискотеки.

Питались они в столовой лагеря 4 раза в день. С 14 до 15 ч ежедневно дети спали.

Большей части обследуемых нами детей в целом в лагере понравилось, часть из них выразила желание приехать сюда в следующем году. Но некоторым детям в лагере не понравилось, возможно, это связано с обстановкой в коллективе, в частности с тем, что они не смогли сблизиться с другими детьми. Хотя в целом дети были достаточно дружны.

По отзывам детей можно понять, что их кормили достаточно неплохо. Почти ежедневно в их рационе были мясные продукты, которые необходимы растущему организму. Также им давали фрукты, полезные своими витаминами.

Дети из контрольной группы утром спали без ограничений во времени, иногда до 11 ч. Утреннюю зарядку не делали. Прогулки у них продолжались не более 3 ч в день, в основном

они играли во дворе своего дома. Некоторые из детей 1–2 раза за время исследования купались на Алексеевском водохранилище. Мальчики проводили до 2–3 ч в день в зале компьютерных игр.

Питались эти дети в основном всухомытку. Горячую еду принимали только вечером по возвращении родителей с работы. В дневном рационе преобладало мороженое, чипсы, сухари.

За телевизором они проводили до 5–6 ч в день, на чтение книг тратили в среднем 1 ч в день. Дети днем не спали. Вечером ложились спать в основном в 22–23 ч. Иногда засиживались за телевизором до полуночи.

У испытуемых определяли рост и массу тела, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД).

Также исследовали показатели гемодинамики с помощью комплекса функциональной диагностики методом тетраполярной реографии по Кубичеку; определяли ударный объем крови (УОК), минутный объем кровотока (МОК), частоту сердечных сокращений (ЧСС) с выявлением типа гемодинамики в покое и после нагрузки.

Результаты. На первом этапе САД у детей, отдыхающих в летнем лагере, после физической нагрузки (бег) поднималось приблизительно на 28,8 мм рт. ст., а на втором, после отдыха в лагере, — лишь на 16,9 мм рт. ст. В среднем САД у этих детей на первом этапе было 94,2 мм рт. ст., а на втором — 90,4 мм рт. ст. (табл. 2).

Изменения ДАД были аналогичны изменениям САД.

В среднем частота пульса у детей экспериментальной группы на первом этапе составляла 92,1 уд/мин, а на втором — 90,8 уд/мин. Если на первом этапе пульс повышался на 34,7 уд/мин, то на втором — только на 12,6 уд/мин.

Аналогичные изменения наблюдались при исследовании дыхательной системы. На первом этапе у детей экспериментальной группы частота дыхания в покое составляла 24,3 вд./мин. Она повышалась после физической нагрузки на 13,2 вд./мин и составляла в среднем 37,5 вд./мин (табл. 3).

А на втором этапе исследования у этих детей частота дыхания в покое была 26,6 вд./мин. Физическая нагрузка приводила к повышению частоты дыхания всего лишь на 2,5 вд./мин. После пробежки частота дыхания составляла 29,1 вд./мин.

В контрольной группе на первом этапе частота дыхания в покое составляла 23,6 вд./мин. Она повышалась после физической нагрузки на 12,5 вд./мин и составляла в среднем 36,1 вд./мин.

Таблиця 2. Показатели гемодинамики на первом и втором этапах исследования

Этап	Показатель гемодинамики	Экспериментальная группа		Контрольная группа	
		до бега	после бега	до бега	после бега
Первый	САД, мм рт. ст.	94,2±2,5	123,1±5,9	95,3±2,7	125,2±6,3
	ДАД, мм рт. ст.	58,4±3,5	75,5±8,3	60,2±4,1	78,4±7,5
	Пульсовое АД, мм рт. ст.	35,8±2,5	47,6±7,8	35,1±4,6	46,8±6,9
	Частота пульса	92,1±3,2	126,8±4,0	94,1±2,3	126,7±4,5
Второй	САД, мм рт. ст.	90,4±1,7	107,3±2,1	94,6±2,6	127,3±4,8*
	ДАД, мм рт. ст.	60,3±4,5	70,4±7,3	61,2±3,1	77,4±6,5
	Пульсовое АД, мм рт. ст.	30,1±3,5	38,9±5,8	33,4±4,6	49,9±6,9*
	Частота пульса	90,8±2,0	102,4±2,9	92,8±2,7	118,3±5,5*

* Достоверная межгрупповая разница, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Частота дыхания в минуту, вд./мин

Этап	Экспериментальная группа		Контрольная группа	
	до бега	после бега	до бега	после бега
Первый	24,3±0,8	37,5±2,0	23,6±1,8	36,1±2,4
Второй	26,6±1,0	29,1±1,8	22,6±1,3	33,1±2,8

На втором этапе исследования у этих детей частота дыхания в покое составляла 22,6 вд./мин. Физическая нагрузка приводила к повышению частоты дыхания всего лишь на 10,5 вд./мин. После пробежки частота дыхания составляла 33,1 вд./мин.

Проведенное исследование показало, что через 2 мес тренировок МОК в группе спортсменов составлял (2,90±0,25), а после нагрузки — (4,05±0,25) л/мин, в группе детей, не занимающихся спортом, эти показатели равны (2,90±0,23) и (3,70±0,30) л/мин соответственно (табл. 4). У тренированных мальчиков этот показатель увеличивается по сравнению с нетренированными за счет увеличения УОК, который составлял (44,80±2,50) против (40,80±2,30) мл. У не занимающихся спортом мальчиков МОК возрастает преимущественно за счет увеличения ЧСС, эти показатели равны (91,30±3,05) против (88,40±3,20) уд./мин у тренированных.

Тип гемодинамики в обеих группах гипокинетический, что свидетельствует о большей функциональной нагрузке на сосуды.

Обсуждение. Улучшение регуляции сосудистого тонуса, уровни функционирования сердечно-сосудистой системы неразрывно связаны с мышечной деятельностью. Увеличение мышечной активности приводит к усилению кровотока через сокращающиеся мышцы, причем местный кровоток может увеличиваться в 12–15 раз по сравнению с исходным состоянием. Одним из важнейших факторов, способствующих усилению кровотока при мышечной работе, является резкое уменьшение сопротивления в сосудах мышц, что приводит к значительному снижению общего периферического сопротивления. Достаточная мышечная активность оказывает нормализующее влияние на центральную гемодинамику путем активации проприоцептивной импульсации, тренировки сердечной мышцы и улучшения

Таблиця 4. Показатели гемодинамики у школьников, активно занимающихся спортом и не занимающихся спортивной деятельностью, в покое и после нагрузки PWC_{170}

Период исследования	Группа	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	УОК, мл	МОК, л/мин	ЧСС, уд/мин
В покое	Спортсменов (n=15)	98,1±1,7	65,6±2,0	39,8±3,0	2,90±0,25	71,80±2,90
	Не занимающихся спортом (n=15)	103,7±1,9	64,6±3,0	38,0±3,1	2,90±0,23	78,00±2,70
После нагрузки	Спортсменов (n=15)	125,8±3,0	56,2±3,1	44,8±2,5	4,05±0,25	88,40±3,20
	Не занимающихся спортом (n=15)	135,4±3,1	60,4±2,9	40,8±2,3	3,70±0,30	91,30±3,05

ее саморегуляции, коррекции нарушенных взаимоотношений между симпатической и парасимпатической отделами нервной системы, улучшения метаболизма сердечной мышцы, повышения сократительной способности миокарда и экономизации его деятельности.

По данным наших исследований, большинство школьников негативно относятся к своей внешности (не устраивают угловатость, низкий рост, излишняя полнота или недостаточная масса, моторная неловкость).

Занимаясь спортивной деятельностью, исправляя тем самым различные недостатки телосложения и обучаясь психической саморегуляции, школьники могут приобрести такое полезное психическое качество, как действенность чувств. Одна из особенностей развития психики школьника — отсутствие прочной и однозначной связи между мотивом поведения и действием. Стремление школьника исправить себя и целенаправленные усилия, предпринятые с этой целью на занятиях физкультуры, могут послужить хорошей школой воспитания действенности чувств, т. е. формирования стойкой линии поведения по схеме «хочу—могу—делаю».

Спортивную тренировку следует рассматривать как процесс направленной адаптации (приспособления) организма к воздействию физических нагрузок. Физические нагрузки, используемые в процессе тренировки, выполняют роль основного стимула (раздражителя), вызывают адаптационные изменения в организме. Понятие «физическая нагрузка» по своему содержанию шире понятия «физическое упражнение». Под физической нагрузкой в теории и практике спортивной тренировки понимается любая форма мышечной активности, включающая однократное или повторяемое выполнение определенного типа физических упражнений, при которой в организме возникают выраженные функциональные (физиологические и биохимические) изменения, способствующие росту тренированности. Однократной нагрузкой в наиболее простом случае может быть выполнение одного упражнения, но в большинстве случаев — комбинация из многих упражнений, выполняемых повторно в пределах одного тренировочного занятия.

Развитие адаптации под воздействием тренировки со все возрастающими физическими нагрузками описывается хорошо известной в биологии зависимостью «доза—эффект». Небольшие физические нагрузки, которые еще не достигают пороговой величины стимула, достаточной для возбуждения адаптационных изменений в организме, не будут активизировать развитие тренируемой функции и потому обычно относятся к категории неэффек-

тивных нагрузок. Для обеспечения выраженного прироста тренируемой функции под воздействием определенного вида физической нагрузки ее величина должна превышать пороговое значение.

Повышенная интенсивность функционирования ведущих систем и отдельных органов при тренировке создает необходимый стимул для ускорения процессов энергетического обмена и усиления синтеза нуклеиновых кислот и белков, образующих эти органы и системы, и с течением времени приводит к развитию необходимых структурных и функциональных перестроек в организме.

Возникновение общего адаптационного синдрома в ответ на применяемые в тренировке физические нагрузки ведет к возбуждению важных вегетативных центров и, как следствие, — к возбуждению симпатoadреналовых центров и гипофизарно-адренортикаральной системы. В результате усиления такого рода гормональной активности в крови и тканях повышается концентрация катехоламинов и глюкокортикоидов. Оба эти гормональные факторы способствуют мобилизации энергетических и пластических ресурсов организма. Таким образом, физическая нагрузка, достигающая стрессового уровня, вызывает в организме генерализованную реакцию мобилизации, облегчающую возникновение необходимых адаптационных изменений в тренируемых функциях.

Индивидуальная переносимость нагрузок в наибольшей степени определяется адаптационным резервом симпатoadреналовой и гипофизарно-адренортикаральной систем. Хорошо тренированные спортсмены, имеющие высокие пределы адаптации, отличаются более экономичной реакцией со стороны симпатoadреналовой системы, способной достичь значительно более высоких максимальных концентраций катехоламинов в крови.

Зависимость «доза—эффект», определяющая соотношение между объемом выполненной тренировочной работы и приростом тренируемой функции, может быть использована для количественной оценки адаптации к физическим нагрузкам. В начальной стадии развития адаптации зависимость «доза—эффект» представлена экспоненциально возрастающей кривой, в обычных условиях тренировки — прямой линией, которая, как и возрастающая экспонента, указывает на то, что пределы адаптации еще не достигнуты и можно продолжать наращивание объема выполняемой работы.

Когда в тренировке применяются нагрузки, близкие к предельным, зависимость «доза—эффект» превращается из линейной в постоянную зависимость с выходом на насыщение.

Адаптационные изменения в организме, возникающие в результате тренировки, носят фазный характер. Закономерная стадийность в усилении процессов энергетического обмена, наблюдаемая во время мышечной деятельности и в период восстановления после завершения работы, проявляется в наличии периодов восстановления, стационарного состояния, различных стадий утомления и суперкомпенсации. При развитии долговременной адаптации наблюдается постоянная смена периодов резкого усиления энергетических затрат в момент физических нагрузок с последующей активацией генетического аппарата и усилением синтеза специфических белков, что в итоге приводит к увеличению мощности тренируемой функции.

Выводы

1. Оздоровление в условиях летнего лагеря улучшило как адаптационные, так и умственные параметры здоровья детей. В конце изменения дети лучше переносили физическую нагрузку. Стометровая пробежка приводила к меньшему повышению артериального да-

вления, частоты пульса и дыхания, чем в начале изменения и у детей контрольной группы.

2. Регулярная дозированная тренировка стимулирует и приспособливает весь организм и отдельные системы к возрастающим физическим и психоэмоциональным нагрузкам и в конечном итоге приводит к развитию функциональной адаптации. Результатом тренировки является повышение функциональной способности всего организма и усиления взаимодействия отдельных его органов и систем.

3. Высокая пластичность ЦНС позволяет в результате систематических занятий физическими упражнениями выработать новые функциональные системы, обеспечивающие точность и координацию ответных реакций организма, а также значительную их экономизацию, что особенно важно для растущего организма.

4. По результатам проведенного исследования можно сказать, что даже в возрасте 11–12 лет возрастание функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы происходит вследствие адаптации к физическим нагрузкам.

Список литературы

1. Столітенко Є.В. Вплив школи на виховання в учнів 5–7 класів позитивного ставлення до занять фізичними вправами в сім'ї. I Всеукр. наук.-мед. конференція «Здоров'я та освіта: проблеми та перспективи». Донецьк: ДонДУ, 2000.
2. Hardman A. Physical activity. Healthy life styles, nutrition and activity. Internat. life sciences institute, 1998: 40–46.
3. Ткаченко Л.Н. Особенности вегетативной регуляции сердца при адаптации к физическим нагрузкам. Архив клин. и эксперим. медицины 1999; 8, 1: 21–24.
4. Хутцев Т.В., Антомонов Ю.Г., Котова А.Б., Пустовой О.Г. Управление физическим состоянием организма. М.: Медицина, 1991. 256 с.
5. Brisswalter J., Collardeau M., Rene A. Effect of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. Sports Med. 2002; 32, 9: 555–566.
6. Босенко А.И., Белинова А.Г., Цонева Т.Н., Годына О.В. Оценка резервных возможностей дыхания, кардио- и гемодинамики юных спортсменов. Гигиена и санитария 1995; 2: 32–34.
7. Васильченко В.В. Врачебно-педагогические наблюдения за юными спортсменами. Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия 1998; 3: 61–63.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ГЕМОДИНАМІКИ У ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ЗАЙМАЮТЬСЯ ТА НЕ ЗАЙМАЮТЬСЯ СПОРТИВНОЮ ДІЯЛЬНІСТЮ

М.П. Кириченко

Проводилось визначення корисних ефектів спеціального фізичного тренування та їх впливу на показники гемодинаміки групи підлітків під час перебування у літньому таборі. Відмічалась коригуюча дія на гемодинаміку такого спеціального тренування. Друга група підлітків, яка залишалась в місті у домашніх умовах, у порівняльному аспекті не продемонструвала розвитку фізичних якостей та адаптації до фізичного навантаження відповідно своєму віку.

Ключові слова: здоров'я підлітків, фізичне тренування, функціональні проби, гемодинаміка.

THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF HAEMODYNAMICS INDEXES IN TEENAGERS THAT BOTH ARE GOING IN AND ARE NOT GOING IN FOR SPORTS ACTIVITY

M.P. Kirichenko

It was carried out the determination of useful effects of physical training on haemodynamics indexes in teenagers during summer camping. There was corrective haemodynamic efficiency of such special training. The other group of teenagers that had been staying in domestic conditions in town did not developed expression of physical adaptation according to their age.

Key words: teenagers' health, physical training, functional tests, haemodynamics.

Поступила 12.05.06

СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ, КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ І ЗАМІСНА ГОРМОНОТЕРАПІЯ ПРИ СИНДРОМІ ШЕРЕШЕВСЬКОГО–ТЕРНЕРА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

М.В. Лонич

Харківський державний медичний університет

Наведено дані літератури про стан кісткової системи і кісткового метаболізму при синдромі Шерешевського–Тернера. У пацієнток мають місце виражені зміни з боку кісткової системи (низький зріст, відставання кісткового віку від календарного та ін.). Показано, що при дисгенезії гонад на тлі гіпоестрогенії відбувається зниження мінеральної щільності кісткової тканини, підвищення рівня маркерів резорбції кісткової тканини, у більшості хворих розвивається остеопенія і остеопороз. Описано основні принципи замісної гормонотерапії при синдромі Шерешевського–Тернера.

Ключові слова: синдром Шерешевського–Тернера, кісткова система, метаболізм кістки, генетичні фактори розвитку остеопорозу, замісна гормональна терапія.

Хромосомні захворювання — велика група природжених спадкових захворювань, які виникають в результаті хромосомних або геномних мутацій [1–3]. Частота хромосомних аномалій становить сумарно приблизно 1 випадок на 170 новонароджених. Більш ніж половина цих аномалій пов'язана з порушеннями статевих хромосом [2, 3].

Синдром Шерешевського–Тернера — єдина форма моносомії серед живонароджених, яка серед новонароджених дівчинок зустрічається з частотою 1:2000–1:5000 [2, 3]. Дане захворювання є наслідком різноманітних відхилень у хромосомному наборі в результаті нерозходження статевих хромосом у матері або батька, порушень мітотичного ділення заплідненої зиготи, варіантів мозаїцизму, структурних аномалій X-хромосоми, таких як делеції короткого або довгого плеча X-хромосоми, ізохромосоми, кільцеві хромосоми. Моносомія X-хромосоми зустрічається у 60–70 % випадків синдрому Шерешевського–Тернера, структурні аномалії X-хромосоми — у 30–40 % випадків [1–4].

Ідентичність клінічної картини при кількісних і структурних аномаліях X-хромосоми пов'язують з феноменом її інактивації в клітинному циклі, цитогенетичний прояв якої спостерігається в інтерфазному ядрі у вигляді хроматину X. Показано, що інактивація однієї материнської або батьківської X-хромосоми відбувається випадково в нормі, а у разі аномальної, структурно зміненої хромосоми інактивується аберантна. Даним фактом можна пояснити подібні особливості каріотипу при структурних або кількісних аномаліях X-хромосоми [2].

Типову клінічну картину пов'язують з каріотипом 45,X0. Синдром характеризується варіабельністю клінічних проявів, що утруднює точну і своєчасну діагностику [2, 5]. В останні роки з'явилися молекулярно-цитогенетичні методи, які поширили можливості для пояснення клінічного поліморфізму цього синдрому завдяки генетичним картам статевих хромосом. В літературі є дані щодо локалізації локусів, які детермінують тернерівський фенотип, в ділянці Xcenp11 (критичній по даному синдрому) [4, 6]. Відсутність другої хромосоми при регулярній формі синдрому зумовлює відсутність у таких пацієнток гонадної та гормональної статі. Соматична стать визначається при народженні як жіноча за будовою зовнішніх статевих органів [4, 7, 8].

Мозаїцизм 45,X/46,XY, який зустрічається у 2–5 % від загальної кількості хворих з синдромом Шерешевського–Тернера, характеризується широким діапазоном клінічних ознак (від типового тернерівського фенотипу до нормального чоловічого) в залежності від співвідношення клітинних клонів. Наявність Y-хромосоми в мозаїчному клоні у 25–27 % випадків призводить до пухлинного переродження сполучнотканинних тяжів, які формуються замість яєчників (streak-gonads), що зумовлює обов'язкове оперативне видалення гормонально неактивних рудиментарних гонад у дітей до 12–13 років [8, 9].

Маса тіла при народженні зазвичай нижче норми і становить у середньому 2600 г. У новонароджених спостерігаються крилоподібні складки шкіри на шиї, лімфатичний набряк стоп, гомілок, кистей (синдром Бонневі–Ульріха). При огляді привертає на себе увагу

загальна диспластичність хворих: коротка шия, бочкоподібна грудна клітка з сосками, які широко поставлені (гіпертелоризм сосків), — щитоподібна грудна клітка, черепно-лицьові дизморфії. Часто відмічаються вади розвитку внутрішніх органів: коарктація аорти, відкритий аортальний проток, стеноз аорти, легеневої артерії, декстрокардія, підковоподібна нирка, подвійні лоханки і сечоводи, ротація, гіпоплазія нирок [1, 2, 10].

Клінічно синдром Шерешевського–Тернера виявляється гіпогонадізмом, первинною аменореєю, недорозвинутістю статевих органів та вторинних статевих ознак, низьким зростом, порушеннями з боку ендокринної системи (недостатність естрогенів, підвищений рівень гіпофізарних гонадотропінів, дисфункція щитоподібної залози, цукровий діабет) [2, 3, 7, 10, 11]. Відсутність естрогенів при дисгенезії гонад у пубертатний період призводить до порушень формування нормального жіночого фенотипу зі специфічним розподілом жирової тканини, розвитком молочних залоз, а також до відсутності менструацій, зниження когнітивних функцій, метаболічних порушень (зміни в ліпідному обміні, системі згорання крові, ферментних системах, обміні вітамінів, мікроелементів, метаболізмі судинної стінки, розвиток атеросклерозу) [8, 10].

Нормальне скелетне дозрівання відбувається на тлі достатнього функціонування ендокринної системи, тому будь-які гормональні дисфункції призводять до порушення накопичення пікової маси кістки, а іноді до аномалій скелета [7, 8, 11–13]. Особлива увага приділяється статевим гормонам, а саме естрогенам, за наявності яких рівень мінеральної щільності кісткової тканини на 17 % вищий, ніж при їх відсутності [14–16]. Естрогени, рівень яких при синдромі Шерешевського–Тернера значно знижений, справляють найактивніший антирезорбтивний вплив на процеси кісткового метаболізму. Згідно з сучасними уявленнями як остеобласти, так і остеокласти містять високоспецифічні естрогенні рецептори і є клітинами-мішенями для естрогенів [14, 17]. Останні діють на остеокласти як безпосередньо, знижуючи їхню активність, зокрема зменшуючи виділення ними лізосомальних ферментів, так і опосередковано, пригнічуючи секреції остеобластами остеокластстимулюючих факторів — інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11), факторів некрозу пухлин (ФНП- α і ФНП- β), макрофагонійстимулюючого фактора, гранулоцит-макрофагонійстимулюючого фактора, стромально-клітинного фактора, аннексину II та простагландинів і збільшуючи виділення ними остеокластпригнічуючих факторів — інтерферону, трансформованого фактора рос-

ту- β , ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, опсоніну M [14, 17]. Раніше було показано, що рівень вільного інсуліноподібного ростового фактора-1 (ІРФ-1) при синдромі Шерешевського–Тернера знижений при нормальному рівні загального ІРФ-1 [7, 18]. Потім було встановлено, що рівень загального ІРФ-1 знижується разом з рівнем зв'язуючого протеїну-3 (ЗП-3) ІРФ-1, а також знижується відношення ІРФ-1 та ЗП-3 ІРФ-1, тобто недостатність гормону росту та ІРФ-1 при синдромі Шерешевського–Тернера впливає на зменшення площі скелета та мінеральної щільності кісткової тканини [7, 18, 19].

Дефіцитом естрогенів обумовлено зниження піку кісткової маси, порушення кісткового ремоделювання з демінералізацією кісткової тканини у жінок із затримкою статевого дозрівання, первинними та вторинними порушеннями менструальної функції, пролактинсекретуючими пухлинами, синдромом Шерешевського–Тернера [14]. Таким чином, при дисгенезії гонад спостерігається зниження мінеральної щільності кісткової тканини у вигляді остеопенії та остеопорозу [20–22].

Остеопороз — це метаболічне захворювання кісткової системи, що супроводжується низькою щільністю кістки та погіршенням мікроархітекτονіки кісткової тканини внаслідок недостатнього збільшення в юності (недостатня пікова кісткова маса) або надмірної втрати в зрілі роки (постменопаузальний та віко-індукований остеопороз) [23–26].

Остеопороз є захворюванням з класичним мультифакторним генезом [24, 26, 27]. Існує три основних фактори, що визначають розмір та мінеральну щільність скелета: генетична програма, що реалізується протягом періоду росту; механічні навантаження; гормональний статус та харчування [26, 27]. Сучасні досягнення медицини ще не дозволяють впливати на генетичні програми, але змінні фактори дають можливість контролювати рівень та якість харчування, гормональний статус та дозування фізичного навантаження [28–30].

Багато дослідників вказують на різноманітні порушення сполучної тканини, особливо кісткової системи, при хромосомних захворюваннях, в тому числі й при синдромі Шерешевського–Тернера [7, 10]. Остеопороз при низці захворювань є наслідком первинної мутації генів, які відповідають за формування сполучної тканини та остеогенез. В теперішній час клоновано та секвеновано ген G2046T α_2 -ланцюгів (COL 1A1), мутація в якому призводить до різноманітних порушень сполучної тканини, таких як недосконалий остеогенез (тип 1, 2, 3), ідіопатичний остеопороз, синдром Елерса–Данлоса (тип VIIa), синдром Марфана. Вивчено різні алейні варіанти гена рецепторів вітаміну D. Колагенові протеї-

ни закодовані 17 генами, що дозволяє говорити про полігенну етіологію остеопорозу та захворювань сполучної тканини [29].

Відкрито ряд генів, які зараховують до кандидатів розвитку остеопорозу. Ці гени поділяють на 5 груп:

- гени, що контролюють гомеостаз кальцію;
- гени, що контролюють гормональний гомеостаз протягом онтогенезу;
- гени, які відповідають за розвиток і регуляцію метаболічної активності остеобластів і остеокластів;
- гени, які кодують компоненти позаклітинного матриксу, і гени, які приймають участь у процесінгу їх білків (в тому числі й низькомолекулярних протеогліканів матриксу сполучної тканини);
- гени метаболізму ліпопротеїнів [17, 31].

Встановлено, що друга X-хромосома несе у собі не тільки детермінанти формування яєчників, а також і детермінанти росту тіла у довжину [4, 8].

У 1997 році був відкритий ген-SHOX (shot stature homeobox), локалізований на короткому плечі псевдоаутосомної зони Y- та X-хромосом, який відповідає за розвиток низькорослості при синдромі Шерешевського-Тернера [6, 7, 31, 32]. Передбачають, що ген-SHOX пригнічує злиття ростової пластинки і дозрівання скелета дистальної частини кінцівок, в той час як при гаплідній недостатності гена злиття ростової пластинки прискорюється, що може пояснити кісткові диспропорції при синдромі Шерешевського-Тернера [7, 32].

При синдромі Шерешевського-Тернера мають місце виражені зміни кісткової системи: затримка росту (в тому числі й за рахунок затримки росту довгих трубчастих кісток), порушення дозрівання і диференціювання скелета (відставання кісткового віку від хронологічного на 2–4 роки в пубертаті), аномалії розвитку кісток (вкорочення IV–V п'ясних кісток, деформація променезап'ясткового суглоба за типом Маделунга, екзостози, остеохондрози, патологічне синостозування, вальгусна девіація локтєвих та колінних суглобів) [1, 7, 10, 11, 33]. Крім того, показано, що естрогени стимулюють дозрівання дистальних частин скелета, в яких при дисгенезії гонад відбувається прискорене злиття ростової пластинки, тому до настання пубертатного періоду скелетні деформації у частини хворих можуть не проявлятися [6, 7].

В поодиноких дослідженнях описані зміни кісткової тканини у хворих з синдромом Шерешевського-Тернера при рентгенографії: гіпертрофічний остеопороз з дефектом кісткової речовини у вигляді кіст з чіткими межами, зміни форми тіл хребців. Остеопороз виявляється в губчатих кістках таза, хребетного стовбу-

ра, склепінні, в епіфізах та метафізах довгих трубчастих кісток [10], але в [34] вказується на те, що стан хребців залишався незмінним.

Питання зв'язку антропометричних показників і стану кісткової системи при дисгенезії гонад у літературі освітлено недостатньо. Відомо, що антропометричні показники відіграють важливе значення при визначенні біологічного віку опорно-рухового апарату та прогнозуванні розвитку остеопорозу [23, 24, 27]. Низький зріст, невелика маса тіла, тонкі кістки є факторами ризику розвитку остеопорозу [24]. Дослідженням В.В. Поворознюка показано, що при синдромі Шерешевського-Тернера структурно-функціональний стан кісткової системи залежить від маси тіла, зросту, індексу маси тіла, віку на початку прийому замісної гормонотерапії, тривалості гормонотерапії та не залежить від віку [35]. Порушення процесів дозрівання кісткової системи при синдромі Шерешевського-Тернера виявляється відставанням кісткового віку від календарного приблизно на 4–6 років майже у 90 % дівчат 12–14 років, на 18 років і більше — у 50 % хворих. Відповідність кісткового і календарного віку спостерігається лише у кожної десятої пацієнтки з синдромом Шерешевського-Тернера [8]. Такі дані свідчать про те, що без замісного гормонального лікування кістковий вік істотно відстає від календарного. Це необхідно враховувати при розробці програми реабілітації цих хворих.

Зріст хворих з синдромом Шерешевського-Тернера рідко досягає 150 см (у середньому 114–145 см) [4]. У більшості хворих з синдромом Шерешевського-Тернера вже з першого року життя має місце відставання у рості від ровесників [10]. Пубертатний скачок росту у таких хворих не перевищує 3 см і відбувається у 15–16 років [35]. Досягнення піку кісткової маси (максимальної кісткової маси, яка досягається в період формування скелета, зазвичай, у віці 23–24 років) у цих жінок не відбувається, що можна пояснити впливом генетичних, гормональних факторів, неадекватною замісною гормональною терапією [7, 35]. У цих пацієнтів прискорена втрата кісткової тканини і мінеральна щільність кісткової тканини, зазвичай, більше ніж на 2 стандартних відхилення нижче її середніх показників у здорових індивідуумів, рівні маркерів кісткового метаболізму відповідають таким у постменопаузі [26]. У дівчат з синдромом Шерешевського-Тернера, у яких спостерігався спонтанний пубертат, на тлі низькорослості зниження мінеральної щільності кісткової тканини не було [7].

Важливим фактором, що обумовлює розвиток остеопорозу при дисгенезії гонад, є порушення процесів ремоделювання кісток [36].

Ремоделювання вважають єдиним важливим механізмом утворення нормальної кісткової тканини у дорослих людей. Причини та механізми активації ремоделювання у певній ділянці не з'ясовані. Множинні одиниці ремоделювання активуються в різних ділянках скелета у випадковій послідовності. Можливими причинами активації деяких локусів вважають вивільнення місцевих факторів зі старої кістки або сигнали із системи остеоцитів та покривних клітин. Повний цикл ремоделювання відбувається протягом кількох місяців і призводить до утворення нових структурних одиниць у губчатій та кортикальній кістковій тканинах [15, 25–27, 37]. В нормі протягом періоду росту формування кістки превалює над резорбцією, в 30–50 років ці процеси відбуваються приблизно з однаковою інтенсивністю, потім прискорюються процеси резорбції [29, 38].

Порушення ремоделювання на будь-якому етапі призводить до зменшення маси кісткової тканини [15, 26]. При синдромі Шерешевського–Тернера на тлі дефіциту естрогенів втрата кістки відбувається в першу чергу в трабекулярній кістковій тканині, яка подана в тілах хребців хребетного стовбура, п'яткових кістках і метафізах довгих трубчастих кісток [7, 35, 36].

При дослідженні біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини при синдромі Шерешевського–Тернера виявлено прискорений кістковий обмін за допомогою показників кісткового ремоделювання: знижений рівень лужної кісткової фосфатази, яка відображає формування матриксу кісток, в той час як рівні загального остеокальцину в плазмі крові як свідчення мінералізації кісткової тканини, N-термінального пропептиду проколагену III, що характеризує позакісткове утворення колагену, N-термінального пропептиду проколагену I, який характеризує ранні стадії остеогенезу, були нормальними. Такі маркери кісткової резорбції, як рівні C-термінального телопептиду колагену I типу у крові та N-термінального телопептиду колагену I типу — в сечі по відношенню до рівнів креатиніну були підвищеними [7, 26, 30, 39]. При синдромі Шерешевського–Тернера також виявлено порушення обміну вітаміну D: значне зниження рівня 1,25-дигідроксिवітаміну D₃ і зниження рівня кальцію, в той час як обмін кальціоніну не порушувався [7, 40, 41]. В одному дослідженні виявлена пряма кореляція між рівнем паратиреоїдного гормону і загального остеокальцину в крові та N-термінального телопептиду колагену I типу в сечі, що підтверджує катаболічний (остеолітичний) ефект підвищеного рівня паратиреоїдного гормону і супроводжується мобілізацією кальцію, а при його нор-

мальному рівні спостерігається анаболічний (остеопластичний) ефект з посиленням новоутворенням та мінералізацією кістки. Зниження вмісту іонізованого кальцію в крові стимулює секрецію паратиреоїдного гормону за механізмом зворотного зв'язку [7].

Дефіцит ендогенних естрогенів при синдромі Шерешевського–Тернера обумовлює необхідність призначення замісної гормональної терапії, за допомогою якої не тільки добуваються пропорційного соматичного розвитку, але і покращують якість життя пацієнтів, відновлюють нервово-психічний статус з формуванням найбільш повноцінного сприйняття себе у соціумі [5, 8, 11, 36].

При лікуванні хворих з дисгенезією гонад довгий час використовували препарати, до складу яких входять синтетичні естрогени (етинілестрадіол — мікрофолін або комбіновані пероральні контрацептиви), але така терапія має свої недоліки і недостатню ефективність: ризик гіперплазії залозистого компонента грудної залози, недостатній утеротропний ефект, ризик раннього закриття зон росту [8, 11, 16]. Тому найбільшого розповсюдження одержала замісна терапія «натуральними» естрогенами — препаратами, що містять естрадіолу валеріат, або 17-β-естрадіол, препаратами з кон'югованими естрогенами (еквілін-сульфат натрію, естрон-сульфат натрію), які подані у формах для перорального та трансдермального прийому [8, 11, 16].

Сьогодні дискутується питання щодо початку гормонотерапії. Доказано, що раннє призначення гормонотерапії може призвести до передчасного закриття зон росту довгих трубчастих кісток і зменшення можливого максимуму довжини тіла, а пізніше — до метаболічних порушень, підвищення ризику розвитку остеопорозу [8, 16]. Дані, отримані в дослідженні О.В. Уварової, свідчать про те, що при типовій формі дисгенезії гонад доцільно починати замісну гормональну терапію в 11–13 років з призначення натуральних естрогенів в постійному режимі в половинній дозі до появи першої менструальноподібної реакції з подальшим переходом на секвенціальний прийом стандартних доз препаратів, що містять «натуральні естрогени» [16]. У дослідженні Л.І. Бондаренко говориться про те, що головним орієнтиром початку гормонотерапії є зниження темпів росту і поява сесамоподібних кісточок на рентгенограмах кистей рук, що відповідає календарному віку 14–16 років при синдромі Шерешевського–Тернера. Тому перші 2,0–2,5 року призначають «чисті» естрогени у супернизьких дозах, які не перекривають зони росту, а навіть стимулюють рост довгих трубчастих кісток. На циклічну гормонотерапію переходять тоді, коли збільшення росту на тлі прийому «чис-

тих» естрогенів зменшується до 1 см на рік [8]. На тлі такого лікування відбувається фемінізація фенотипу з розвитком молочних залоз і статевого оволосіння, з'являються менструальноподібні маткові кровотечі, попереджується розвиток остеопорозу, забезпечується статеві і соціальна адаптація. У хворих з відставанням кісткового віку від календарного на 2 роки і більше і з низьким зростом показано комбіноване застосування препаратів з натуральними естрогенами, тироксину і полівітамінів [8, 14, 16, 40]. Не рекомендують починати замісну гормональну терапію комбінованими, особливо трьохфазними, оральними контрацептивами, тому що достатнього збільшення рівня естрадіолу в плазмі крові не відбувалось, що зумовило слабке збільшення

органів-мішеней і відсутність вираженого зниження гонадотропної активності гіпофіза навіть при довготривалому прийомі препаратів протягом 2–7 років [5].

Залишається нез'ясованим, з якими факторами пов'язано зниження мінеральної щільності кісткової тканини при синдромі Шерешевського–Тернера: даний факт є результатом тільки гіпоестрогенії або зумовлений відсутністю генетичного матеріалу X-хромосоми на тлі гіпоестрогенії [7, 31]. Викликає інтерес вивчення особливостей кісткового метаболізму і структурно-функціонального стану кісткової системи у жінок з різними варіантами аберацій X-хромосоми (при моносомії X, мозаїчних формах синдрому, при структурних аномаліях X-хромосоми).

Список літератури

1. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Медицина, 1987: 251–252.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Гречанина Е.Я. Хромосомные аномалии и синдромы при нервно-психических нарушениях. Харьков, 1998. 63 с.
3. Давиденкова Е.Ф., Верлинская Д.К., Тысячнюк С.Ф. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом. Л., 1973. 176 с.
4. Гарская Л.А., Прытков А.П., Трубников В.И. и др. Клинико-кариотипическая характеристика синдрома Шерешевского–Тернера. Проблемы эндокринологии 1996; 42, 3: 22–24.
5. Кокolina В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М.: Медицина, 1998: 237–242.
6. Дедов И.И., Петеркова В.А. Новые технологии в диагностике и лечении низкорослости у детей. Рос. мед. вести 2004; 3: 70–71.
7. Драгун С.А., Семичева Т.В., Андреева Е.Н. Состояние минеральной плотности костной ткани и костного метаболизма при синдроме Шерешевского–Тернера. Остеопороз и остеопатии 2005; 2: 44–48.
8. Бондаренко Л.И., Иващенко Е.В., Пулипенко В.Н. Эндокринная гинекология: препарат выбора «Дивигель». Репродуктивное здоровье женщины 2005; 1 (21): 51–55.
9. Gravholt C.H., Fedder J., Naeraa R.W., Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y-chromosome material — a population study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 3199–3202.
10. Жуковский М.А. Нарушения полового развития. М.: Медицина, 1989: 148–153.
11. Коледова Е.Б., Семичева Т.В., Тюльпаков А.Н. и др. Синдром Шерешевского–Тернера: спонтанный рост и динамика антропометрических показателей на фоне заместительной терапии эстрогенами. Проблемы эндокринологии 1966; 4: 23–27.
12. Дмитренко О.П. Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини у людей різного віку та статі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2004. 19 с.
13. Некрасова М.Р., Суплотова Л.А., Давыдова Л.И., Пронякова О.В., Платицына Н.Г. Остеопенический синдром при эндокринных заболеваниях в Западной Сибири. Остеопороз и остеопатии 2005; 2: 14–18.
14. Татарчук Т.Ф., Поворознюк В.В. Замісна гормональна терапія у профілактиці та лікуванні постменопаузального остеопорозу. Лікар. засоби 1999–2000; 4–1: 62–66.
15. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз; Пер. с нем. М.: Медицина, 1995. 304 с.
16. Уварова Е.В., Волобуев А.И., Руднева Т.В., Погорелова А.Б. Заместительная гормонотерапия и состояние костной системы у больных с дисгенезией гонад. Орион-фарма 2004: 55–62.
17. Пучкова Л.В., Дорохова И.И. Новые генетические факторы риска при остеопорозе. Остеопороз и остеопатии 2005; 1: 16–19.
18. Hochberg Z., Aviram M., Rubin D., Pollack S. Decreased sensitivity to insulin-like growth factor I in Turner's syndrome: a study of monocytes and T lymphocytes. Eur. J. Clin. Invest. 1997; 27: 543–547.
19. Gravholt C.H., Frystyk J., Flyvbjerg A. et al. Reduced free IGF-I and increased IGFBP-3 proteolysis in Turner syndrome: modulation by female sex steroids. Am. J. Physiol. 2001; 280: E308–E314.
20. Shore R.M., Chesney R.W., Mazess R.B. et al. Skeletal demineralization in Turner's syndrome. Calcif. Tissue Int. 1982; 34: 519–522.
21. Smith M.A., Wilson J., Price W.H. Bone demineralisation in patients with Turner's syndrome. J. Med. Genet. 1982; 19: 100–103.
22. Stepan J.J., Musilova L., Pacovsky V. Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. J. Bone Miner. Res. 1989; 4: 193–198.

23. Поворознюк В.В., Татарчук Т.Ф., Баяндіна О.І. та ін. Моніторинг структурно-функціонального стану кісткової системи у населення України: Метод. рекомендації. К., 1998. 27 с.
24. Поворознюк В.В. Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика і лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 1998. 48 с.
25. Ревелл П.А. Патология кости; Пер. с англ. М.: Медицина, 1993. 368 с.
26. Риггз Л.В., Мелтон Л.Д. III. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М.: БИНОМ–Невский диалект, 2000. 560 с.
27. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М.: Издатель Мокеев, 2000. 195 с.
28. Марова Е.И. Классификация остеопороза. Остеопороз и остеопатии 1998; 1: 8–12.
29. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов: Руководство по остеопорозу; Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003: 10–53.
30. Мкртумян А.М. Особенности минерального обмена и костной системы при некоторых эндокринных заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 43 с.
31. Ellison J.W., Wardak Z., Young M.F. et al. PNOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. Hum. Mol. Genet. 1997; 6: 1341–1347.
32. Clement-Jones M., Schiller S., Rao E. et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. Hum. Mol. Genet. 2000; 9: 695–702.
33. Lubin M.B., Gruber H.E., Rimo D.L., Lachman R.S. Skeletal abnormalities in the Turner syndrome. Turner syndrome; Ed. by R.G. Rosenfeld, M.M. Grumbach. N. Y.: Marcel Dekker, 1990: 281–300.
34. Ross J.L., Long L.M., Feuillan P. et al. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 73: 355–359.
35. Поворознюк В.В., Бондаренко Л.І., Бондаренко О.В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у жінок із синдромом Тернера. Проблеми остеології 2000; 3, 4: 4–8.
36. Bertelloni S., Cinquanta L., Baroncelli G.I. et al. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone. Horm. Res. 2000; 53, 2: 72–76.
37. Загорська І.О. Метод морфометрії у вивченні структурно-функціонального стану кісткової тканини. Вісн. ортопедії, травматології та протезування 2002; 3: 84–86.
38. Лесняк О.М., Лесняк Ю.Ф. Раздельные характеристики кортикальной и трабекулярной костной ткани и геометрические свойства кости при старении и некоторых метаболических заболеваниях (обзор литературы). Остеопороз и остеопатии 2000; 3: 20–24.
39. Bergmann P., Valsamis J., Van Perborgh J. et al. Comparative study of the changes in insulin-like growth factor-1, procollagen-III N-terminal extension peptide, bone gla-protein and bone mineral content in children with Turner syndrome treated with recombinant growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71: 1461–1467.
40. Крыжова Н.С., Рожинская Л.Я., Ермакова И.П., Ильин А.В. и др. Влияние статинов в сравнении с кальцием и витамином D на показатели костного метаболизма и минеральную плотность костной ткани у женщин с остеопенией в менопаузе. Остеопороз и остеопатии 2005; 2: 37–43.
41. Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы (обзор литературы). Остеопороз и остеопатии 1998; 3: 42–47.
42. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена (лекция). Клини. лаб. диагностика 1998; 5: 25–32.

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ, КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.В. Лонич

Приведены данные литературы о состоянии костной системы и костного метаболизма при синдроме Шерешевского–Тернера. У пациенток имеют место выраженные изменения со стороны костной системы (низкий рост, отставание костного возраста от календарного и др.). Показано, что при дисгенезии гонад на фоне гипоестрогемии происходит снижение минеральной плотности костной ткани, повышение уровня маркеров резорбции костной ткани, у большинства больных развивается остеопения и остеопороз. Описаны основные принципы заместительной гормонотерапии при синдроме Шерешевского–Тернера.

Ключевые слова: синдром Шерешевского–Тернера, костная система, метаболизм кости, генетические факторы развития остеопороза, заместительная гормональная терапия.

THE OSSEOUS SYSTEM, BONE METABOLISM STATE AND SUBSTITUTION HORMONOTHERAPY DURING SHERESHEVSKII–TURNER SYNDROME (THE LITERARY SURVEY)

M.V. Lonich

Literary data about state of osseous system and metabolism of bone during Shereshevskii–Turner syndrome have been presented. The expressed changes of osseous system (short height, lagging of bone age from chronologic age et al.) was at the patients. It was showed, that the decrease of bone mineral density, increase of bone resorption markers level are during gonads' dysgenesis and hypoeestrogenemia, osteopenia and osteoporosis develop in most patients. The basic principles of substitution hormonotherapy during Shereshevskii–Turner syndrome have been described.

Key words: Shereshevskii–Turner syndrome, osseous system, metabolism of bone, genetic factors of osteoporosis development, substitution hormonotherapy.

Поступила 02.03.06

ПЕДІАТРІЯ

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ИЛ-1 β , ФНО- α И ИЛ-4
В ПЛАЗМЕ КРОВИ ДЕТЕЙ
С РАЗЛИЧНЫМИ СИНДРОМАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА*Ю.В. Одинец, Л.Е. Латышев**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены результаты исследования уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в плазме крови у детей с различными вариантами гломерулонефрита. Выявлено, что у всех детей с гломерулонефритами наблюдается увеличение уровней провоспалительных ИЛ-1 β и ФНО- α в дебюте острого и обострении хронического гломерулонефритов, уровни которых тем больше, чем более выражены процессы воспаления. При этом низкие уровни ИЛ-4 у детей с острым гломерулонефритом в начале заболевания приводят к более тяжелому течению заболевания.

Ключевые слова: гломерулонефрит, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α .

В последние годы происходит переоценка ведущей роли циркулирующих иммунных комплексов в развитии повреждения почек при гломерулонефрите [1–3]. Все больше экспериментальных данных говорит в пользу ведущей роли цитокинов в развитии иммунного воспаления в почках. Исследованиями показано, что циркулирующие иммунные комплексы и компоненты комплемента, которым раньше отводилась ведущая роль в патогенезе гломерулонефритов, выступают только в качестве индукторов, а в дальнейшем иммунновоспалительный процесс идет без их непосредственного участия [4]. По способности влиять на воспаление можно выделить группы провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО- α и др.) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12 и др.) [5]. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ФНО- α получили название «классические провоспалительные», или так называемые «цитокины первой волны», за то, что уровни именно этих цитокинов первыми повышаются при повреждении тканей и запускают сложный каскад воспалительных реакций, стимулируя выброс других провоспалительных медиаторов [5]. При благоприятном течении воспалительного процесса синтез противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4, обеспечивает прерывание «порочного круга» синтеза провоспалительных медиаторов, тем самым способствуя выздоровлению [6]. Роль цитокинов в развитии поражения почек доказана на многочисленных экспериментальных моделях ГН [7]. Вместе с тем исследования роли ИЛ-1 β ,

ФНО- α и ИЛ-4 в развитии и течении гломерулонефрита у детей немногочисленные, а их результаты противоречивые.

Целью нашего исследования явилось изучение изменений уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в плазме венозной крови у детей, больных гломерулонефритом, в зависимости от формы и тяжести заболевания.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 86 детей, больных гломерулонефритом. Из них 72 ребенка наблюдались по поводу острого гломерулонефрита и 14 детей — по поводу гематурической формы (ГФ) хронического гломерулонефрита. У 8 детей с острым гломерулонефритом диагностирован нефротический синдром с гематурией и артериальной гипертензией (НГГ), у 10 — нефротический синдром (НС), у 28 — нефритический синдром (Нис) и у 26 — изолированный мочевого синдром (ИМС).

Группу контроля составили 10 здоровых детей в возрасте от 6 до 15 лет.

Диагноз заболевания формулировали в соответствии с клинической классификацией гломерулонефритов, принятой на Всесоюзном симпозиуме в г. Виннице [8].

Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотке венозной крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов для твердофазного иммуноферментного исследования фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

Исследования проведены в период начальных проявлений острого гломерулонефрита и в динамике заболевания, в периоде обратного

развития при нормализации клинико-лабораторных показателей. Детей с ГФ хронического гломерулонефрита обследовали при обострении заболевания и в периоде ремиссии.

Достоверность различий между независимыми выборками определяли с использованием непараметрического метода Манна–Уитни. Сравнение показателей зависимых групп (периодов заболевания) проводили с применением непараметрического критерия Вилкоксона. Силу взаимосвязи между параметрами определяли с помощью корреляционного анализа с вычислением значения коэффициента корреляции r , его знака и критерия достоверности p . Данные представлены в виде ($M \pm SD$), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Результаты. Выявлено повышение уровней ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме крови у всех детей с острым гломерулонефритом в периоде начальных проявлений и у детей с ГФ хронического гломерулонефрита в периоде обострения (таблица). Наиболее значимое и достоверное повышение уровней ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме крови наблюдалось у больных острым гломерулонефритом с НГГ и НС. При этом у детей с данными синдромами повышенные по сравнению с нормативными значениями уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме венозной крови сохранялись и в периоде обратного развития, и в динамике несмотря на нормализацию клинико-лабораторных показателей. У больных острым гломерулонефритом детей с НиС и ИМС в динамике заболевания наблюдалось бо-

лее значимое по сравнению с больными с НГГ и НС снижение концентраций ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме крови в периоде обратного развития заболевания, которые достигали нормальных значений при контрольном обследовании через 6 мес. У детей с ГФ хронического гломерулонефрита в периоде ремиссии концентрация ИЛ-1 β в плазме крови была сопоставима с показателями здоровых детей, а уровень ФНО- α — был несколько повышенным по сравнению с нормативными показателями, но недостоверно.

У больных острым гломерулонефритом детей с НГГ и НС в дебюте заболевания регистрировались достоверно более низкие значения уровня ИЛ-4, чем у детей группы контроля. У детей с НиС и ИМС данный показатель в периоде начальных проявлений был относительно высоким, оставаясь таким и в периоде обратного развития, но существенно и достоверно снижаясь при стойкой нормализации клинико-лабораторных показателей. В отличие от детей с НиС и ИМС у больных с НГГ и НС в периоде обратного развития острого гломерулонефрита концентрации ИЛ-4 в плазме крови были ниже нормальных значений, в то время как при контрольном обследовании через 6 мес у детей с НГГ и НС его концентрация достоверно повышалась по сравнению с таковой в периоде начальных проявлений.

У детей с ГФ хронического гломерулонефрита уровень ИЛ-4 в периоде обострения превышал показатели группы контроля, в периоде ремиссии повышенный уровень ИЛ-4 со-

Изменения концентраций ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 в плазме венозной крови у детей с различными синдромами острого гломерулонефрита в динамике заболевания, ($M \pm SD$) нг/л

Гломерулонефрит		ИЛ-1 β	ФНО- α	ИЛ-4
Контроль (n=10)		71,1 \pm 18,5	31,9 \pm 22,2	86,0 \pm 42,9
Острый с НГГ	I (n=8)	115,3 \pm 29,9 [#]	56,8 \pm 13,1*	46,0 \pm 22,4*
	II (n=8)	106,4 \pm 37,7*	51,7 \pm 17,9*	56,4 \pm 26,6
с НС	I (n=10)	110,4 \pm 42,9*	48,8 \pm 15,1*	41,7 \pm 11,0 [@]
	II (n=10)	102,7 \pm 40,2*	44,7 \pm 11,0	43,2 \pm 11,1*
с НиС	I (n=28)	108,9 \pm 41,4 [#]	47,5 \pm 13,7*	81,0 \pm 18,6
	II (n=26)	82,0 \pm 24,5**	39,2 \pm 14,4	89,9 \pm 21,6
с ИМС	I (n=26)	98,5 \pm 23,9 [@]	46,4 \pm 11,6	90,9 \pm 19,6
	II (n=24)	66,4 \pm 19,5 ^{##}	48,7 \pm 14,6	80,0 \pm 15,4
Хронический, ГФ	I (n=14)	88,3 \pm 21,8	46,4 \pm 14,2	90,2 \pm 28,9
	II (n=14)	70,3 \pm 23,4	44,6 \pm 16,8	91,8 \pm 26,7

Примечания: 1. I — период начальных клинических проявлений (у детей с ГФ хронического гломерулонефрита — период обострения); II — период обратного развития (у детей с ГФ хронического гломерулонефрита — период ремиссии).

2. Достоверность различий в сравнении с показателем контрольной группы: * $p < 0,05$; # $p < 0,01$; @ $p < 0,001$ — и показателем в периоде начальных проявлений: ** $p < 0,05$; ## $p < 0,01$.

хранялся. Достоверных различий между уровнями ИЛ-4 в периодах обострения и ремиссии не наблюдалось.

С практической точки зрения представляет интерес вопрос, являются ли исследуемые цитокины всего лишь маркерами выраженности воспалительного процесса или еще и активными участниками поражения почек при гломерулонефритах.

Подтверждением связи между выраженностью воспалительного процесса и уровнями ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме крови являются прямые корреляционные зависимости между содержанием ИЛ-1 β в плазме и концентрацией белков острой фазы воспаления: гликопротеидов — у детей с НГГ ($r=+0,79$; $p<0,05$), НС ($r=+0,79$; $p<0,05$), НиС ($r=+0,79$; $p<0,05$) и ИМС ($r=+0,79$; $p<0,05$), серомукоидов у детей с НГГ ($r=+0,79$; $p<0,05$) и ИМС ($r=+0,79$; $p<0,05$), а также ФНО- α и гликопротеидами у детей с НГГ ($r=+0,79$; $p<0,05$) и НиС ($r=+0,79$; $p<0,05$) и ФНО- α и содержанием серомукоидов у детей с НГГ ($r=+0,79$; $p<0,05$), НиС ($r=+0,79$; $p<0,05$) и ИМС ($r=+0,79$; $p<0,05$).

В то же время обнаружены корреляционные зависимости между концентрациями исследуемых цитокинов и основными показателями белкового, липидного обменов, а также иммунограммы и системы гемостаза. Так, прямая зависимость между концентрацией ИЛ-1 β и уровнем протеинурии обнаружена у больных гломерулонефритом детей с НГГ ($r=+0,79$; $p<0,05$), НС ($r=+0,79$; $p<0,05$) и НиС ($r=+0,79$; $p<0,05$). У детей с НС наблюдалась обратная зависимость между уровнем ФНО- α и содержанием альбуминов в крови ($r=-0,79$; $p<0,05$) и между уровнем ИЛ-4 и протеинурией ($r=-0,79$; $p<0,05$).

На наш взгляд, подобные взаимосвязи могут отражать непосредственное влияние ИЛ-1 β и ФНО- α на повышение проницаемости базальной мембраны подоцитов и, как следствие, повышение потери белка с мочой и одновременное снижение содержания общего белка и альбуминов в крови. В то же время обратную зависимость между протеинурией и уровнем ИЛ-4 у детей с НС можно объяснить нефропротекторным действием данного цитокина, оказывающего ингибирующее влияние на провоспалительные цитокины.

В периоде начальных проявлений выявлена прямая зависимость между содержанием α_1 -глобулинов сыворотки крови и уровнем ИЛ-1 β у больных острым гломерулонефритом детей с НиС ($r=+0,79$; $p<0,05$), значениями ФНО- α и α_2 -глобулинов крови у детей с НГГ ($r=+0,79$; $p<0,05$); а также обратная связь между концентрацией ИЛ-4 и содержанием α_2 -глобулинов у детей с НС ($r=-0,79$; $p<0,05$). Подобные взаимосвязи демонстрируют, что и

α -глобулины, и ИЛ-1 β , и ФНО- α являются маркерами выраженности воспалительного процесса. В то же время обратная зависимость уровней α -глобулинов и ИЛ-4, вероятно, является следствием противовоспалительного действия последнего.

Кроме того, выявлены прямые корреляционные связи между уровнями ИЛ-1 и мочевиной у детей с НГГ ($r=+0,78$; $p<0,01$) и НиС ($r=+0,64$; $p<0,05$), концентрациями ФНО- α и мочевины крови у детей с НС ($r=+0,86$; $p<0,05$). С одной стороны, данные взаимодействия можно рассматривать как проявление выраженности воспаления, в результате которого происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов и гиперкатаболизм, показателем чего служит повышение уровня мочевины крови, с другой — ИЛ-1 β и ФНО- α , непосредственно иницируя повреждение почек, могут приводить к нарушению их азотовыделительной функции, подтверждением чего являются прямые корреляции между показателями креатинина и ФНО- α у детей с НС ($r=+0,62$; $p<0,05$) и НГГ ($r=+0,72$; $p<0,05$).

Обсуждение результатов. Таким образом, у всех детей с острым гломерулонефритом в периоде начальных проявлений и у больных ГФ хронического гломерулонефрита в периоде обострения наблюдается повышение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α по сравнению с нормой. При этом у детей с НГГ и НС в отличие от больных с НиС и ИМС уровень ИЛ-1 β и ФНО- α остается повышенным и в динамике, что свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе несмотря на улучшение или нормализацию клинико-лабораторных показателей. Повышенный уровень ФНО- α в крови у детей с ГФ хронического гломерулонефрита как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии может являться свидетельством роли данного цитокина в обострении хронического воспалительного процесса в почках. Для детей, больных острым гломерулонефритом с НГГ и НС, характерными являются низкие уровни ИЛ-4 в периоде начальных проявлений. Учитывая тяжелое течение заболевания у детей, больных острым гломерулонефритом с НГГ и НС, с частым формированием хронического гломерулонефрита, можно предполагать, что именно недостаток ИЛ-4 в дебюте заболевания не обеспечивает адекватного прерывания воспалительного процесса, способствуя его генерализации и более тяжелому течению.

Выводы

У детей с гломерулонефритами ИЛ-1 β и ФНО- α , с одной стороны, являются активными участниками воспаления в почках, с другой — отражают выраженность воспалительного процесса. Учитывая сохраняющиеся повышенные уровни ИЛ-1 β у детей, больных ост-

рым гломерулонефритом с НГГ и НС, даже при нормализации клинико-лабораторных данных и высокий риск формирования хронического гломерулонефрита при данных вариантах заболевания, определение уровня ИЛ-1 β можно использовать для оценки степени риска хро-

низации острого гломерулонефрита. Низкие уровни ИЛ-4 в плазме крови у детей с гломерулонефритами в дебюте заболевания не обеспечивают адекватного прерывания воспалительного процесса, способствуя более тяжелому течению заболевания.

Список литературы

1. *Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В.* Основы нефрологии детского возраста. К.: Книга плюс, 2002. 348 с.
2. *Майданник В.Г.* Гломерулярные болезни почек у детей. К.: Знання України, 2002. 228 с.
3. *Серов В.В.* Эволюция понятия «гломерулонефрит». *Клин. медицина* 2000; 9: 5–7.
4. *Oda T., Kimura M., Hishida A., Yamashita A., Suzuki Y.* Cell-to-cell interaction is required to induce proteinuria in situ in immune complex glomerulonephritis. *J. Lab. Clin. Med.* 1998; 132, 2: 112–123.
5. *Thomson A.M., Vilcek J., Le J., Levy A.M., Vaiman R. et al.* Cytokines handbook; Ed. by A.M. Thomson. London: Acad. Press., 1992. 425 p.
6. *Tipping P.G., Kitching A.R., Huang X.R., Mutch D.A., Holdsworth S.R.* Immune modulation with interleukin-4 and interleukin-10 prevent crescent formation and glomerular injury in experimental glomerulonephritis. *Eur. J. Immunol.* 1997; 27, 2: 530–537.
7. *Noronha I.L., Niemir Z., Stein H., Waldherr R.* Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10, 6: 775–786.
8. *Студеникин М.Я., Наумова В.И., Гнатюк А.И.* Классификация гломерулонефрита у детей. *Педиатрия* 1977; 2: 3–8.

ЗМІНИ РІВНІВ ІЛ-1 β , ФНП- α І ІЛ-4 В ПЛАЗМІ КРОВІ ДІТЕЙ З РІЗНИМИ СИНДРОМАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ

Ю.В. Одинець, Л.Є. Латишев

Показано результати дослідження змін рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α в плазмі крові у дітей з різними варіантами гломерулонефриту. Виявлено, що у всіх дітей з гломерулонефритами спостерігається збільшення рівнів прозапальних ІЛ-1 β та ФНП- α в дебюті гострого та загостренні хронічного гломерулонефритів, рівні яких тим більші, чим більш виражені процеси запалення. До цього низькі рівні ІЛ-4 у дітей з гострим гломерулонефритом на початку захворювання призводять до більш тяжкого перебігу захворювання.

Ключові слова: гломерулонефрит, ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α .

CHANGES OF IL-1 β , TNF- α AND IL-4 LEVELS AT BLOOD PLASMA OF CHILDREN WITH DIFFERENT SYNDROMES OF GLOMERULONEPHRITIS

Yu.V. Odinetz, L.Ye. Latyshev

The results of investigate of levels of IL-1 β , IL-4 and TNF- α in the blood plasma in children with glomerulonephritis. It was ascertained that levels of proinflammations cytokines IL-1 β and TNF- α was increased in acute period of disease and reflects the degree of activity of pathological process. The low levels of IL-4 in the beginning of acute glomerulonephritis results of more severe variant of disease.

Key words: glomerulonephritis, IL-1 β , IL-4, TNF- α .

Поступила 12.09.06

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ РОТАВИРУСНОЙ МОНО- И МИКСТИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Т.А. Кирсанова

Харьковский государственный медицинский университет

Рассмотрены основные дифференциально-диагностические критерии ротавирусной моно- и микстинфекции у детей. Ротавирусная инфекция чаще всего встречается как микстинфекция, обусловленная сочетанием ротавирусов и условно-патогенной флоры. Характерными чертами ротавирусной инфекции являются лихорадка до 38,0 °С, явления «секреторной» диареи, эксикоз, лимфоцитоз на фоне физиологического уровня лейкоцитов и СОЭ, нарушение функции пищеварения в тонком кишечнике. Для ротавирусной микстинфекции характерны лихорадка до 38,5–39,5 °С, многократная рвота, учащение стула до 5–8 раз, зеленоватый оттенок испражнений с примесью слизи в стуле, боли в животе, наличие катарального синдрома, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз и ускоренная СОЭ, нарушение функции пищеварения в тонком кишечнике и воспалительные явления — в толстом.

Ключевые слова: ротавирусная моно- и микстинфекция, диагностика, дети.

Широкая распространенность кишечных инфекций (КИ), наносимый ими огромный экономический ущерб обществу в результате высокой заболеваемости населения и формирования в ряде случаев неблагоприятных вариантов течения обуславливают медицинскую и социальную значимость данной патологии и выделяют проблему борьбы с нею в разряд наиболее важных и первоочередных [1–3].

В последние два десятилетия все большее внимание ученых привлекает ротавирусная инфекция, доля которой в общей структуре заболеваемости КИ в различных странах мира, по данным разных авторов, составляет 35–75 % и имеет постоянную тенденцию к росту [3–5]. Благодаря фундаментальным исследованиям изучена клиническая картина КИ, уточнены отдельные звенья патогенеза, терапии и профилактики [6, 7]. В то же время практически не затрагивались проблемы кишечной ротавирусной микстинфекции. А между тем авторы [8, 9] указывают на то, что в 60–70 % случаев ротавирусная инфекция встречается не как моно-, а как инфекционная микстпатология желудочно-кишечного тракта, чаще всего обусловленная сочетанием ротавирусов с условно-патогенными бактериями.

Известно, что повышение эффективности лечебных мероприятий при любом заболевании возможно лишь при условии правильной постановки диагноза на ранних этапах манифестации патологического процесса [4, 10, 11]. Изучение клинической картины ротавирусной моно- и микстинфекции даст возможность выявить их основные клинико-лабораторные критерии диагностики, что позволит

правильно и своевременно определить объем фармакологического вмешательства (в частности решить вопрос о целесообразности использования антибактериальных средств). Все изложенное стало предпосылкой проведения исследований по выявлению клинико-параклинических критериев диагностики ротавирусной моно- и микстинфекции у детей.

Материал и методы. Проанализированы случаи ротавирусной инфекции у детей, госпитализированных в Областную детскую инфекционную клиническую больницу г. Харькова. Под наблюдением находились 39 детей в возрасте 1 мес — 3 лет; из них 22 (56,4 %) — первого года жизни, 8 (20,5 %) — в возрасте 1–2 лет и 9 (23,1 %) — 2–3 лет.

Все дети подвергались тщательному клиническому и общепринятому лабораторному обследованию. Верификацию диагноза ротавирусной инфекции осуществляли путем выявления ротавирусного антигена в каловых массах больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) и определения титра антител к нему в крови детей в динамике заболевания, верификацию ротавирусной микстинфекции — путем дополнительного бактериологического исследования испражнений (выделение патогенной — сальмонеллы, шигеллы, эшерихий — и условно-патогенной флоры — протей, клебсиеллы), а также путем выявления динамики титра антител к выделенным бактериям с помощью реакции агглютинации.

Результаты и их обсуждение. У 7 детей диагностирована ротавирусная моноинфекция (РВИ), у 32 (82,1 %) — ротавирусная микстинфекция (РВМИ), при этом у 24 детей (75,0 %)

она была обусловлена сочетанием ротавирусов и условно-патогенных бактерий (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *P. vulguris*), а у 8 (25,0 %) — сочетанием ротавирусов и патогенных бактерий (патогенные штаммы *E. coli*, шигелл и сальмонелл).

Была отмечена сезонность заболеваемости. Учащение случаев РВИ и РВМИ наблюдалось в осенне-зимний период (22 заболевших; 71,8 %). Изучив эпидемиологический анамнез, мы установили, что в 11 (28,2 %) случаев имелось указание на употребление некипяченой воды, в 15 (38,5 %) — термически необработанных молока и молочных продуктов, в 5 (12,8 %) — невымытых фруктов и овощей.

В ходе анализа анамнеза жизни установлено, что 14 (35,9 %) детей были рождены от беременности, протекавшей на фоне гестозов I и/или II половины. У 17 (43,6 %) детей отмечено наличие неблагоприятного преморбидного фона в виде анемии, у 9 (23,1 %) — в виде гипотрофии. Кроме того, 27 (69,2 %) заболевших детей в раннем возрасте были переведены на искусственное вскармливание.

Дети поступали в стационар на 2–3-й день от начала заболевания, при поступлении общее состояние 2 (5,1 %) больных было удовлетворительным, состояние 27 (69,2 %) — средней тяжести и 10 (25,6 %) — тяжелым.

Клиническая картина РВИ и РВМИ характеризовалась симптомами интоксикации, катаральным и диарейным синдромами, эксикозом (таблица).

Повышение температуры тела в течение первых двух–четырех суток заболевания было зарегистрировано у 31 (79,4 %) больных, причем при РВИ — до субфебрильных цифр (до 38,0 °C) — у 5 (71,2 %) детей, а при РВМИ — до высоких фебрильных (38,5–39,5 °C) — у 22 (68,8 %).

У 30 (76,9 %) больных в дебюте болезни отмечались изменения со стороны верхних дыхательных путей. Гиперемия слизистой носо- и ротоглотки выявлена у 27 (90,0 %) детей, редкий малопродуктивный кашель — у 20 (66,7 %), жесткое дыхание над поверхностью легких — у 26 (86,7 %). Однако эти изменения при РВИ зарегистрированы у 4 (57,1 %) детей, а при РВМИ — у 27 (84,4 %).

У 23 (59,0 %) детей на протяжении 2–3 дней острого периода отмечалась рвота. При РВИ рвота зарегистрирована лишь у 2 (28,8 %) детей, причем у всех она носила однократный характер, а при РВМИ — у 21 (65,6 %) и у 18 (85,7 %) из них она была многократной.

Дисфункция кишечника при РВИ и РВМИ характеризовалась диареей (у 38 больных; 97,4 %), болями в животе (у 14; 35,9 %) и метеоризмом (у 23; 58,4 %). У 17 (43,6 %) детей частота стула увеличивалась до 5–8 раз в сутки, у 15 (38,5 %) — до 10 раз и у 7 (17,9 %) — до 11 раз и более. Однако увеличение частоты стула до 10 раз и более было более характерно для РВИ (5 детей; 71,2 %), а до 5–8 раз — для РВМИ (25; 78,1 %). У 25 (64,1 %) детей испражнения носили водянистый характер, у 37 (94,9 %) были с примесью слизи, у 5 (12,8 %) — с зеленоватым оттенком. При РВИ стул был водянистым у 5 (71,5 %) больных, с примесью слизи — у 6 (85,7 %). При РВМИ водянистые испражнения отмечались у 20 (62,5 %) детей, с примесью слизи — у 31 (96,9 %), с зеленоватым оттенком — у 5 (15,6 %). Таким образом, для РВИ более характерен водянистый характер испражнений с примесью слизи, а для РВМИ — еще и зеленоватый оттенок стула.

Боли в животе не являлись обязательным синдромом и отмечены только у 14 (35,9 %) больных, в то время как пальпаторная его болезненность (эпигастральная и околопупоч-

Клинико-лабораторные признаки ротавирусной моно- и микстинфекции у детей

Признак	Ротавирусная моноинфекция	Ротавирусная микстинфекция
Температура тела, °C	до 38,0	38,5–39,5
Катаральный синдром	Редко встречается	Часто встречается
Рвота	Однократная	Многократная
Частота стула, раз в сутки	10 и более	5–8
Характер испражнений	Стул водянистый, желтого цвета, с примесью слизи	Стул обводненный, с зеленоватым оттенком, примесью слизи
Боли в животе	Не характерно	Характерно
Вздутие кишечника	Не характерно	Характерно
Степень эксикоза	II–III	I
Изменения в периферической крови	Лимфоцитоз на фоне физиологического уровня лейкоцитов и СОЭ	Анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ
Копрограмма	Нарушение пищеварения в тонком кишечнике	Нарушение пищеварения в тонком кишечнике и воспалительные явления — в толстом

ная области) выявлены практически у всех детей (37; 94,9 %), у 23 (59,0 %) определялось вздутие живота, печень и селезенка не увеличивались. При этом перечисленные симптомы были более характерны для РВМИ (24 ребенка; 75,0 %), чем для РВИ (3; 42,9 %).

Признаки эксикоза были отмечены у 11 (28,2 %) больных, при этом эксикоз I степени — у 6 (54,5 %), II степени — у 4 (36,4 %), III степени — у 2 детей первого года жизни (18,2 %). Эксикоз II и III степени зарегистрирован только при РВИ, а эксикоз I степени — при РВМИ.

При анализе результатов лабораторного обследования больных тоже отмечены некоторые различия, зависевшие от этиологии болезни.

В периферической крови больных РВИ у 2 (28,6 %) детей регистрировалась анемия, у 7 (100 %) детей — лимфоцитоз. У больных РВМИ выявлены: анемия — у 15 (46,9 %) детей, лейкоцитоз — у 10 (31,3 %), сдвиг лейкоцитарной формулы влево — у 25 (78,1 %), ускоренная СОЭ — у 13 (40,6 %). Следовательно, РВИ характеризовалась лимфоцитозом на фоне физиологического уровня лейкоцитов и СОЭ, тогда как РВМИ — анемией, лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и ускоренной СОЭ.

При анализе копрограммы больных выявлены изменения в виде повышенного содержания слизи у 37 (94,9 %) детей, растительной клетчатки — у 24 (61,5 %), крахмала — у 6 (15,4 %), мышечных волокон — у 9 (23,1 %), повышение уровня лейкоцитов за счет нейтрофилов — у 10 (25,6 %) и эритроцитов — у 4 (10,3 %). При РВИ изменения копрограммы

в основном были обусловлены нарушением пищеварения в тонком кишечнике больных, а при РВМИ — дополнительно воспалительными явлениями в толстом кишечнике.

Выводы

1. Ротавирусная инфекция характеризуется сезонностью заболевания и встречается чаще у детей первого года жизни.

2. Чаще всего ротавирусная инфекция встречается в виде ротавирусной микстинфекции.

3. Клиническая картина ротавирусной моноинфекции характеризуется лихорадкой до 38,0 °С, явлениями «секреторной» диареи (учащение стула до 10 раз в сутки и более, водянистый характер испражнений с примесью слизи, эксикоз II–III степени), реже — однократной рвотой, катаральным синдромом, болями в животе, метеоризмом. Для ротавирусной микстинфекции характерны лихорадка до 38,5–39,5 °С, многократная рвота, учащение стула до 5–8 раз в сутки, испражнения с зеленоватым оттенком и примесью слизи, боли в животе, метеоризм, наличие катарального синдрома, реже — эксикоз I степени.

4. Лабораторные черты ротавирусной моноинфекции характеризуются лимфоцитозом на фоне физиологического уровня лейкоцитов и СОЭ, нарушением функции пищеварения в тонком кишечнике; а лабораторные черты ротавирусной микстинфекции — анемией, лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и ускоренной СОЭ, нарушением функции пищеварения в тонком кишечнике и воспалительными явлениями — в толстом.

Список литературы

1. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей. Детские инфекции 2003; 4: 3–7.
2. Reidy N., O'Halloran F., Fanning S. et al. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001–2004. J. of Medical Virology 2005; 77, 4: 571–578.
3. Cheng A.C., McDonald J.R., Thielman N.M. Infectious diarrhea in developed and developing countries. J. of Clinical Gastroenterology 2005; 39, 9: 757–773.
4. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. М.: Лань, 2000. 272 с.
5. Parashar U.D., Gibson C.J., Glass R.I. et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerging Infectious Disease 2003; 9, 5: 565–572.
6. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Аксенов О.А. Ротавирусная инфекция у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии 2004; 5: 51–56.
7. Chiappini E., Galli L., de Martino M. Viremia and clinical manifestations in children with rotavirus infection. The J. of Infectious Disease 2006; 193, 9: 1333.
8. Куприна Н.П. и др. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста. Мат. второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М.: Медицина, 2003: 101.
9. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresse J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerging Infectious Disease 2006; 12, 2: 304–306.
10. Lundgren O., Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. Microbes and infection 2001; 3: 1145–1156.
11. Lepage P. Rotavirus infection in Europe: time for effective prevention? The Pediatric Infectious Disease J. 2006; 25, 1: S5–S6.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ РОТАВІРУСНОЇ МОНО- ТА МІКСТІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ
Т.О. Кірсанова

Розглянуто основні диференційно-діагностичні критерії моно- та мікстінфекції у дітей. Ротавірусна інфекція найчастіше зустрічається як мікстінфекція, обумовлена сполученням ротавірусів з умовно-патогенною флорою. Характерними рисами ротавірусної інфекції є лихоманка до 38,0 °С, явища «секреторної» діареї, ексикоз, лімфоцитоз на тлі фізіологічного рівня лейкоцитів та ШОЕ, порушення травлення у тонкому кишечнику. Ротавірусна мікстінфекція характеризується лихоманкою до 38,5–39,5 °С, багаторазовим блюванням, діареєю до 5–8 разів на добу, зеленуватим відтінком випорожнень з домішками слизу, болем у животі, катаральним синдромом, анемією, нейтрофільним лейкоцитозом, прискоренням ШОЕ, порушенням травлення у тонкому кишечнику та запальними явищами — у товстому.

Ключові слова: ротавірусна моно- та мікстінфекція, діагностика, діти.

CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA OF DIAGNOSTICS OF ROTAVIRAL MONO- AND MIXED INFECTION AT CHILDREN**Т.А. Kirsanova**

Rotaviral infection (RVI) occurs more frequently as a mixed infection (RVMI) connected with conditionally pathogenic microorganisms. The signs of RVI are fever up to 38,0 °C, «secretory» diarrhea, exicosis, lymphocytosis within physiological level of leucocytes and ESR, digestive abnormalities in the small intestine. The signs of RVMI are fever up to 38,5–39,5 °C, frequent vomiting, diarrhea up to 5–8 times a day, greenish tint of faeces with mucus, abdominal pain, catarrhal syndrome, anaemia, leucocytosis, neutrophilosis, speeding-up ESR, digestive abnormalities in the small intestine and inflammatory signs in the large intestine.

Key words: rotaviral mono- and mixed infection, diagnostics, children.

Поступила 10.08.06

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРЮШНОГО ТИФА
В КРУПНОМ ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННОМ ЦЕНТРЕ УКРАИНЫ

*А.И. Савчук, В.Р. Гайдей, А.В. Мякина,
Р.П. Дзыгал, Э.Э. Нос, К.М. Сокол*

*Харьковский государственный медицинский университет
Одесский государственный медицинский университет*

Приведены эпидемические особенности брюшного тифа во время вспышки, зафиксированной в 2004–2005 годах. Заболевание распространялось тремя путями передачи: водным, пищевым и контактно-бытовым. Среди заболевших преобладали взрослые люди из асоциальных групп населения (алкоголики, наркоманы, бомжи). В большинстве случаев имело место позднее обращение за медицинской помощью и полиморфизм клинических симптомов, что затрудняло диагностику.

Ключевые слова: *брюшной тиф, эпидемиология, особенности распространения.*

Брюшной тиф является эндемичным заболеванием в большинстве развивающихся стран тропического и субтропического пояса и представляет серьезную проблему для здравоохранения этих стран. Ежегодно в мире регистрируется около 16 млн. больных брюшным тифом, из которых около 600 тыс. умирает. В 80-е годы в СССР заболеваемость брюшным тифом в целом по Российской Федерации составляла 0,22 на 100 тыс. населения [1]. Однако в республиках Средней Азии и Закавказья заболеваемость брюшным тифом была в несколько раз выше и в 1990 году составляла в Узбекистане 7,68 на 100 тыс. [2], в Таджикистане 9,8 на 100 тыс. населения [3].

В 90-е годы после распада Советского Союза и потери в связи с этим единой санитарно-эпидемиологической службы эпидемическая ситуация по брюшному тифу стала неуклонно ухудшаться. В конце 1996 года и в начале 1997-го возникла крупная эпидемия брюшного тифа в Республике Таджикистан, когда показатель заболеваемости возрос до 1503,0 на 100 тыс. населения, т. е. более чем в 150 раз [3]. В 1992–1993 годах в связи с разрывом экономических связей, военными действиями и политическим противостоянием в Таджикистане была полностью разрушена система санитарно-эпидемиологического надзора, что и способствовало активизации путей и факторов передачи брюшного тифа [3]. Низкий санитарный уровень населения, перемещение нелегальных мигрантов и стихийная торговля создали предпосылки для распространения

инфекции на близлежащие регионы, а также завозу ее в крупные города России и в Украину. Так, в 1993–1999 годах в Москве были зарегистрированы две вспышки брюшного тифа среди торговцев на промтоварном рынке «Лужники» [4].

Украина на протяжении ряда лет была относительно благополучным по заболеваемости брюшным тифом регионом — показатель заболеваемости в 1999–2001 годах колебался на уровне 0,10–0,11 на 100 тыс. населения [5]. Однако на ее территории существуют эндемичные очаги (Свялявский район Закарпатской области) [6] и регистрировались эпидемические вспышки [7]. Отмечались также и завозные спорадические случаи брюшного тифа [8].

Целью настоящей работы явилось изучение эпидемических особенностей брюшного тифа во время вспышки, имевшей место в одном из крупных торгово-промышленных центров Украины в 2004–2005 годах. Город характеризуется высокой плотностью населения и являясь крупным торговым и транспортным узлом отличается значительным уровнем миграции. Следует отметить, что в 2002–2003 годах, которые предшествовали вспышке, в регионе отмечались единичные завозные случаи брюшного тифа.

Результаты и их обсуждение. Первые случаи заболевания начали регистрироваться в мае 2004 года (рис. 1) с пиком в июле и второй волной в ноябре, что соответствует характерной для брюшного тифа летне-осенней сезонности. Вторая осенне-зимняя волна была, ве-

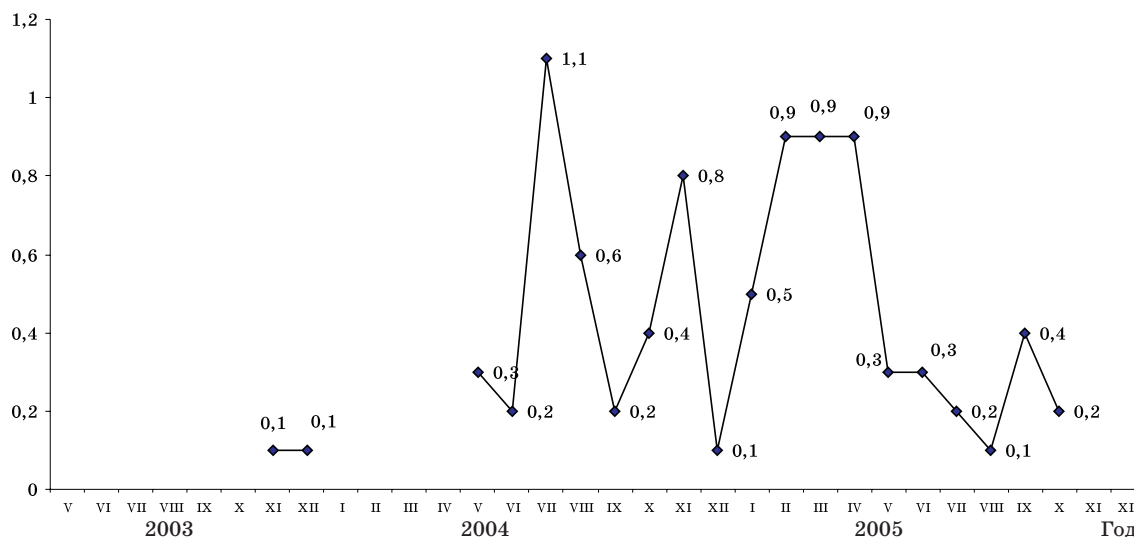


Рис. 1. Динаміка захворюваності брюшним тифом, в відносних показателях 1:100 000 населення

роятно, зв'язана з теплою осенню та м'яккою зимою. В началі 2005 року захворюваність продовжувала залишатися високою (0,5–0,9 на 100 тис. населення в січні-квітні) незважаючи на зниження температури оточуючої середовища, що, можливо, зв'язано з накопиченням в популяції великої кількості бактеріоносачів та хворих легкими, атипичними формами, які не зверталися за медичною допомогою та являлися джерелом інфекції підтримували епідемічний процес.

Першими хворими були особливі працівники та постійні покупачі одного з великих продовольствених ринків міста. Серед продавців цього ринку багато осіб, привозивших сільськогосподарську продукцію з ендемічних по брюшному тифу регіонів (Придністров'є, Молдова, Середня Азія, Закарпаття), які, можливо, були бактеріоносачами або хворими стерпими формами. Першими хворими були особи з групи ризику: алкоголіки, наркомани, особи без визначеного місця проживання, не дотримували правил особистої гігієни та їли недоброякісні продукти, а частіше їли з відходів, проживали в районах, прилеглих до ринку. Ці райони, розташовані в старій частині міста, характеризувалися аварійним станом водопроводу та каналізаційних мереж. Кількість осіб, проживаючих в старій частині міста, становило в 2004 році 37,0 % від загальної кількості хворих, а в 2005 році — 20,0 %. Особи з соціально незаможливого шару населення склали 2/3 всіх зареєстрованих хворих.

З липня-августа 2004 року почали поступати хворі з соціально незаможливого шару населення, а також діти. Були зареєстровані чотири сімейні вибухи. При цьому ареал поширення інфекції розши-

рилася та охопила різні райони міста. В анамнезі хворих були згадані споживання їжі продуктів, куплених на ринку та споживаних без термічної обробки (молоко, сир, сметана, зелень, овочі та фрукти, соління), некип'ячена вода з міського водопроводу та б'юветів, а також продукти швидкого харчування, реалізовані в місцях вуличної торгівлі (шаурма, пірожки, піцца).

Водопровідна вода, ймовірно, підвергалася забрудненню в літній період внаслідок перебоїв в подачі води в мережу та формування «подсосів» через низький тиск в трубах. В результаті близького розміщення водопровідних та каналізаційних труб та їх аварійного стану, ймовірно, відбувалося фекальне забруднення води. Крім того, навесні 2004 року випало багато опадів, що призвело до підвищення рівня ґрунтових вод та привело до затоплення підвалів в старій частині міста та потрапляння стічних вод в водопровідну мережу. Виділення збудників брюшного тифу зі стічних вод восени 2004 року свідчало про те, що серед населення існувало велика кількість хворих стерпими, атипичними формами, а також бактеріоносачів.

Їжею та контактним-бутовим шляхом передачі інфекції активізувалися внаслідок широкого поширення вуличної торгівлі на ринку та прилеглих кварталів міста, недостатнього нагляду за об'єктами харчування, споживання продуктів низької якості без дотримання правил особистої гігієни. Слід зазначити, що джерело інфекції, послуживший початком вибуху, так і не був виявлений.

В структурі хворих домінувало доросле населення (рис. 2). В 2005 році збільшилася частота дітей та підлітків порівня-

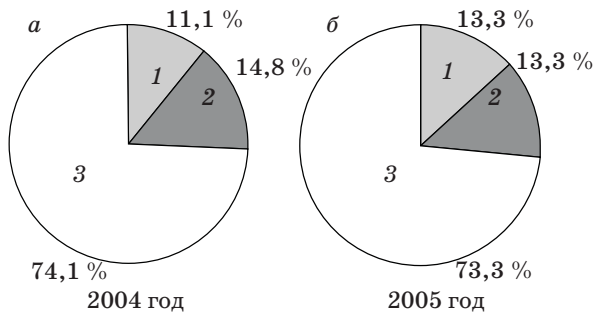


Рис. 2. Распределение больных брюшным тифом в 2004 (а) и 2005 (б) годах по возрасту: 1 — подростки; 2 — дети; 3 — взрослые

нию с показателем 2004 года. Среди взрослых преобладали больные старше 30 лет (71,0 %) без существенного перевеса по половому признаку.

В 2004 году половина детей поступила в стационар на 1-й неделе болезни, 33,0 % детей — на 2-й неделе болезни и 17,0 % — в поздние сроки — на 4-й неделе и позже. Большинство взрослых больных поступали в стационар в поздние сроки заболевания: 43,0 % — на 2-й неделе, 19,0 % — на 3-й, 14,0 % — на 4-й и позже. Только 24,0 % взрослых были госпитализированы в ранние сроки — на 1-й неделе болезни. Эти больные относились к социально благополучным слоям населения.

В 2005 году большая часть детей (66,6 %) поступила в стационар на 1-й неделе болезни, что свидетельствовало о появившейся настоятельности среди медицинских работников. Взрослые больные продолжали обращаться за помощью в поздние сроки: на 1-й неделе заболевания — 27,0 %, на 2-й — 42,0 %, на 3-й и позже — 32,0 %. Следует отметить, что позднее поступление было характерно для больных асоциальных групп населения. Такие больные, как правило, не обращались за медицинской помощью, вовремя не изолировались и, сохраняя активность, являлись источником инфекции в популяции. Позднее обращение за медицинской помощью и бесконтрольный прием антибактериальных препаратов на ранних этапах заболевания приводили к формированию антибиотикорезистентных культур возбудителя и обсемененности ими объектов внешней среды.

Можно предположить, что точное количество заболевших осталось неизвестным, так как в поле зрения медработников попадали больные с типичным тяжелым или среднетяжелым течением заболевания, в то время как больные с легким течением брюшного тифа не обращались за медицинской помощью и должным образом не обследовались. У части таких больных при отсутствии адекватной терапии, вероятно, сформировалось бактерионоситель-

ство, ведущая роль которого в распространении брюшного тифа не вызывает сомнений. Заражение от бактерионосителей приводит к 95 % эпидемиологически расшифрованных случаев брюшного тифа. Частота формирования хронического бактерионосительства среди переболевших колеблется от 3 до 8 % [9]. Формированию бактерионосительства несомненно способствовал факт течения брюшного тифа на фоне измененной иммунологической реактивности организма [10] у асоциальных лиц (алкоголики, наркоманы, лица без определенного места жительства).

В клинической картине заболевания (таблица) отмечался полиморфизм симптомов с преобладанием симптомов поражения желудочно-кишечного тракта в виде диареи, болей в животе, метеоризма в сочетании с фебрильной лихорадкой, что позволило диагностировать острый гастроэнтероколит на догоспитальном этапе в 44,5 % случаев в 2004 году и в 26,6 % случаев — в 2005-м. Диагнозы «тифопаратифозное заболевание» и «лихорадка неясной этиологии» устанавливали при поступлении в стационар на 2–3-й неделе болезни, а бактериологически и серологически подтвержденный диагноз брюшного тифа — при поступлении больных на 4-й неделе болезни и позже.

Предварительные диагнозы при поступлении больных в стационар, %

Заболевание	2004	2005
Без диагноза	–	27
ОРВИ, пневмония	15,5	4,4
Тифопаратифозное заболевание	22,0	13,3
Лихорадка неясной этиологии	11,0	15,6
Острый гастроэнтероколит	44,0	26,6
Брюшной тиф	7,5	11,0
Лептоспироз	–	2,1
Всего	100	100

Таким образом, при возникновении эпидемической вспышки брюшного тифа в крупном торгово-промышленном центре Украины имели место три пути передачи инфекции, при этом первичный очаг инфекции так и остался невыясненным. Это привело к распространению заболевания сначала среди асоциальных групп населения с последующим вовлечением в эпидемический процесс всех групп населения и расширением ареала инфекции. Локализации вспышки способствовали устранение аварий в водопроводных сетях, их ремонт и замена, осушение подвалов, подача воды под повышенным давлением в сеть круглосуточно, а следовательно, и ликвидация «подсосов» из канализационной се-

ти, підвищення концентрації хлора в питьовій воді, активна санітарно-просвітительська робота серед населення і вакцинація груп ризику (медрабників, рабників уч-

реждения общественного питания, торговцев сельскохозяйственной продукцией и подсобных рабочих на рынках города, а также лиц без определенного места жительства).

Список литературы

1. Шаханина И.Л. Эпидемический процесс как социально-экологическая система. М., 1986. 150 с.
2. Миртазаев О.М., Ниязатов Б.И., Норов Г.Х. Эпидемиологические особенности брюшного тифа в Узбекистане. Эпидемиология и инфекц. болезни 1999; 4: 16–18.
3. Рафиев Х.К., Нестеренко В.Е., Лукьянов Н.Б. Вспышки брюшного тифа в Республике Таджикистан. Эпидемиология и инфекц. болезни 2003; 2: 9–11.
4. Солодовников Ю.П., Зайцев Б.Е., Тибекин А.Т. Вспышки кишечных инфекций в Москве в последние годы: контингенты (учреждения) эпидемического риска. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2001; 5: 113–115.
5. Данилишин Н.І., Білава В.В. Клініко-епідеміологічні аспекти спорадичних випадків черевного тифу в дітей. Мат. VI з'їзду інфекціоністів України «Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами». Одеса–Тернопіль, 25–27 вересня 2002 р.: 13–15.
6. Когутич А.І., Турияница С.М., Кіш П.П. Сучасні клініко-епідеміологічні особливості черевного тифу на Закарпатті. Там же: 139–140.
7. Хомулянская Н.Н. Особенности течения брюшного тифа в период эпидемической вспышки. Врач. дело 1998; 2: 116–118.
8. Богадельников И.А., Борисова М.А. Дифференциальная диагностика брюшного тифа при спорадической заболеваемости. Сучасні інфекції 2001; 3: 80–86.
9. Фильчаков И.В., Зарицкий А.М. Теоретические и экспериментальные предпосылки ликвидации брюшного тифа. Сучасні інфекції 2001; 1: 36–43.
10. Ющук Н.Д., Ахмедов Д.Р., Фролов В.М. Иммуный статус у больных брюшным тифом. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 1994; 4: 92–96.

ЕПІДЕМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЧЕРЕВНОГО ТИФУ У ВЕЛИКОМУ ТОРГОВЕЛЬНО-ПРОМИСЛОВОМУ ЦЕНТРИ УКРАЇНИ

А.І. Савчук, В.Р. Гайдей, О.В. М'якіна, Р.П. Дзигал, Є.Є. Нос, К.М. Сокол

Наведено епідемічні особливості черевного тифу під час спалаху, який був зафіксований у 2004–2005 роках. Захворювання розповсюджувалось трьома шляхами передачі: водним, харчовим й контактно-побутовим. Серед захворілих переважали дорослі з асоціальних груп населення (алкоголики, наркомани, бомжі). В більшості випадків мали місце пізні звернення по медичну допомогу і поліморфізм клінічних симптомів, що утруднювало діагностику.

Ключові слова: черевний тиф, епідеміологія, особливості розповсюдження.

EPIDEMIC PECULIARITIES OF ABDOMINAL TYPHOID IN A LARGE COMMERCIAL AND INDUSTRIAL CENTER OF UKRAINE

A.I. Savchuk, V.R. Gaidei, A.V. Myakina, R.P. Dzugal, E.E. Nos, K.M. Sokol

Epidemic peculiarities of outbreak abdominal typhoid during 2004–2005 years was showed. There was three means of spreading infection: water, food and contact. Adult from asocial group of peoples predominated among the sick men (alcoholics, drugaddicts). There was late conversation to medical care and polymorphism of clinical signs in the most cases, and diagnostics became more difficult.

Key words: abdominal typhoid, epidemiology, peculiarities of its spreading.

Поступила 18.05.06

СОСТОЯНИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К КОРИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, НА ФОНЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.В. Сирица

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты исследования состояния поствакцинального иммунитета к кори у детей и подростков с впервые диагностированным туберкулезом до начала и по окончании курса антимикобактериальной терапии. Состояние иммунитета к кори исследовали методом иммуноферментного анализа и в реакции пассивной гемагглютинации. Установлено статистически достоверное снижение напряженности поствакцинального иммунитета к кори у пациентов по окончании курса лечения туберкулеза.

Ключевые слова: *корь, специфический иммунитет, туберкулез, антимикобактериальная терапия, иммуноферментный анализ, реакция пассивной гемагглютинации.*

Неотъемлемой составляющей эпидемиологического надзора за корью является серологический мониторинг, который позволяет дать оценку фактической защищенности населения и выявить группы повышенного риска в отношении данной инфекционной болезни.

Иммунологическая структура населения отражает качество и эффективность плановой вакцинопрофилактики кори, а определение доли восприимчивых к данному заболеванию лиц, относящихся к разным возрастным и социальным группам, позволяет выявить факторы, повлиявшие на уровень популяционного иммунитета к кори, прогнозировать потенциальную опасность возникновения вспышек и планировать дополнительные профилактические и противоэпидемические мероприятия [1].

Известно, что на напряженность и продолжительность иммунитета к кори могут оказывать влияние различные болезни, перенесенные как в ранний, так и в отдаленный период после вакцинации. Доказано негативное влияние пневмонии, бронхита, гепатитов и других заболеваний на состояние поствакцинального иммунитета к кори [2, 3].

В связи с тем что в г. Харькове сложилась неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении туберкулеза (ТБ), в частности наблюдается рост заболеваемости ТБ среди детского и подросткового населения, целью данного исследования явилась оценка состояния поствакцинального иммунитета к кори у детей и подростков с впервые диагностированным ТБ на фоне курса специфической химиотерапии.

Материал и методы. На базе Харьковского городского клинического противотуберкулезного диспансера № 1, Харьковского областного детского туберкулезного клинического санатория и Харьковской городской сани-

тарно-эпидемиологической станции проведена оценка состояния иммунитета к кори у 46 детей и подростков в возрасте 8–17 лет, ранее вакцинированных и ревакцинированных живой коревой вакциной в соответствии с календарем профилактических прививок.

Группу наблюдения (1-я группа) составили 23 ребенка и подростка с разными формами туберкулеза: 10 (43,5 %) пациентов с инфильтративным ТБ легких, 4 (17,4 %) — с туберкулезным экссудативным плевритом, 3 (13,0 %) — с ТБ периферических лимфоузлов, по 2 (8,7 %) — с первичным туберкулезным комплексом, очаговым ТБ легких и ТБ внутригрудных лимфоузлов. Схемы химиотерапии назначали в соответствии с принятыми стандартами для отдельных категорий больных. Пациентов обследовали до начала и по окончании основного курса лечения ТБ (продолжительность основного курса химиотерапии варьировала от 6 до 12 мес в зависимости от формы и характера туберкулезного процесса).

Группу сравнения (2-я группа) составили 23 практически здоровых ребенка и подростка, длительно инфицированных микобактериями ТБ, с реакцией Манту, не превышающей 15 мм.

Состояние иммунитета к кори исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) по методике скрининга: измерение оптической плотности (ОП) сыворотки крови в одном разведении — с использованием тест-систем «ВектоКорь-IgG-стрип» и в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с использованием коммерческого коревого эритроцитарного диагностикума.

Результаты ИФА оценивали с использованием индекса позитивности (I_p), рассчитываемого по формуле

$$I_p = \frac{ОП_{сыворотки}}{ОП_{критическая}}$$

где $OP_{\text{сыворотки}}$ — оптическая плотность сыворотки крови пациента, $OP_{\text{критическая}}$ — критическое значение оптической плотности. При $I_p < 1$ уровень антител считали ниже защитного, при $I_p = 1,0$ — минимальным защитным, при I_p от 1,1 до 1,9 — низким, при I_p от 2,0 до 2,9 — средним и при $I_p \geq 3$ — высоким. Учет результатов ИФА осуществляли с помощью спектрофотометра.

Постановку РПГА, определение уровня антител и интерпретацию результатов серологических исследований осуществляли согласно «Инструкции по применению диагностикума эритроцитарного коревого антигенного су-хого для РПГА».

Степень достоверности полученных данных оценивали путем вычисления средних ошибок для каждой относительной и средней величины (средней арифметической величины и средней геометрической титра, СГТ). Достоверность результатов исследования определяли с помощью коэффициента достоверности t .

Результаты и их обсуждение. По данным ИФА удельный вес детей и подростков, восприимчивых к кори, в 1-й группе до начала курса химиотерапии составил (21,7±8,6) % и во 2-й группе — (4,35±4,25) %. Полученные результаты были недостоверны ($p > 0,05$).

В 1-й группе снижение напряженности специфического иммунитета к кори после курса лечения отмечено у 16 [(69,6±9,6) %] человек, 7 [(30,4±9,6) %] человек утратили защитный уровень противокоревых антител.

Таким образом, доля детей и подростков, восприимчивых к кори, в группе наблюдения по окончании курса химиотерапии составила (47,8±10,4) %, что в 2,2 раза больше, чем до начала курса лечения ($p \leq 0,05$), и в 11 раз больше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,001$). К тому же в группе наблюдения по окончании курса химиотерапии удельный вес детей с высоким уровнем антител снизился с (26,10±9,15) до 0 % ($p \leq 0,01$).

Анализ средних значений I_p показал, что в 1-й группе до начала курса химиотерапии среднее значение I_p составило (1,900±0,235) и достоверно не отличалось от среднего значения I_p во 2-й группе — (1,700±0,042), $p > 0,05$. По окончании курса химиотерапии в 1-й группе среднее значение I_p снизилось до (1,20±0,12), $p \leq 0,05$, что в 1,4 раза меньше среднего значения I_p во 2-й группе, $p \leq 0,001$.

Кроме того, 12 человек из 1-й группы были обследованы до начала и по окончании курса химиотерапии методом РПГА. Согласно полученным результатам доля восприимчивых к кори по окончании курса лечения ТБ существенно не изменилась и значение СГТ по окончании курса химиотерапии (4,6±1,0) дос-

товерно не отличалось от такового до начала курса химиотерапии (4,5±1,0), $p > 0,05$.

Следовательно, согласно результатам ИФА у детей и подростков по окончании курса лечения ТБ выявлено статистически достоверное снижение напряженности поствакцинального иммунитета к кори.

В литературе есть сведения, позволяющие предположить, что на состояние (напряженность, продолжительность) искусственного активного иммунитета больных ТБ могут влиять длительная химиотерапия [4, 5] и изменения в иммунном статусе пациента (снижение количественных и качественных показателей клеточного иммунитета), обусловленные самим заболеванием [6–9].

Таким образом, дети и подростки с впервые диагностированным ТБ могут формировать группы риска в отношении кори, что следует учитывать при проведении эпидемиологического надзора за данной инфекционной болезнью.

Согласно данным наших исследований метод ИФА оказался значительно информативнее метода РПГА. По данным литературы, метод ИФА обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет выявить весь спектр протективных антител к вирусу кори (РПГА позволяет выявить только антигемагглютинины, а ИФА — как антигемагглютинины, так и антигемолизины), дает возможность получать объективные результаты. Помимо этого метод ИФА методически проще метода РПГА [10–12].

Следовательно, результаты наших исследований подтверждают данные литературы, касающиеся высокой информативности метода ИФА.

Выводы

1. Согласно результатам иммуноферментного анализа у детей и подростков с впервые диагностированным туберкулезом по окончании основного курса химиотерапии отмечено снижение напряженности искусственного активного иммунитета к кори вплоть до утраты защитного уровня антител.

2. Возможно, снижение напряженности ранее приобретенного иммунитета к кори обусловлено продолжительной антимикобактериальной терапией и изменениями в иммунном статусе больных туберкулезом.

3. Дети и подростки, больные туберкулезом и получающие специфическую химиотерапию, могут формировать группы риска по кори, что следует учитывать при осложнении эпидемиологической ситуации в отношении данной инфекции.

4. Метод иммуноферментного анализа значительно информативнее и методически проще метода реакции пассивной геагглютинации.

Список літератури

1. Колеснікова І.П., Романенко Т.А., Сошенко І.І., Куцева В.В. Результати моніторингу за імунологічною структурою до кору населення Донецької області. Експерим. і клініч. медицина 2005; 4: 110–114.
2. Карaban О.М. До питання відновлення штучного протикорового імунітету у дітей, які перехворіли на вірусний гепатит А. Вестн. проблем современной медицины 1995; 9: 95–101.
3. Колеснікова І.П. Вплив пневмонії, гострого бронхіту та гострого обструктивного бронхіту на рівень напруженості післявакцинального протикорового імунітету: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1997. 20 с.
4. Лысых Н.Н. Влияние некоторых антибиотиков на активный искусственный иммунитет к дифтерии в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1963. 15 с.
5. Ладный И.Д. Влияние пенициллина, стрептомицина и биомицина на антиоксидативный иммунитет в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса, 1962. 15 с.
6. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И. и др. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких. Иммунология 2006; 2: 76–79.
7. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А. та ін. Динаміка імунологічних змін при хіміотерапії туберкульозу органів дихання. Мат. конференції «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни». Львів, 2006; 105–107.
8. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И. и др. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов крови у больных туберкулезом. Мед. иммунология 2005; 7 (5–6): 587–592.
9. Кологорова Е.Э., Костенко Е.В., Стаханов В.А., Наумова А.Н., Мишин В.Ю., Пинегин Б.В. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких. Иммунология 2005; 1: 45–49.
10. Юминова Н.В., Зверев В.В. Роль лабораторной диагностики кори в выполнении программы элиминации кори в РФ. Вакцинация 2002; 5 (23): 11–14.
11. Юминова Н.В. Клеточный и гуморальный иммунитет при кори. Вопр. вирусологии 1996; 2: 81–84.
12. Чумаченко Т.А., Герасюта Н.Н., Тонкошкур Т.И., Сирица А.В., Карлова Т.А. Лабораторные исследования в программе элиминации кори в Харьковской области: Сб. мат. 8-й итоговой регион. науч.-практ. конференции «Эпидемиология, экология и гигиена». Ч. 2. Харьков, 2005: 8–12.

СТАН ПІСЛЯЩЕПЛЮВАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРОТИ КОРУ В ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ, НА ТЛІ СПЕЦИФІЧНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Г.В. Сірица

Наведено результати дослідження стану післящеплювального імунітету проти кору в дітей та підлітків з вперше діагностованим туберкульозом до початку та по закінченні курсу антимікобактеріальної терапії. Встановлено статистично достовірне зниження напруженості післящеплювального імунітету проти кору у пацієнтів після завершення курсу лікування туберкульозу.

Ключові слова: кір, специфічний імунітет, туберкульоз, антимікобактеріальна терапія, імуноферментний аналіз, реакція пасивної гемаглютинації.

STATE OF MEASLES VACCINE-INDUCED IMMUNITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TUBERCULOSIS AGAINST A BACKGROUND OF SPECIFIC CHEMOTHERAPY

A.V. Siritsa

The investigation results of measles vaccine-induced immunity state in children and adolescents with first diagnosed tuberculosis are presented in this article. Patients were examined before and after course of anti-tuberculosis chemotherapy. State of specific measles immunity was estimated with the help of enzyme-linked immunosorbent assay and passive hemagglutination test. Following the investigation we detect decrease in intensity of specific measles immunity in patients after course of anti-tuberculosis chemotherapy.

Key words: measles, specific immunity, tuberculosis, antimycobacterial therapy, enzyme-linked immunosorbent assay, passive hemagglutination test.

Поступила 07.08.06

ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ, ВЫДЕЛЯЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ ГЕНОТИПЫ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

А.А. Ляшенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Рассмотрены особенности течения туберкулеза легких, вызванного различными генотипами микобактерий туберкулеза. Изучено 106 изолятов *M. tuberculosis* от больных туберкулезом легких. Генотипирование микобактерий туберкулеза проводилось VNTR-методом по ETR A, B, C, D, E локусам. Выделено 4 группы больных в зависимости от генотипа возбудителя. При туберкулезном процессе в легких, вызванном генотипами Beijing, LA-M и Haarlem, происходит более позднее закрытие полостей распада и прекращение бактериовыделения. Генотипы Beijing и LA-M характерны для фиброзно-кавернозного и хронического туберкулеза. У генотипа Beijing обнаружена преобладающая тенденция вызывать диссеминированные изменения в легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, генотипы микобактерий туберкулеза.

Туберкулез является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний. В настоящее время в Украине отмечается рост заболеваемости и смертности от туберкулеза. За последние 10 лет заболеваемость туберкулезом увеличилась в 2 раза (в 1995 году она составила 41,5 на 100 тыс. населения, в 2005 году — 84,1 на 100 тыс. населения), а смертность — почти в 2 раза (в 1995 году она составила 14,0 на 100 тыс. населения, в 2005 году — 23,1 на 100 тыс. населения). В основном это связано с ухудшением социально-экономических условий и недостаточным финансированием противотуберкулезной службы. Изменяется и возбудитель туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis*, что также неблагоприятно влияет на эпидемическую ситуацию в Украине [1].

С помощью молекулярно-генетических методов можно выделить различные генотипы микобактерий туберкулеза (МБТ). В результате генотипирования МБТ различными методами получают схожую кластеризацию изолятов, а результаты, полученные с использованием разных методов, сопоставимы [2]. В последние годы предпочтение отдают таким методам, как сполитипирование и типирование по варибельности числа тандемных повторов (VNTR).

Географически генотипы распределены неравномерно. На территории Восточной Азии преобладает Beijing, генотип LA-M широко распространен по всем миру. Существуют также генотипы, свойственные только для определенной географической местности [3–5].

В литературе встречается множество работ, посвященных изучению генотипов МБТ, и имеются единичные, в которых описаны

особенности течения туберкулезного процесса, вызванного различными генотипами МБТ.

Цель работы — изучить особенности туберкулезного процесса, вызванного различными генотипами МБТ.

Материал и методы. Обследовано 106 больных туберкулезом легких с бактериовыделением. Преобладали мужчины 86 (81 %) в возрасте 20–60 лет. По типу туберкулезного процесса больные были распределены следующим образом: впервые диагностированный туберкулез был у 51 (48 %), рецидив туберкулеза — у 7 (7 %), хронический туберкулез — у 48 (45 %). Диссеминированный туберкулез легких отмечен у 6 (6 %), инфильтративный — у 68 (64 %), казеозная пневмония — у 2 (2 %), фиброзно-кавернозный — у 30 (28 %) больных. Деструктивные изменения в легких определялись у 100 (94 %) больных. Бактериовыделение установлено у всех больных.

Лекарственная чувствительность МБТ к антимикобактериальным препаратам (АМП) изучена у всех больных методом абсолютных концентраций. Резистентность МБТ к АМП выявлена у 78 (74 %). У впервые выявленных больных туберкулезом лекарственная устойчивость МБТ установлена у 33 (65 %), у больных с рецидивом — у 4 (57 %), у больных хроническим туберкулезом легких — у 41 (85 %) больных. Монорезистентный туберкулез наблюдался у 14 (13 %) больных, полирезистентный — у 64 (61 %), в том числе мультирезистентный (устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину) — у 50 (47 %) больных. У 28 (26 %) больных МБТ были чувствительны ко всем АМП. В выборке большой удельный вес составили больные с массивным

бактериовыделением и распространенными формами туберкулеза.

Культуры *M. tuberculosis* отбирались в Централизованной городской бактериологической лаборатории г. Харькова. Микобактерии выращивали на среде Левенштейна–Йенсена. VNTR-типирование проводили по пяти локусам ETR (exact tandem repeat) A, B, C, D, E по методике R. Frothingham и W.A. Meeker-O’Connell [6] в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск). VNTR-профили 42432 и 42435 по ETR A, B, C, D, E локусам были отнесены к штамму Beijing, профиль 22232 и 22433 — к штамму LA-M, 32333 — к штамму Haarlem [2], остальные — к штаммам индивидуальных профилей, среди которых наиболее часто встречались профили 32433 — в 7 (7 %), 42532 и 52423 — в 3 (3 %) случаев.

Для оценки влияния различных генотипов на особенности туберкулезного процесса учитывали следующие параметры: пол, возраст больных, интоксикационный синдром, тип, форму и распространенность туберкулезного процесса, массивность бактериовыделения.

При проспективном анализе на третьем, шестом месяце и в конце наблюдения (период наблюдения — 2 года) оценивали редукцию интоксикационного синдрома, сроки прекращения бактериовыделения, закрытия полостей распада, динамику изменений в моче, исход заболевания. Учитывали также анамнестические данные (наличие ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита, язвенной болезни желудка).

Полученные данные обработаны статистически. Анализ таблиц сопряженности проводили по критерию Хи-квадрат (χ^2) с использованием двухстороннего критерия Фишера. Расхождения считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По данным генотипирования штаммы распределились следующим образом: генотип Beijing выявлен у 34 (32 %) больных, составивших 1-ю группу; LA-M — у 28 (26 %) больных, составивших 2-ю группу; Haarlem — у 11 (10 %), составивших 3-ю группу, штаммы индивидуальных генотипов — у 33 (31 %) больных, составивших 4-ю группу.

По полу больные распределились равномерно — больные женщины 1, 2, 3 и 4-й групп встречались в 35, 25, 15 и 25 %, больные мужчины — в 31, 26, 9 и 33 % соответственно. По возрасту больные с различными генотипами также распределились достаточно равномерно — больные в возрасте менее 35 лет (40 случаев) 1, 2, 3 и 4-й групп встречались в 14 (35 %), 12 (30 %), 4 (10 %), 10 (25 %), в возрасте 35–50 лет (43 случая) — в 13 (30 %), 11 (26 %), 6 (14 %), 13 (30 %) и старше 50 лет (23 случая) —

в 7 (30 %), 5 (22 %), 1 (4 %) и 10 (44 %) случаев соответственно.

Интоксикационный синдром различной степени выраженности наблюдался у всех больных. Его нормализация (всего 54 случая) значительно чаще наблюдалась в 4-й группе — в 23 (70 %) случаев, чем в 1, 2 и 3-й — в 17 (50 %), 11 (39 %) и 3 (27 %) случаев соответственно ($p < 0,05$).

При оценке массивности бактериовыделения (54 случая) отмечено более частое массивное бактериовыделение (100 колоний и более) в 1, 2 и 3-й группах (71, 61 и 55 % соответственно), реже в 4-й группе (33 %).

По формам туберкулеза больные с различными генотипами распределились следующим образом. При инфильтративном туберкулезе легких (68 больных) генотипы Beijing и LA-M выявлены в 18 (27 %) и 15 (22 %) соответственно; достоверно реже установлены генотипы Haarlem и др. — в 7 (10 %) и 28 (41 %) случаев соответственно ($p < 0,05$). У 5 из 6 больных диссеминированным туберкулезом легких выявлен генотип Beijing, что говорит о склонности последнего вызывать генерализованные процессы, что подтверждают и данные [7–9]. При фиброзно-кавернозном туберкулезе (30 больных) больные чаще выделяли генотипы Beijing и LA-M, чем Haarlem и др., — 11 (37 %) и 13 (43 %) против 3 (10 %) и 3 (10 %) соответственно ($p < 0,05$).

Генотипы Beijing и LA-M преобладали у 48 больных хроническим туберкулезом легких — в 40 и 35 % случаев соответственно ($p < 0,05$). Среди лиц с впервые выявленным туберкулезом легких (51 больной) большой удельный вес составили больные 4-й и 1-й группы — 45 и 28 % соответственно ($p < 0,05$).

При распространенности туберкулезного процесса менее четырех сегментов и отсутствии полостей деструкции по данным рентгенологического исследования (6 случаев) преобладали больные 4-й группы (50 %). При распространенности туберкулезного процесса более четырех сегментов и наличии полости деструкции менее 50 см³ (70 случаев) также преобладали больные 4-й группы (37 %). У больных с наличием полости деструкции более 50 см³ (30 случаев) чаще всего встречаются генотип Beijing и LA-M — в 11 (37 %) и 9 (30 %) случаев соответственно.

Изменения в моче (50 случаев) в виде повышения уровня белка более 0,002 г/л и лейкоцитов более 5 в осадке мочи встречались значительно чаще у больных 1, 2 и 3-й групп, чем у больных 4-й группы, — в 20 (59 %), 17 (57 %) и 7 (64 %) против 7 (21 %), $p < 0,001$. Изменения в моче чаще встречались у больных с массивным бактериовыделением и у выделяющих мультирезистентные штаммы — в

34 (63 %) и 30 (60 %) случаев соответственно ($p < 0,01$). При распространенности туберкулезного процесса менее четырех сегментов изменений в моче не обнаруживалось.

Прекращение бактериовыделения к концу периода наблюдения по данным бактериоскопии (33 случая) у больных 1, 2 и 3-й групп наблюдалось значительно реже, чем у больных 4-й группы, — в 9 (37 %), 4 (14 %), 4 (36 %) против 16 (48 %) соответственно ($p < 0,05$).

Закрытие полостей распада (27 случаев) при проспективном анализе у больных 1, 2 и 3-й групп наблюдалось значительно реже, чем у больных 4-й группы, — в 6 (18 %), 2 (7 %), 3 (27 %) против 16 (48 %) соответственно ($p < 0,05$).

Больные, выделяющие генотип Haarlem, чаще в анамнезе отмечали перенесенный вирусный гепатит — 4 (36 %) и язвенную болезнь желудка — 2 (18 %) случаев.

Возрастающий удельный вес больных с неблагоприятным сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции отмечают в [10]. В исследуемой группе было шесть больных с таким сочетанием заболеваний. Трое из них выделяли генотип Beijing и трое — LA-M. Недостаточный материал для статистической обработки в данной работе требует дальнейшего и более детального изучения частоты встречаемости генотипов у ВИЧ-инфицированных больных.

Летальность от туберкулеза во время наблюдения среди больных 1, 2, 3 и 4-й групп составила 7 (21 %), 8 (29 %), 4 (36 %) и 6 (18 %) случаев соответственно. В большей степени летальность зависела от распространен-

ности туберкулезного процесса: при распространенности процесса менее чем на четыре сегмента и отсутствии полостей деструкции — 0 (0 %), при распространенности более чем на четыре сегмента и полости деструкции менее 50 см^3 — 8 (11 %), при распространенности более чем на четыре сегмента и наличии полости деструкции более 50 см^3 — 17 (57 %) случаев ($p < 0,01$).

Выводы

1. Достоверных различий среди больных, выделяющих различные генотипы по таким критериям, как пол, возраст, массивность бактериовыделения, распространенность туберкулезного процесса и летальность от него, не обнаружено.

2. У больных, выделяющих генотипы Beijing, LA-M и Haarlem, достоверно реже наблюдается закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения, нормализация интоксикационного синдрома и изменения в моче в сравнении с генотипами индивидуальных профилей.

3. Генотипы Beijing и LA-M достоверно чаще встречались при фиброзно-кавернозном и хроническом туберкулезе легких.

4. Генотипы индивидуальных профилей часто определяются у больных с впервые выявленным туберкулезом легких, чаще вызывают инфильтративные изменения в легких, реже — изменения в моче чаще наблюдается закрытие полостей распада, в большинстве случаев быстро происходит нормализация интоксикационного синдрома.

Список литературы

1. Крутько В.С., Філіпенко М.Л., Ляшенко О.О. та ін. Результати генотипування штамів *Mycobacterium tuberculosis* у хворих на туберкульоз легень м. Харкова. Вісн. наук. досліджень 2005; 3: 17–18.
2. Kremer K., van Soolingen D., Frothingham R. Comparison of Methods Based on Different Molecular Epidemiological Markers for Typing of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Strains: Interlaboratory Study of Discriminatory Power and Reproducibility. J. of Clin. Microbiology 1999; 37, 8: 2607–2618.
3. Балабанова Я.М., Николаевский В.В., Радди М. и др. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2006; 2: 31–36.
4. Viedma D., Bouza E., Rastogi N., Sola C. Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Madrid and identification of two new families specific to Spain-related settings. J. of Clin. Microbiology 2005; 43, 4: 1797–1806.
5. Young-Kil Park, Gill-Han Bai, Sang-Jae Kim. Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Countries in the Western Pacific Region. J. of Clin. Microbiology 2000; 38, 1: 191–197.
6. Frothingham R., Meeker-O'Connell W.A. Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats. Microbiology 1998; 144: 1189–1196.
7. Вишневский Б.И., Нарвская О.В., Васильева С.И. и др. Вирулентность микобактерий туберкулеза. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2002; 10: 33–35.
8. Кибрик В.С., Челнокова О.Г. Некоторые особенности лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза у больных с остро прогрессирующими деструктивными формами туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2003; 3: 3–5.
9. Crevel R., Nelwan R., Lenne W. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype Strains Associated with Febrile Response to Treatment. Emerging Infectious Diseases 2001; 7, 5: 880–883.
10. Крутько В.С., Стадникова А.В., Потейко П.И. та ін. Характеристика хворих на туберкульоз при сполученні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом. Вісн. наук. досліджень 2005; 3: 7–8.

ОСОБЛИВОСТІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ, ЩО ВИДІЛЯЮТЬ РІЗНІ ГЕНОТИПИ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**А.А. Ляшенко**

Розглянуто особливості перебігу туберкульозу легень, викликаного різними генотипами мікобактерій туберкульозу. Вивчено 106 ізолятів *M. tuberculosis* від хворих на туберкульоз легень. Генотипування мікобактерій туберкульозу проводилося VNTR-методом по ETR A, B, C, D, E локусах. Виділено 4 групи хворих у відповідності до генотипу збудника. При туберкульозному процесі у легенях, викликаному генотипами Beijing, LA-M, Haarlem, відбувається більш пізнє закриття порожнин розпаду й припинення бактерiovиділення. Генотипи Beijing й LA-M характерні для фіброзно-кавернозного й хронічного туберкульозу. При генотипі Beijing виявлена переважна тенденція викликати дисеміновані зміни в легенях.

Ключові слова: туберкульоз легень, генотипи мікобактерій туберкульозу.

PECULIARITIES OF PULMONARY TUBERCULOSIS AT THE PATIENTS BROUGHT ON VARIOUS GENOTYPES OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**А.А. Lyashenko**

Peculiarities of course of pulmonary tuberculosis, caused by various genotypes of *Mycobacterium tuberculosis*. There was 106 isolates *Mycobacterium tuberculosis* investigated from patients with pulmonary tuberculosis. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* was done using VNTR-method by ETR A to E to loci. 4 groups of patients are allocated depending on a genotype. Tubercular process in lungs, caused by such genotypes as Beijing, LA-M, Haarlem has propensity to later closing cavities of disintegration and the termination of bacterioexcretion. Genotypes Beijing and LA-M are characteristic for fibrous-cavernously and chronically tuberculosis. The prevailing tendency is found out for genotype Beijing to cause dissemination process in lungs.

Key words: pulmonary tuberculosis, genotypes of *Mycobacterium tuberculosis*.

Поступила 18.09.06

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОВТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ

*И.А. Григорова, О.И. Дубинская, Е.Л. Товажнянская,
В.И. Сало, Л.В. Тихонова*

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 110 больных в возрасте от 55 до 73 лет, перенесших два ишемических инсульта и более. Изучено содержание плазменных показателей липидного обмена, липидсодержащих лейкоцитов, клинико-функциональное состояние больных. В качестве липидснижающего препарата был использован «Аторвастатин». У больных, перенесших ПИИ, выявлены изменения плазменных показателей липидного обмена атерогенного характера в виде повышения содержания в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, повышения коэффициента атерогенности, снижения содержания в крови холестерина липопротеидов высокой плотности. Изучены клеточные факторы липидного обмена гистохимическим методом, выявлено снижение среднего гистохимического коэффициента во всех группах. Ухудшение клинико-функционального состояния и изменения липидного обмена было более выраженным при развитии инсультов в двух сосудистых бассейнах: каротидном и вертебробазиллярном. Применение аторвастатина в течение 2 мес не только способствовало нормализации плазменно-клеточных показателей липидного обмена, но и улучшало клинико-функциональное состояние больных, перенесших повторные ишемические инсульты.

Ключевые слова: липидный обмен, липидсодержащие лейкоциты, повторные ишемические инсульты, аторвастатин.

Важной составляющей современной клинической ангионеврологии является профилактика повторных инсультов в связи с более высокой смертностью при повторных нарушениях мозгового кровообращения, чем при первичных, и значительным ухудшением функциональных возможностей больных вследствие развития новой или усугубления имеющейся неврологической симптоматики [1, 2]. Наиболее частой причиной, вызывающей ишемические нарушения мозгового кровообращения, является атеросклероз церебральных и прецеребральных артерий. К основным факторам риска развития атеросклероза наряду со старческим возрастом, мужским полом, артериальной гипертензией относится увеличение концентрации общего холестерина и липопротеидов низкой плотности при одновременном снижении концентрации липопротеидов высокой плотности [3].

Повышенный уровень липидов в крови является показателем для назначения соответствующих препаратов, оказывающих гиполипидемическое действие. Многочисленными исследованиями доказано, что гиполипидемическими препаратами выбора при первичной

и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний являются статины [4–7]. По механизму действия последние представляют собой ингибиторы фермента ГМГ-КоА-редуктазы, который определяет скорость синтеза холестерина в клетке. Одновременно активность этого фермента влияет на синтез ряда других биологически активных веществ, которые в клетках организма образуются из тех же предшественников, что и холестерин. Предполагается, что многие эффекты, часто называемые плеiotропными (влияние на воспаление, функцию эндотелия и др.), статины оказывают именно благодаря действию на эти вещества, а не на синтез холестерина (соответственно, эти эффекты обозначают как «нелипидные») [8].

Несмотря на имеющиеся в литературе данные, вопросы о роли гиперлипидемии в развитии повторных ишемических инсультов (ПИИ), а также о возможностях препаратов статиновой группы корректировать нарушения липидного обмена у больных с повторными нарушениями мозгового кровообращения остаются до конца не изученными. Это и определило цель данного исследования — изу-

чение плазменно-клеточных показателей состояния липидного обмена у больных с ПИИ и разработка методов коррекции его нарушения.

Материал и методы. Обследовано 110 больных в возрасте от 55 до 73 лет, перенесших два ИИ и более, проходивших лечение в стационарном и поликлиническом неврологических отделениях ОКБ г. Харькова. Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от локализации перенесенных ИИ. В I группу вошли 38 пациентов, перенесших ИИ в одном сосудистом бассейне, во II — 43 человека, перенесших ИИ в обоих каротидных бассейнах, в III — 29 больных, перенесших ИИ в одном или обоих каротидных и вертебробазиллярном бассейнах. В контрольную группу вошли 32 практически здоровых человека той же возрастной категории без клинических признаков цереброваскулярной патологии.

В качестве липидснижающего препарата был использован «Аторвастатин» (СТОРВАС фармацевтической компании «Ранбакси»), который, согласно литературным данным, вызывает более выраженное снижение уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), чем другие препараты группы статинов [6, 9, 10]. Аторвастатин был включен в терапевтический комплекс у 38 больных с вторичными нарушениями мозгового кровообращения (группа А) в стандартной терапевтической дозе 60 мг/сут в течение 2 мес. В группу В вошли 36 больных с ПИИ, отобранные методом случайной выборки, которые в процессе лечения не получали препаратов статиновой группы.

Клинико-функциональное состояние (КФС) обследованных больных оценивали по «Шкале определения степени тяжести состояния больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения» [11]. Шкала включает в себя 5 разделов: жалобы, анамнез, неврологический статус, дополнительные методы обследования (ЭЭГ, ЭхоЭС, КТ или МРТ, УЗДГ, ЭКГ, офтальмоскопия) и демографические показатели (пол, возраст больного) — и позволяет комплексно отобразить объективное состояние больного, учитывая функциональные и структурные церебральные изменения.

Плазменные изменения липидного обмена изучали с помощью энзиматического калориметрического метода, включающего в себя исследование уровней ОХ, ТГ, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/5)$. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$. Для определения состояния клеточных факторов липидного обмена использовали гистохими-

ческий метод выявления процентного содержания лейкоцитов в крови больных. Содержание липидсодержащих лейкоцитов оценивали на основании подсчета 100 клеточных элементов с учетом окраски ядра и цитоплазмы по четырехбалльной системе. Интенсивная окраска отвечала высокому (+++) содержанию липидов в клетке, средняя — умеренному (++) , слабая — незначительному (+). Негативная реакция определялась как ноль. Средний гистохимический коэффициент (СГК) рассчитывали по формуле Г. Астальди и Л. Верга

$$\text{СГК} = 3a + 2b + 1c + 0g / 100,$$

где цифры — степень интенсивности окраски (от +++ до 0), а буквы — число клеток с той или иной интенсивностью окраски; 100 в знаменателе — число подсчитываемых клеток [5, 12].

Больным, которые вошли в группы А и В, комплексное обследование проводили дважды с интервалом в 2 мес в целях оценки эффективности применения аторвастатина.

Результаты и их обсуждение. Исследованым показано, что КФС больных зависело от распространенности ИИ, и чем больше бассейнов было задействовано, тем хуже был данный показатель. Так, средний балл по «Шкале определения степени тяжести состояния больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения» у пациентов I группы с ПИИ в одном и том же бассейне составил (254 ± 17) . У больных II группы, у которых были задействованы оба каротидных бассейна, балл по приведенной «Шкале определения степени тяжести состояния больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения» составил (294 ± 19) , что в 1,2 раза выше показателя больных I группы. У больных III группы, перенесших ИИ в каротидной и вертебробазиллярной системах, тот же показатель составил (358 ± 25) , что в 1,4 раза больше, чем у лиц I группы.

В ходе анализа плазменных показателей липидного обмена выявлено, что у больных с ПИИ наблюдалось достоверное повышение содержания в крови атерогенных фракций на фоне одновременного снижения уровня ХС ЛПВП, более выраженное у больных, перенесших ПИИ в разных сосудистых бассейнах (III группа). Известно, что в составе ЛПНП содержится примерно две трети всего холестерина плазмы, преимущественно в виде эфиров холестерина, и именно эта фракция является наиболее атерогенной [13]. У обследованных больных с ПИИ содержание ХС ЛПНП было повышено в I группе в 1,15 раза, во II — в 1,30 раза, в III — в 1,50 раза относительно контрольных величин. Уровень ОХ в крови был повышен в I и II группах в 1,3 раза, в III — в 1,4 раза. ХЛ ЛПВП был понижен в I группе в 1,8 раза, во II — в 1,8 раза, в III — в 2,6 раза. При оценке КА было выявлено его повышение

во всех группах: в I группе — в 2,0 раза, во II — в 2,1 раза, в III — в 2,4 раза относительно контроля. В целом полученные данные свидетельствовали о том, что у больных с ПИИ наблюдалась гиперлипидемия атерогенного типа в сочетании со снижением антиатерогенного фактора ХС ЛПВП.

Показателем клеточного звена липидного обмена в нашем исследовании служило количество липидсодержащих лейкоцитов в крови больного и оценивалось с помощью СГК. Так, у больных I группы СГК был ниже, чем в контроле, на 5,7 %, во II — на 10,4 %, в III — на 15,1 % (табл. 1). Известно, что липиды являются важными компонентами мембран клеток и выполняют центральную роль в сигнальной трансдукции и регуляции процессов роста и дифференцировки. Однако избыточное накопление липидов в клетке является проапоптотическим стимулом [14]. В условиях гиперлипидемии лейкоциты, обладающие фагоцитарной активностью, поглощают избыточное количество липопротеидов плазмы и депонируют их в липосомах, превращаясь в липофаги или липидсодержащие лейкоциты [3, 5]. Таким образом, существует прямая зависимость между уровнем плазменных показателей липидного обмена и содержанием липофагов в крови. Однако в условиях оксидантного стресса, гиперхолестеринемии уровень фагоцитарной активности лейкоцитов снижается, что было показано в данном исследовании. Это может служить показателем ухудшения компенсаторных возможностей организма [3, 5, 14], так как развитие ИИ в разных бассейнах свидетельствует о более обширном, системном поражении сосудистой

системы, тогда как наличие ПИИ в одном сосудистом бассейне может быть связано с фокальным поражением в виде гипоплазии, локального стеноза как атерогенного, так и неатерогенного генеза и т. д.

Полученные данные у больных с ПИИ в процессе лечения продемонстрировали выраженное гиполлипидемическое действие аторвастатина. Изучив КФС при введении статинов в комплекс фармакотерапевтических мероприятий, мы установили, что в группе А (больные, принимавшие аторвастатин) через 2 мес после начала исследования средний показатель по «Шкале определения степени тяжести состояния больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения» снизился на (43 ± 8) баллов, в группе В (больные, в схему лечения которых статины введены не были) — на (29 ± 9) баллов, что в 1,4 раза меньше, чем в первой (табл. 2). К окончанию исследования (2 мес) у больных группы А была отмечена нормализация уровня ХС ЛПНП в крови до $(2,7 \pm 0,3)$ ммоль/л, снижение уровня ОХ до $(5,2 \pm 0,4)$ ммоль/л и КА до $(2,7 \pm 0,2)$, а также повышение содержания ХС ЛПВП в среднем на $(1,4 \pm 0,2)$ ммоль/л по сравнению с исходными данными. Выявленное повышение СГК у больных группы А до $(2,01 \pm 0,02)$ свидетельствовало о возможности аторвастатина положительно влиять на фагоцитарную активность лейкоцитов в крови, улучшая компенсаторные возможности организма в целом. Лечение препаратом «Аторвастатин» в дозе 60 мг/сут на протяжении 2 мес хорошо переносилось больными.

Таким образом, аторвастатин оказывает высокое гиполлипидемическое действие, спо-

Таблица 1. Показатели КФС и липидного обмена у больных, перенесших ПИИ

Группы больных	КФС, балл	ОХ, ммоль/л	КА, у. е.	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	СГК, у. е.
I (n=38)	254±17	6,50±0,20*	4,30±0,50	2,90±0,07	0,85±0,12*	2,01±0,11*
II (n=43)	294±19	6,70±0,10	4,60±0,31*	3,40±0,15*	0,80±0,35	1,91±0,07*
III (n=29)	358±25	7,40±0,10*	5,30±0,71	3,80±0,18	0,60±0,13	1,81±0,09
Контрольная (n=32)	—	5,05±0,10	2,13±0,27	2,51±0,02	1,58±0,01	2,13±0,27

* $p < 0,05$. Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Показатели КФС и липидного обмена у больных, перенесших повторные ИИ, до и после применения аторвастатина

Группы больных	Период исследования	КФС, балл	ОХ, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	СГК, у. е.
А	До лечения	317±16	6,8±0,7*	4,02±0,38	0,95±0,10*	1,83±0,30*
	После лечения	274±21	5,2±0,4	2,70±0,20	1,40±0,20	2,01±0,20*
В	До лечения	321±19	6,5±0,5	3,90±0,23*	0,93±0,40	1,81±0,10
	После лечения	292±26	5,9±0,3*	3,20±0,30	1,33±0,30	1,92±0,17*

собствует нормализации плазменно-клеточных показателей липидного обмена и эффективен в группах высокого риска развития повторных нарушений мозгового кровообращения на фоне атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. У больных, перенесших повторные ишемические инсульты, были выявлены изменения плазменных показателей липидного обмена атерогенного характера в виде повышения содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности в крови, повышения коэффициента атерогенности, снижения содержания холестерина липопротеидов высокой плотности в крови.

2. При изучении клеточных факторов липидного обмена гистохимическим методом выявления процентного содержания лейко-

цитов в крови больных установлено снижение среднего гистохимического коэффициента во всех группах, что может свидетельствовать о нарушении биоэнергетических процессов у больных, перенесших повторные ишемические инсульты.

3. У больных, перенесших повторные ишемические инсульты, определено ухудшение клинично-функционального состояния и изменения липидного обмена атерогенного характера, более выраженные при развитии инсульта в двух сосудистых бассейнах: каротидном и вертебробазиллярном.

4. Применение аторвастатина в течение 2 мес не только способствовало нормализации плазменно-клеточных показателей липидного обмена, но и улучшало клинично-функциональное состояние больных, перенесших повторные ишемические инсульты.

Список литературы

1. *Гехт А.В.* Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармако-терапии в восстановительном периоде. //www.kital.az./cgibin/catlib2/item.cgi?lang=ru@item=20040628060614239@mode=printvers.
2. *Щербаков А.Е.* Исследование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в комплексе мероприятий вторичной профилактики инсультов. //www.rusmedserv.com/misc/sborn/36.htm-2000.
3. *Григорова И.А.* Острый церебральный ишемический инсульт и плазменно-клеточные показатели липидного обмена. Укр. вісн. психоневрології 1996; 4, 2 (9): 276–280.
4. *Грацианский Н.А.* Уроки церивастатина и результаты исследования «Защита Сердца». Консилиум 2002: 139–143.
5. *Раскин И.М.* Липидсодержащие лейкоциты при ишемической болезни сердца. М.: Медицина, 1977. 155 с.
6. *Jones P.* Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). Am. J. Card. 1998; 81, 5: 582–587.
7. *Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А.* Статины: достижения и новые перспективы. Рос. мед. журн. 2001; 9, 18: 13–16.
8. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Рос. рекомендации. М., 2004. 96 с.
9. *Black D., Bakker-Arkema R., Nawrocki J.* An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA-reductase inhibitor. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 577–584.
10. *Арутюнов Г.П.* Статины и острые коронарные синдромы. Мы на пороге нового стандарта лечения. Клин. фармакология и терапия 2001; 10 (3): 2–8.
11. Пат. України 71780А. Шкала визначення ступеня тяжкості стану хворих, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу. І.А. Григорова, О.І. Дубинська, О.О. Гелетка. Опубл. 15.12.04, бюл. 12.
12. *Томпсон Г.Р.* Изменения плазменных показателей липидного обмена являются атерогенными. Руководство по гиперлипидемии. Лондон, 1990: 85–101.
13. Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch. Intern. Med. 1988; 148: 36.
14. *Small D.M.* The physical chemistry of lipids. Handbook of Lipids. N. Y., London: Plenum Press, 1986: 1–10.

ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ПОВТОРНІ ІШЕМІЧНІ ІНСУЛЬТИ

І.А. Григорова, О.І. Дубинська, О.Л. Товажнянська, В.І. Сало, Л.В. Тихонова

Обстежено 110 хворих у віці від 55 до 73 років, які перенесли два ішемічні інсульти і більше. Вивчено вміст плазмових показників ліпідного обміну, ліпідвміщуючих лейкоцитів, клініко-функціональний стан хворих. У якості ліпідкоригуючого препарату був використаний «Аторвастатин». У хворих, що перенесли повторні ішемічні інсульти, виявлено зміни плазмових показників ліпідного обміну атерогенного характеру у вигляді підвищення вмісту в крові загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, підвищення коефіцієнта атерогенності, зниження вмісту в крові холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Вивчено клітинні фактори ліпідного обміну гістохімічним методом, показано зниження середнього гістохімічного коефіцієнта в усіх групах. По-

гіршення клініко-функціонального стану було більш вираженим при розвитку інсультів у двох судинних басейнах: каротидному та вертебробазілярному. Застосування аторвастатину протягом 2 міс не тільки сприяло нормалізації плазмово-клітинних показників ліпідного обміну, але й покращувало клініко-функціональний стан хворих, що перенесли ішемічні інсульти.

Ключові слова: ліпідний обмін, ліпідвміщуючі лейкоцити, повторні ішемічні інсульти, аторвастатин.

USE OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH RECURRENT CEREBRAL BLOOD DISORDERS

I.A. Grygorova, O.I. Dubinskaya, E.L. Tovazhnyanskaya, V.I. Salo, L.V. Tikhonova

The state in 110 patients of 55–73 years with recurrent cerebral blood circulation disorders plasma lipids and lipid-containing leucocytes, clinical examination has been studied. The atorvastatin for lipid correction was used. In patients with recurrent strokes the atherogenic changes have been ascertained in plasma indexes of lipid metabolism. Namely increasing of TC, LDL-C, VLDL-C and TG, decreasing of HDL-C, lipid-containing leucocytes including calculation of mean histochemical coefficient were detecting. It was admitted, that in patients who had ischemic stroke in carotid and basilar artery was more expressed changes of lipid metabolism and clinical condition. Usage of atorvastatin during 2 months normalized plasmocellular indicators of lipid metabolism and due to improvement clinical condition in patient with recurrent strokes.

Key words: lipid metabolism, lipid-containing leucocytes, recurrent cerebral blood circulation disorders, atorvastatin.

Поступила 03.03.06

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ КРИОДЕСТРУКЦИИ ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР И ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ АУТОКЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ

*В.А. Пяткоп, А.В. Генкин**

Харьковский государственный медицинский университет

**Харьковская областная клиническая больница*

Для лечения больных паркинсонизмом использованы метод стереотаксической криодеструкции вентролатеральных ядер таламуса и введение нейроиндуцированных стромальных аутоклеток. Установлено, что эффективность стереотаксической криодеструкции подкорковых узлов со временем снижается, применение аутологичных клеток стромы костного мозга, индуцированных в нейробласты, приводит к постепенной положительной динамике у больных паркинсонизмом.

Ключевые слова: паркинсонизм, клетки стромы костного мозга, стереотаксис, криодеструкция.

По мнению исследователей, изучающих проблемы патогенеза и лечения больных паркинсонизмом, полного излечения от данного заболевания достичь невозможно [1]. По нашему мнению, облегчение для этих больных можно обеспечить созданием соответствующих внешних и внутренних условий, которые могли бы максимально способствовать их социальной и профессиональной адаптации. К внешним факторам относятся особенности условий быта и работы, которые должны соответствовать реальным возможностям больного. Во многом это зависит от поведения окружающих близких и коллег. К внутренним факторам прежде всего относятся способы коррекции дисфункции дофаминергических структур в организме больного. Как указывают в [1], консервативная терапия больных паркинсонизмом в основном направлена на поиск и применение средств, замедляющих течение болезни. Такими средствами являются препараты леводопы (заместительная терапия), препараты, влияющие на метаболизм леводопы, антихолинергические препараты и агонисты дофаминовых рецепторов. Однако на фоне постоянного повышения дозы ДОФА-содержащих средств у больных возникают осложнения в виде дискинезий и двигательных флюктуаций. Длительный прием антихолинергических средств может вызвать ряд побочных эффектов в виде сухости во рту, развития глаукомы, нарушения памяти, спутанности сознания. Повышение дозы агонистов дофаминовых рецепторов может привести к развитию гипотензии, тошноты, галлюцинаций, эритромелалгии [2].

В связи с возможностью развития указанных осложнений и побочных эффектов, а так-

же с постепенным снижением эффективности медикаментозной терапии были предложены нейрохирургические методы лечения больных паркинсонизмом, которые также имеют разностороннюю направленность. Одни операции носят деструктивный характер, что приводит к прерыванию патологически функционирующих паллидоталамических и таламокортикальных связей при паркинсонизме, нормализации мышечного тонуса и регрессу тремора [3]. Другие оперативные вмешательства преследуют цель стимуляции определенных внутримозговых структур [4]. Имеются и сторонники комбинации данных методов [5, 6]. Однако перечисленные методы нейрохирургических операций носят симптоматический характер и сроки их эффективности исчисляются несколькими годами.

В последнее десятилетие в литературе появился ряд сообщений, посвященных эффективному применению клеточной терапии у больных паркинсонизмом [7]. В основном в этих публикациях описана роль клеток двух видов: эмбриональных нервных и стволовых. Одним из источников получения стволовых клеток является строма костного мозга больного паркинсонизмом [8, 9]. В основе метода нейротрансплантации лежит патогенетический механизм лечения данных больных, направленный на восстановление функции дофаминпродуцирующих структур. Однако остаются нерешенными вопросы выбора оптимального вида клеточной терапии, способа получения и дифференцировки клеток, количества клеток и способа их введения.

Целью работы явилось изучение сравнительной эффективности криодеструкции под-

корковых узлов и введения аутоклеток стро-мы костного мозга (КСКМ), индуцированных в нейробласты, у больных паркинсонизмом.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 62 больных паркинсонизмом (41 мужчина, 21 женщина), средний возраст которых составлял $(58,5 \pm 15,5)$ лет. Продолжительность заболевания — $(7,6 \pm 3,4)$ года. Для установки клинического диагноза использовали шкалу Хен и Яра в модификации Lindvall et al. (1989).

Степень тяжести паркинсонизма определяли по шкале Хен и Яра в баллах:

- 0 — симптомы отсутствуют;
- 1,0 — односторонние проявления синдрома;
- 1,5 — односторонние проявления в сочетании с вовлечением аксиальной мускулатуры;
- 2,0 — двусторонние проявления без постуральной неустойчивости;
- 2,5 — двусторонние проявления, постуральная неустойчивость, которую больной способен преодолевать;
- 3,0 — то же, но эпизодически нуждается в посторонней помощи;
- 4,0 — тяжелое ограничение подвижности, но в «хорошие» дни (или часы) может стоять или ходить без поддержки;
- 5,0 — без посторонней помощи прикован к постели.

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

- быстрый, при котором смена стадий происходит в течение двух или менее лет;
- умеренный, при котором смена стадий происходит в течение 3–5 лет;
- медленный со сменой стадий заболевания в течение более 5 лет.

Учитывая указанные данные и согласно критериям А.Д. Hughes (1992), диагностика паркинсонизма возможна в таких случаях:

- при появлении и наличии в течение года двух из трех основных симптомов паркинсонизма;
- при одностороннем дебюте этих симптомов (или существенной их асимметрии в начале болезни);
- при существенной реакции на терапию препаратами леводопы.

Все наблюдаемые больные были разделены на две группы: I — 43 больных, которым производили стереотаксическую криодеструкцию вентролатеральной группы ядер таламуса (VLTh) и субталамической области (StH); II — 19 больных, которым стереотаксически вводили КСКМ, индуцированные в нейробласты, в субталамическую область супранигральную.

Полученные нами ранее положительные результаты экспериментальных исследований применения КСКМ, индуцированных в нейробласты, на модели паркинсонизма показали целесообразность клинического внедрения этого метода [10].

Аутологичные КСКМ получали из подвздошной кости больного и культивировали по методу, описанному в [10].

Всем больным паркинсонизмом интрацеребрально вводили суспензии КСКМ, индуцированных в нейробласты, в количестве 1×10^6 клеток в 1,0 мл физиологического раствора. На 7-е сутки после операции внутривенно вводили неиндуцированные стромальные клетки в количестве 800 тыс. — 1 млн. клеток. Спустя 3 и 6 мес после стереотаксической операции КСКМ, индуцированных в нейробласты, 11 больным вводили эндолюмбально в количестве до 2×10^6 клеток в объеме 2–3 мл физиологического раствора.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные о степени тяжести и темпе прогрессирования паркинсонизма свидетельствуют о том, что более 2/3 больных обеих групп относятся к степени тяжести болезни, соответствующей 2,5–3,0 баллам по шкале Хен и Яра, и у большинства больных отмечен умеренный темп развития заболевания (66,7 и 58,8 % больных I и II группы соответственно), табл. 1, 2. Таким образом, проанализировав исходные клинические данные, мы отмечаем, что большинство обследуемых больных паркинсонизмом находятся на той стадии заболевания, когда еще в какой-то степени можно достичь их социально-трудовой адаптации. Критерием эффективности криодеструкции подкорковых узлов и введения КСКМ, индуцированных в нейробласты, у больных паркинсонизмом являлась динамика клинических проявлений, которую оценивали по классификации Э.И. Канделя (1981):

Таблица 1. Степень тяжести больных паркинсонизмом по шкале Хен и Яра

Баллы	I группа		II группа	
	абс.	%	абс.	%
2,5	23	53,4	12	63,2
3,0	8	20,0	5	26,3
4,0	12	26,6	2	10,5

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

Темп прогрессирования болезни	I группа		II группа	
	абс.	%	абс.	%
Быстрый	6	14,5	5	26,3
Умеренный	28	66,9	11	58,8
Медленный	8	18,6	3	15,1

- *хороший результат* — тяжесть состояния больного переходит на третью предшествующую стадию и больной принимает противопаркинсонические средства (ППС) в поддерживающей дозе;

- *значительное улучшение* — тяжесть состояния больного переходит на вторую предшествующую стадию, и больной принимает половину первоначальной дозы ППС;

- *небольшое улучшение* — тяжесть состояния больного переходит на одну стадию, но больной принимает прежнее количество ППС;

- *без изменений*;

- *ухудшение*.

Анализ результатов стереотаксической криодеструкции у больных I группы показал, что первые положительные результаты отмечались непосредственно во время стереотаксической операции у 85 % больных, что проявлялось значительным снижением тремора в конечностях, уменьшением ригидности мышц, а зачастую и полной нормализацией мышечно-тонуса.

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

Из представленных данных видно, что эффективность стереотаксической криодеструкции подкорковых узлов с течением времени постепенно снижается (с 85 до 73 % в течение 2 лет), а число положительных результатов, полученных от введения КСКМ, значительно растет. Первое явление можно объяснить, во-первых, прогрессированием заболевания, во-вторых, незначительным объемом криодеструкции подкорковых ядер, что приводит к относительно раннему восстановлению патологических корково-подкорковых связей. Второе явление, по-видимому, связано с нача-

лом функционирования введенных нейроиндуцированных стромальных клеток, а также с результатами стимулирующего действия введенных клеток на собственные резервы организма больного.

Для интраоперационного функционального контроля проведено электроэнцефалографическое (ЭЭГ) и электросубкортикографическое (ЭсКоГ) мониторингирование во время стереотаксических операций введения КСКМ, индуцированных в нейробласты. Ниже приводим клиническое наблюдение.

Б-ной С-о, 58 лет, диагноз: болезнь Паркинсона, дрожательно-ригидная форма. Болеет 8 лет, постоянно принимает ППС (наком, мадопар, циклодол). Эффект от консервативного лечения резко снизился. 12.09.05 больному произведена стереотаксическая операция гидродеструкции вентролатерального ядра зрительного бугра слева и введения аутологичных клеток стромы костного мозга, индуцированных в нейробласты, в левую субталамическую область. Во время операции производилось параллельное ЭЭГ и ЭсКоГ мониторингирование с помощью ЭЭГ-комплекса DX NT32. ЭЭГ регистрировали с лобных отведений, где была выявлена β -активность, которая не изменялась на протяжении всей операции, что свидетельствовало об интактности образований внутренней капсулы. ЭсКоГ регистрировали с области вентролатерального ядра зрительного бугра до и после гидродеструкции. До гидродеструкции регистрировались в основном высокоамплитудная θ - и δ -активность, а также высокочастотная низкоамплитудная активность; после гидродеструкции отмечалось снижение τ - и θ -подобных волн. Из субталамической области регистрировали ЭсКоГ в виде медленных и высокоамплитудных острых волн; после введения КСКМ, индуцированных в нейробласты, регистрирова-

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности стереотаксических операций криодеструкции подкорковых структур и введения КСКМ, индуцированных в нейробласты, в различные сроки после оперативного лечения больных паркинсонизмом, %

Срок обследованных	Динамика клин. проявлений	Криодеструкция VLTh и Sth	Введение КСКМ, индуцированных в нейробласты
После операции	Хороший результат	60,1	17,6
	Значительное улучшение	25,1	35,3
	Небольшое улучшение	5,1	35,3
	Без изменений	6,6	11,8
	Ухудшение	3,2	0
Через 2 года после операции	Хороший результат	33,3	53,3
	Значительное улучшение	40,0	21,0
	Небольшое улучшение	13,9	15,4
	Без изменений	8,0	10,3
	Ухудшение	4,8	0

ли ЭсКоГ в виде δ - и θ -подобной активности более низкой амплитуды, островолновая активность не регистрировалась.

Таким образом, изменение биоэлектрической активности подкорковых образований после гидродеструкции и введения КСКМ, индуцированных в нейробласты, может свидетельствовать в пользу улучшения функциональной активности экстрапирамидной системы, уменьшения ингибирующего влияния базальных ганглиев и облегчения дофаминергической трансмиссии.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной выписан на 10-е сутки после операции. В дальнейшем в течение 4 мес у больного отмечалось постепенное уменьшение тремора практически до полного его исчезновения и нормализация мышечного тонуса в правых конечностях. Кроме того, больной отметил значительное снижение тремора и

уменьшение ригидности в левых конечностях, облегчение ходьбы.

Выводы

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

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

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

Список литературы

1. Садеков Р.А., Вейн А.М. Лечение паркинсонизма. М., 2001. 93 с.
2. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 606 с.
3. Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия. М.: Медицина, 1981. 368 с.
4. Томский А.А., Шабалов В.А. Хроническая электростимуляция субталамического ядра в лечении болезни Паркинсона. *Вопр. нейрохирургии* 2004; 3: 40–44.
5. Анничков А., Холявин А., Мелючева Л. Сочетанные стереотаксические операции в лечении паркинсонизма. *Мат. IV съезда нейрохирургов России*. М., 2006: 447–448.
6. Лапоногов О.О., Костюк К.Р., Медведев Ю.М., Попов А.О. Хирургічне лікування паркінсонізму у хворих з раннім дебютом захворювання. *Укр. нейрохірург. журн.* 2006; 1: 85–86.
7. Шабалов В.А., Федорова И.В., Угрюмов М.В. Нейротрансплантация в лечении болезни Паркинсона (катамнез). *Вопр. нейрохирургии* 2002; 2: 29–33.
8. Drucker-Colin R., Verdugo-Diaz L. Cell transplantation for Parkinson's disease present status. *Cell Mol. Neurobiol.* 2004; 24, 3: 301–316.
9. Prockop D.J., Azizi S.A., Phinney D.G. et al. Potential use of marrow stromal cells as therapeutic vectors for diseases of the central nervous system. *Prog. Brain Res.* 2000; 128: 293–297.
10. Пятикоп В.А., Щегельская Е.А., Горбач Т.В., Микулинский Ю.Е., Киришча В.В. Динамика изменений уровня дофамина в головном мозге и крови крыс с моделью паркинсонизма после трансплантации клеток стромы костного мозга, индуцированных в нейробласты. *Проблемы криобиологии* 2005; 15, 3: 452–454.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СТЕРЕОТАКСИЧНОЇ ДЕСТРУКЦІЇ ПІДКІРКОВИХ СТРУКТУР ТА ВИКОРИСТАННЯ НЕЙРОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ СТРОМАЛЬНИХ АУТОКЛІТИН У ХВОРИХ НА ПАРКІНСОНІЗМ

В.О. П'ятикоп, О.В. Генкін

Для лікування хворих на паркінсонізм використано метод стереотаксичної криодеструкції вентролатеральних ядер таламуса та введення нейроіндукованих стромальних аутоклітин. Встановлено, що ефективність стереотаксичної криодеструкції підкіркових вузлів з часом знижується, використання аутологічних клітин строми кісткового мозку, індукованих в нейробласти, призводить до подальшої позитивної динаміки у хворих на паркінсонізм.

Ключові слова: паркінсонізм, клітини строми кісткового мозку, стереотаксис, криодеструкція.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE STEREOTAXIC CRYODESTRUCTION EFFECTIVENESS OF THE BASAL GANGLIES AND NEURODIFFERENTIAL STROMAL AUTOCELLS APPLICATION IN PARKINSON PATIENTS

V.A. Pyatikop, A.V. Genkin

The methods of the thalamus ventrolateral nucleus cryodestruction and neuroinduced stem autocytes implantation were used for treatment of Parkinson patients. It was determined, that the stereotaxic cryodestruction effectiveness of basal ganglions will be decreased in a period of time and application of bone marrow autocytes induced in neuroblasts will result in constant positive dynamics in Parkinson patients.

Key words: parkinsonism, bone marrow stem cells, stereotaxic, cryodestruction.

Поступила 11.09.06

СПЕЦИФИКА НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В МЕСТАХ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ

А.М. Кожина

Харьковский государственный медицинский университет

Для изучения особенностей формирования и клинической структуры невротических расстройств у подростков, находящихся в условиях пенитенциарной системы, и разработки патогенетически обоснованной системы их коррекции и психопрофилактики проведено комплексное обследование 207 подростков обоих полов с невротическими расстройствами, совершивших правонарушения и находящихся в учреждениях пенитенциарной системы. Систематизированы патогенетически значимые биологические, социальные и психологические факторы формирования невротических расстройств у подростков, которые находятся в условиях пенитенциарной системы. Установлено, что структура невротических расстройств представлена депрессивными, диссоциативными (конверсионными), обсессивно-компульсивными расстройствами и неврастенией. Разработаны комплексные патогенетически обоснованные системы психотерапевтической коррекции и профилактики невротических расстройств у подростков, которые находятся в местах лишения свободы.

Ключевые слова: структура невротических расстройств, системы психотерапевтической коррекции и профилактики невротических расстройств, подростки, пенитенциарная система.

В последнее время отмечается значительный рост развития невротических расстройств среди детского и взрослого населения Украины, характеризующихся значительным патоморфозом клинической картины неврозов и динамики их течения [1, 2].

Неуклонная тенденция к росту развития данной патологии зафиксирована у лиц, находящихся в местах лишения свободы, в частности в подростковых пенитенциарных учреждениях. При этом данный вопрос остается недостаточно освещенным в литературе. Все сказанное определяет актуальность изучаемой проблемы, имеющей высокую медико-социальную значимость [3].

Целью нашей работы явилось изучение особенностей формирования невротических расстройств и их клинической структуры у подростков, находящихся в местах лишения свободы, и разработка патогенетически обоснованных систем их коррекции и психопрофилактики.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 317 подростков обоих полов, совершивших правонарушения и находящихся в учреждениях пенитенциарной системы. У 207 подростков были выявлены психические расстройства непсихотического регистра, соответствующие рубрике МКБ-10 F40–F48 — невротические, связанные со стрессом, соматоформные расстройства.

Контрольную группу составили 86 подростков обоих полов, находящихся на обследовании и лечении в 9-м детском психиатриче-

ском отделении ХОКПБ № 3 с диагнозом невротических расстройств.

В ходе исследования устанавливали патогенетическую взаимосвязь социальных, психологических и биологических факторов в формировании невротических расстройств у подростков, находящихся в условиях пенитенциарной системы; проводили анализ личностных особенностей и специфики формирования патогенного конфликта у несовершеннолетних правонарушителей; систематизировали патогенетически значимые факторы формирования невротических расстройств у подростков, находящихся в условиях пенитенциарной системы; изучали клиническую структуру и особенности синдроменеза невротических расстройств у подростков, совершивших правонарушения; выделяли базовые критерии для построения патогенетической терапии невротических расстройств у подростков, находящихся в условиях пенитенциарной системы; разрабатывали патогенетически обоснованную систему психопрофилактики невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы.

В работе был использован клинико-психопатологический метод исследования, включавший в себя изучение жалоб, оценку психического и соматоневрологического статуса подростков, выделение основных психопатологических синдромов и их динамики. В качестве диагностических критериев использовали критерии МКБ-10; неврологический статус оценивали в соответствии с методически-

ми указаниями по составлению истории болезни в подростковой неврологии Л.О. Бадаляна (1998 г.). В ходе исследования также использовали специально разработанные «Анкету оцінки психічного стану осіб, що знаходяться у місцях позбавлення волі» (рацпредложение № 143 (10), 1998 г.), методику «Діагностика станів соціальної дезадаптації підлітків, що знаходяться в умовах пенітенціарної системи» (рацпредложение № 177 (44), 2000 г.).

Кроме того, использовали клинично-анамнестический метод, дополненный специально разработанными опросниками «Анамнестичним питальником для осіб, що знаходяться у пенітенціарних закладах» (рацпредложение № 141 (8), 1998 г.), «Карту-опитувальник для виявлення психотравмуючих факторів у осіб, що знаходяться в умовах пенітенціарної системи» (рацпредложение № 179 (46), 2000 г.), «Виявлення факторів ризику виникнення психоневрологічних захворювань» (рацпредложение № 207 (11), 2002 г.), «Виявлення факторів соціальної ізоляції та строгої регламентації поведінки серед осіб молодого віку, які відбувають покарання в місцях позбавлення волі, що сприяють виникненню невротичних та дезадаптаційних розладів» (рацпредложение № 242 (22), 2003 г.). Психодиагностический метод был представлен такими методиками, как «Способ определения суицидального риска» (В.Л. Гавенко с соавт., 2001 г.), «Способ оценки самосознания смерти» (В.Л. Гавенко с соавт., 2001 г.), сокращенный многофакторный опросник личности — СМОЛ (В.П. Зайцев, 1981 г.), модифицированный вариант теста «Незаконченные предложения» — «Метод ознаки ступеня конфліктності підлітків, що знаходяться в умовах пенітенціарної системи» (рацпредложение № 178 (45), 2000 г.). Кроме того, был использован электрофизиологический метод, включавший в себя электроэнцефалографическое исследование с помощью программно-технического комплекса DX-NT32 и реографическое обследование с использованием систем компьютерной реографии Regina-2000 и Regina-2002, а также исследования процента электроотрицательных ядер буккальных клеток с помощью прибора «Биотнест» (В.Г. Шахбазов, 1996 г.). Полученные данные обработаны методами математической статистики: результаты представлены в виде среднего значения \pm ошибка репрезентативности при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведена систематизация патогенетически значимых факторов формирования невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы. В частности, установлено, что патогенетическую значимость в формировании личностного конфликта приобретают

постоянный надзор, обыски — у (67,2 \pm 4,3) % мальчиков и (76,9 \pm 4,4) % девочек, ограничение свободы передвижения — у (68,9 \pm 4,2) и (55,1 \pm 5,2) % соответственно, строгий внутренний распорядок — у (59,8 \pm 4,1) и (41,2 \pm 5,2) %, замкнутая система общения — у (56,4 \pm 4,5) и (46,2 \pm 5,3) % соответственно, коренная ломка жизненного стереотипа — у (58,7 \pm 4,5) % мальчиков и (61,4 \pm 5,1) % девочек, тяжелый физический труд в производственных мастерских — у (44,6 \pm 4,5) и (39,1 \pm 5,1) % — и неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия содержания — у (36,4 \pm 4,4) и (43,2 \pm 5,2) % соответственно. Необходимо отметить, что (44,3 \pm 4,6) % несовершеннолетних мужского пола не видят необходимости посещать занятия в школе, считая это «дополнительным наказанием», девочки, напротив, более охотно посещают занятия, стремятся получить среднее образование, негативно к учебе относятся (22,1 \pm 4,4) % обследованных женского пола ($p < 0,05$).

Остановившись на социально-психологическом аспекте изучаемой проблемы, отметим, что большинство делинквентных подростков — (58,4 \pm 3,4) % — воспитывались по типу гипопротекции, эмоционального отвержения, таким детям необходима психологическая поддержка и эмоциональное тепло, отсутствие которых со стороны работников учреждений пенитенциарной системы в сочетании со специфической режимных мероприятий приводят к невротическим расстройствам.

Необходимо отметить, что (22,3 \pm 2,8) % обследованных, напротив, воспитывались в духе потворствующей гипопротекции, при сочетании недостаточного родительского надзора с некритичным отношением к поступкам подростка, желанием родителей оправдать его и любой ценой избежать наказания. Попадание в места лишения свободы и отсутствие привычной потворствующей защиты являются для таких несовершеннолетних хронической конфликтной ситуацией, сопровождающейся крахом его завышенных притязаний, что, в свою очередь, приводит к психическим расстройствам невротического характера.

Приведенные социальные факторы определяют типичные личностные черты обследованных подростков: повышенную возбудимость и неуравновешенность, конфликтность в отношениях, обидчивость и злопамятность, лабильность эмоций, демонстративность эмоциональных проявлений, тревожную мнительность, эмоциональную лабильность, несдержанность аффекта и влечений. При этом у обследованных подростков в профиле личности по шкалам СМОЛ преобладают пики по шкале психопатии, истерии, депрессии, ипохондрии, паранойи (более характерные для

мальчиков) и психастении (более характерные для девочек), $p < 0,05$.

Наиболее часто несовершеннолетние предъявляют жалобы на сниженный фон настроения, чувство тревоги, нередко — на чувство тоски, постоянного внутреннего напряжения, различного рода страхи, навязчивые мысли, трудности в адаптации к режимным мероприятиям, повышенную истощаемость внимания, трудности в понимании смысла полученной информации, головные боли, головокружения, гиперестезии и парестезии. У 76 % обследованных выявлены различные расстройства цикла «сон-бодрствование», влияющие на перераспределение клинической симптоматики.

Необходимо отметить, что для клинической картины невротических расстройств у обследованных подростков облигатными явились астенический симптомокомплекс и вегетативные расстройства симпатoadреналовой, вагосинуслярной или смешанной направленности.

На основании данных клинического обследования подростков, находящихся в местах лишения свободы, установлено, что структура невротических расстройств представлена депрессивными расстройствами, а именно кратковременной депрессивной (F.43.20) и смешанной тревожно-депрессивной реакцией (F.43.21), у (28,2±3,1) % обследованных; диссоциативными (конверсионными), в частности смешанными диссоциативными, расстройствами (F.44.7), у (26,3±3,1) %; неврастений (F.48.0) — у (23,9±2,9) % и обсессивно-компульсивными расстройствами (F.42) — у (21,6±2,8) %, которые имеют свою специфику и варианты течения ($p < 0,05$).

В клинической картине депрессивных расстройств у несовершеннолетних правонарушителей наиболее часто наблюдаются подавленность настроения и аффект тоски, астенические симптомы, а также различные тревожные проявления. В ряде случаев отмечаются кратковременные бурные реакции на незначительные эмоциональные события, несоответствие эмоциональных реакций ситуации. На основе данных клинико-психопатологического исследования выделены следующие варианты депрессивных расстройств: тревожный — (44,2±3,4) % подростков, неврастенический — (38,9±3,4) %, астено-апатический — (9,7±2,1) % и меланхолический — (7,3±1,8) % ($p < 0,05$).

При тревожном варианте депрессии отмечаются сниженный фон настроения, раздражительность, гиперестезии, чувство тоски, тревоги, внутреннего напряжения, беспокойства с невозможностью расслабиться, истерические проявления. Неврастенический вариант наряду с аффектом тоски и тревоги вклю-

чает в себя разнообразные страхи и опасения, астенические проявления и вегетативные пароксизмы. Астено-апатический вариант характеризуется повышенной утомляемостью, вялостью, истощаемостью, бездеятельностью, равнодушием, отсутствием интереса к общению со сверстниками при сниженном фоне настроения, раздражительности, повышенной восприимчивости к ранее нейтральным раздражителям, апатии. Меланхолический вариант характеризуется сниженным фоном настроения, аффектом тоски, частыми лагримальными реакциями, мыслями о собственной малоценности, идеями самообвинения и самоуничтожения, психомоторной заторможенностью, ипохондрическими проявлениями, соматовегетативными расстройствами.

В клинической картине диссоциативных (конверсионных) расстройств преобладают аффективные истероневротические реакции в виде всплесков ярости, обидчивости, демонстративности, угроз и оскорблений, аффективных разрядов с демонстративно-шантажными суицидальными поступками с расчетом «игры на публику». При этом подростки сохраняют контроль над ситуацией и своим поведением, стремятся привлечь к себе внимание. Одними из постоянных жалоб являются головные боли — у (54,8±1,8) % обследованных, локализованные чаще всего в области лба, виска, темени, сопровождающиеся чувством жжения, «ползания мурашек», либо по типу «истерического гвоздя», на фоне появления шума и звона в ушах, головокружения. Интенсивность головных болей колеблется, чаще всего они возникали либо усиливались после эмоционального напряжения или при отрицательных установках на физический и умственный труд. У (41,8±3,4) % подростков отмечаются двигательные расстройства, проявляющиеся в виде гиперкинезов или произвольных движений (дрожки, вздрагиваний). Гиперкинезы носят характер тиков, тремора конечностей, блефароспазма, зависят от эмоционального состояния, они временно ослабевают или могут исчезнуть при переключении внимания. В ряде случаев отмечаются сенсорные нарушения, проявляющиеся расстройствами чувствительности (анестезии, гипер- и гипостезии) и болевыми ощущениями в различных частях тела. Характерными являются вегетативные пароксизмы, наиболее часто начинающиеся с неприятных ощущений в области эпигастрия, «кратковременной остановки дыхания» с элементами ларингоспазма, «комка в горле», выраженных парестезий. Специфика протекания астенического симптомокомплекса заключается в диссоциации между предъявляемыми жалобами на астенические проявления и действительными объек-

тивними данными клинического наблюдения. Так, подростки при жалобах на быструю утомляемость, общую слабость были способны выполнить большой объем работы, особенно при наличии положительного стимула.

В клинической картине невращения обследованных подростков ведущим явился астенический симптомокомплекс — у $(97,9 \pm 0,9) \%$. В $(45,6 \pm 3,4) \%$ случаев на фоне ярко выраженного астенического симптомокомплекса возникает сенсбилизация к внешним раздражителям, в особенности в период отхода ко сну и в процессе засыпания, а также к физиологическим ощущениям. Наблюдаются чувство снижения умственной продуктивности после незначительного интеллектуального напряжения — в $(45,6 \pm 3,4) \%$, повышенная слабость и утомляемость при физическом напряжении — в $(48,2 \pm 3,4) \%$, внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться — в $(36,8 \pm 3,3) \%$, немотивированное беспокойство — в $(35,4 \pm 3,3) \%$, тревога — в $(37,2 \pm 3,3) \%$, раздражительность — в $(47,3 \pm 3,4) \%$. $(56,2 \pm 3,4) \%$ обследованных предъявляют жалобы на головные боли, преимущественно на боли в виде «шлема» или диффузные, в субъективной оценке подростков характеризующиеся как сдавливание, стягивание, покалывание и т. п., усиливающиеся при резких поворотах головы или изменениях положения тела с иррадиацией в область шеи, позвоночника, распространяясь на туловище и конечности, на фоне появления шума и звона в ушах, головокружения. В ряде случаев головные боли сопровождаются гиперестезией кожных покровов, когда до головы невозможно дотронуться и даже расчесывание волос вызывает боль. Интенсивность головных болей колеблется, чаще всего они возникают либо усиливаются после физического и умственного напряжения.

Описанная клиническая симптоматика имела различную структуру синдромокомплекса у $(57,4 \pm 3,4) \%$ обследованных, проявляющуюся в рамках гиперстенического варианта течения и у $(42,6 \pm 3,4) \%$ подростков — в рамках гипостенического варианта.

Первый характеризуется ярко выраженной раздражительностью, несдержанностью, нетерпеливостью, которые усиливаются при утомлении и напряжении, склонностью к пароксизмальным кратковременным либо затяжным аффективным реакциям. Данные проявления чаще всего обусловлены дополнительными психотравмирующими обстоятельствами и в основном базируются на защитных психологических механизмах, определяемых борьбой за выживание в условиях тюремной субкультуры. Для второго варианта свойственны преобладание астенического компонента, как физического, так и психического, сниже-

ние работоспособности и интереса к окружающему, появление постоянного чувства усталости, разбитости. Для девочек характерны частые лагримальные реакции, для юношей — множество соматических жалоб — кардиалгии, неприятные ощущения в области сердца, дискомфорт в эпигастрии и т. п.

В клинической картине обсессивно-компульсивных расстройств у обследованных больных наиболее часто наблюдаются внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться — у $(36,8 \pm 3,3) \%$ обследованных, различного рода навязчивые страхи — у $(44,1 \pm 3,4) \%$, навязчивые мысли — у $(39,2 \pm 3,3) \%$, навязчивые движения — у $(41,1 \pm 3,4) \%$ и действия — у $(37,5 \pm 3,3) \%$, немотивированное беспокойство — у $(35,4 \pm 3,3) \%$, тревога — у $(37,2 \pm 3,3) \%$, отрицательная эмоциональная окраска переживаний — у $(65,4 \pm 3,3) \%$, эмоциональная лабильность — у $(42,1 \pm 3,4) \%$, астенический симптомокомплекс — у $(92,4 \pm 1,8) \%$, для $(45,3 \pm 5,2) \%$ девочек характерны частые лагримальные реакции ($p < 0,05$).

Нами выделены следующие варианты обсессивно-компульсивных расстройств: фобический — в $(34,7 \pm 3,3) \%$, компульсивный — в $(29,3 \pm 3,1) \%$ и обсессивный — в $(36,1 \pm 3,3) \%$.

Для фобического варианта характерно наличие изолированных навязчивых страхов, тесно связанных с тревожной мнительностью в отношении своей оценки в глазах окружающих; для компульсивного — навязчивые действия в виде изолированных, моносимптомных двигательных расстройств, чаще всего тиков, возникновением навязчивых ритуалов, используемых подростками для предупреждения возможных неудач; для обсессивного — доминирование навязчивых мыслей, чаще всего в виде сомнений в правильности принятых решений и действий, обусловленных тревожной мнительностью в отношении предполагаемых несчастий, навязчивых воспоминаний пережитого.

На наш взгляд, особенностью клинической картины невротических расстройств у изучаемого контингента является тенденция к пароксизмальным кратковременным — в $(41,2 \pm 3,4) \%$ случаев — либо затяжным — в $(56,2 \pm 3,4) \%$ — аффективным реакциям, которые базировались в основном на защитных психологических механизмах, определяемых борьбой за выживание в условиях тюремной субкультуры.

Как показали результаты исследования, для клинической картины невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы, облигатными являются вегетативно-сосудистые пароксизмы. У подростков контрольной группы также наблюдается вегетативная лабильность, однако выражен-

ные сосудистые кризы характерны только для подростков с диссоциативными (конверсионными) расстройствами и неврастениями.

У (40,9±3,4) % несовершеннолетних правонарушителей с депрессивными расстройствами вегетативные кризы имели симпатoadреналовую направленность: начинались с озноба, сопровождались учащенным сердцебиением, нередко с чувством онемения или похолодания конечностей; у (59,1±3,4) % — вагоинсулярную направленность: начинались с элементов «замирания сердца», одышки, чувства «прилива жара к лицу или телу», сменяющимся ознобом и тахикардией. Структуру криза у подростков с диссоциативными (конверсионными) расстройствами можно отнести к смешанным, имеющим тесное переплетение как симпатoadреналовых, так и базальных феноменов; у подростков, страдающих неврастениями, — к смешанным с преобладанием парасимпатических сдвигов; у подростков с обсессивно-компульсивными расстройствами — к симпатoadреналовым и смешанным, характеризующимся переплетением симпатoadреналовых и вагоинсулярных проявлений.

Результаты клинко-неврологических, электроэнцефало- и реоэнцефалографических исследований свидетельствуют о нарушении функциональной активности мезодизэнцефальных, гипоталамических и других структур лимбической системы головного мозга, ее взаимосвязи с неокортексом, что является базисом формирования синдромогенеза невротических расстройств у деликвентных подростков.

По данным анализа уровня и направлений конфликтности у несовершеннолетних правонарушителей наибольший уровень эмоциональной напряженности выявлен по отношению к семье — у (97,5±1,1) % обследованных, к страхам и опасениям — у (91,4±1,9) %, отцу — у (88,3±2,2) %, товарищам — у (72,8±3,1) %, сознанию вины — у (73,2±3,1) %, прошлому — у (72,8±3,1) %, при этом у них возникает непреодолимый конфликт в отношении будущего — у (53,1±5,2) % девочек и (24,2±3,9) % мальчиков ($p < 0,05$).

У подростков с депрессивными расстройствами отмечается повышение уровня суицидального риска, что особенно характерно для девочек-правонарушительниц. В основной группе обследованных данный показатель составил 28,5 балла у мальчиков и 32,5 балла у девочек. Кроме того, отмечены низкие результаты обследования по методике самосознания смерти у лиц основной группы: мальчики — 20,1 балла, девочки — 20,6 балла, что может быть проявлением склонности к совершению суицидальных действий. Попытки самоубийства совершали (38,2±4,5) % мальчиков и (42,4±5,2) % девочек-преступников ($p < 0,05$).

На основе полученных данных, отражающих механизмы формирования невротических расстройств у несовершеннолетних, находящихся в местах лишения свободы, разработаны методы коррекции данных нарушений с дифференцированным использованием комплекса психотерапевтических методик и медикаментозного лечения. Однако возможность выбора медикаментозных средств в условиях медико-санитарных частей воспитательно-трудовых колоний резко ограничена.

Ведущее место в лечении невротических расстройств принадлежит комплексным психокоррекционным программам, включающим в себя:

- рациональную психотерапию, направленную на вскрытие патогенетической сути конфликта, определяющего запуск невротической реакции, коррекцию неадекватных эмоциональных реакций, активацию позитивных особенностей личности, переработку патологического стереотипа поведения, нормализацию системы эмоционально-волевого реагирования, изменение системы отношений;
- групповую терапию в модификации Эйдмиллера, направленную на повышение способности подростков адекватно реагировать на пенитенциарные проблемные ситуации и принимать конструктивные решения;
- личностно-ориентированную психотерапию по Карвасарскому, Инсуриной и Тышляковой, направленную на формирование адекватного самосознания, раскрытие и переработку внутреннего психологического конфликта, коррекцию неадекватных личностных отношений.

Для активного участия подростков в реализации психотерапевтической программы целесообразно введение методов психической саморегуляции. Аутогенную тренировку применяли в различных модификациях в зависимости от вида невротического расстройства. Так, при депрессивных расстройствах использовали аутогенную тренировку в модификации Клейнзорге и Клумбиеса, направленную на купирование тревожной симптоматики, активацию защитных психологических механизмов; при диссоциативных (конверсионных) расстройствах — методику «Сегментарный тренинг» в нашей модификации для избирательного устранения отдельных манипулятивных симптомов; при неврастении — психотонический вариант Шогама-Мировского, направленный на повышение самооценки и адекватного восприятия окружающих, купирование астенической симптоматики; кроме того, при обсессивно-компульсивных расстройствах использовали модификацию Клейнзорге и Клумбиеса, направленную на изменение отношения к навязчивым состояниям, выработку чувства

безразличия к ним. В комплексе с описанными психотерапевтическими методиками применяли метод музыкотерапии, основанный на программе «Морфей 2» и направленный на потенцирование психотерапевтических воздействий, стабилизацию вегетативного статуса, коррекцию цикла «сон-бодрствование».

В результате проведения представленных психотерапевтических мероприятий у большинства подростков уже после 4–5-го занятия отмечалась положительная динамика. Наряду со снижением количества жалоб, степени выраженности клинической симптоматики происходило купирование соматовегетативных расстройств и нормализация сна.

Нами разработана система профилактических мероприятий, охватывающая все этапы прохождения подростком учреждений пенитенциарной системы. Описание профилактических мероприятий дано в зависимости от этапа пребывания в воспитательно-трудовых колониях, поскольку каждый этап имеет свою специфику. Система психопрофилактики невротических расстройств должна включать в себя меры первичной психопрофилактики — разработку и внедрение новых принципов режима, его коренную гуманизацию; ликвидацию педагогической запущенности вторичной психопрофилактики — раннюю диагностику невротических расстройств, своевременное и адекватное их лечение в условиях медицинских частей воспитательно-трудовых колоний и третичной психопрофилактики — профилактику рецидива невротических расстройств, корректировку всех воспитательных и режимных мероприятий с учетом психического состояния правонарушителя.

В результате проведения представленной системы психопрофилактической работы в условиях пенитенциарной системы у большинства подростков отмечалась положительная динамика психического состояния, невротическая симптоматика редуцировалась, в 92,6 % наблюдений рецидивирования заболевания не наступало.

Выводы

1. В формировании невротических расстройств у подростков, находящихся в местах

лишения свободы, лежит многофакторная обусловленность, в которой биологические, социальные и психологические факторы представлены в неразрывном комплексе, определяющем специфику пато- и синдромогенеза психических расстройств у несовершеннолетних заключенных.

2. Структура невротических расстройств представлена депрессивными, диссоциативными (конверсионными) расстройствами, неврастенией и обсессивно-компульсивными расстройствами, имеющими свою специфику и варианты течения.

3. В структуре депрессивных расстройств у несовершеннолетних правонарушителей выделены: тревожный, неврастенический, астено-апатический и меланхолический варианты. Диссоциативные (конверсионные) расстройства у подростков, находящихся в местах лишения свободы, проявляются комплексом аффективных, вегетативных, двигательных и сенсорных нарушений; клиническая структура неврастения — гипер- и гипостеническими вариантами; клиническая структура обсессивно-компульсивных расстройств — фобическим, компульсивным и обсессивным вариантами.

4. Характерными для клинической картины невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы, были обязательность астенического симптомокомплекса, вегетативных пароксизмов, а также нарушение цикла «сон-бодрствование», оказывающее влияние на перераспределение клинической симптоматики, определяемых биологической основой синдромогенеза — широкой распространенностью пре- и постнатальной патологии, неоднократными черепно-мозговыми травмами, злоупотреблением алкоголем и токсическими веществами.

5. Особенностью течения невротических расстройств у делинквентных подростков является наличие кратковременных аффективных расстройств поведения, обусловленных, на наш взгляд, защитными психологическими механизмами, определяющимися борьбой за выживание в условиях тюремной субкультуры.

Список литературы

1. Підкоритов В.С., Батков В.І., Бучок Ю.С. Особливості реакції дітей на стресові події. Невротичні розлади та порушення поведінки у дітей та підлітків: Мат. наук.-практ. конференції. Харків, 2001: 82–84.
2. Михайлов Б.В., Федосеев В.А. Психотерапія в сучасних умовах медично-соціальної реабілітації дітей та підлітків. Сучасні фармакотерапевтичні підходи в дитячій психіатрії: Мат. наук.-практ. конференції. Харків, 2005: 61–63.
3. Гавенко В.Л. Проблеми надання психіатричної допомоги підліткам, які знаходяться в умовах пенітенциарної системи. Експерим. і клин. медицина 2000; 3: 66–67.

СПЕЦИФІКА НЕВРОТИЧНИХ РОЗЛАДІВ У ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ В МІСЦЯХ ПОЗБАВЛЕННЯ ВОЛІ**Г.М. Кожина**

З метою вивчення особливостей формування і клінічної структури невротичних розладів у підлітків, які знаходяться в умовах пенітенціарної системи, та розробки патогенетично обґрунтованої системи їх корекції і психопрофілактики проведено комплексне обстеження 207 підлітків обох статей з невротичними розладами, які скоїли правопорушення та знаходяться в установах пенітенціарної системи. Систематизовано патогенетично значущі біологічні, соціальні та психологічні фактори формування невротичних розладів у підлітків, які знаходяться в умовах пенітенціарної системи. Встановлено, що структура невротичних розладів подана депресивними, дисоціативними (конверсійними), obsесивно-компульсивними розладами та неврастенією. Розроблено комплексні патогенетично обґрунтовані системи психотерапевтичної корекції та профілактики невротичних розладів у підлітків, що знаходяться в місцях позбавлення волі.

Ключові слова: структура невротичних розладів, системи психотерапевтичної корекції та профілактики невротичних розладів, підлітки, пенітенціарна система.

SPECIFICS NEUROTIC DISORDERS IN ADOLESCENTS IN CONDITIONS OF PENAL SYSTEM**A.M. Kozhina**

With the purpose of study of features of forming and clinical structure of neurotic disorders in adolescents in conditions of the penal system and working out of the pathogenetically grounded system of their correction and psychoprophylaxis is conducted complex examination of 207 adolescents which neurotic disorders, who are committed offences and being found in establishments of the penal system. Systematization of pathogenetically significant of biological, social and psychological factors of neurotic disorders forming at adolescents being found in the conditions of the penal system has been conducted. It was determined that the structure of the neurotic disorders has been presented by depressive, dissociative (conversive) disorders, neurasthenia and obsessive-compulsive disorders. The complex pathogenetically grounded systems of psychotherapeutic correction and prophylaxis of neurotic disorders at adolescents being found in the places of imprisonment have been developed.

Key words: structure of the neurotic disorders, systems of psychotherapeutic correction and prophylaxis of neurotic disorders, adolescents, penal system.

Поступила 06.07.06

КЛИНИЧЕСКАЯ ТИПОЛОГИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

В.Л. Гавенко, И.Н. Стрельникова

Харьковский государственный медицинский университет

В целях клинико-психопатологической характеристики непсихотических аффективных расстройств у больных с разными формами эпилепсии и разработки принципов их профилактики и реабилитации больных проведено комплексное обследование 107 лиц с установленным диагнозом эпилепсии, у которых в интериктальном периоде выявлены аффективные расстройства. Установлено, что у обследованных больных отмечаются аффективные реакции, депрессивные расстройства, обсессивно-фобические нарушения и дисфории. При этом депрессивные расстройства представлены тоскливыми, адинамическими, ипохондрическими, тревожными вариантами и депрессиями с деперсонализационными нарушениями. В зависимости от этиологии выделяют такие варианты аффективных расстройств у больных эпилепсией: нозогенные, психогенные, вызванные приемом противоэпилептических препаратов и сочетанные. Разработана патогенетически обоснованная комплексная система психотерапевтической помощи при аффективных расстройствах у больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, аффективные расстройства, психотерапевтическая помощь.

Эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных нервно-психических заболеваний, занимая в структуре неврологической патологии 3-е, а в психиатрической — 4-е место среди других болезней. Многообразие ее проявлений определяет неизменно актуальность данной проблемы для здравоохранения [1, 2].

Одно из ведущих мест в клинике непсихотических психических расстройств при эпилепсии занимают аффективные нарушения, при которых нередко наблюдается тенденция к хронификации. Нарушения эмоциональной сферы являются препятствием к полноценному восстановлению здоровья пациента, несмотря на достигнутую противоэпилептическим лечением ремиссию припадков, снижают качество жизни больных, способствуют ухудшению работоспособности и затрудняют социальную адаптацию [1, 3].

Цель настоящего исследования — комплексное изучение факторов риска и особенностей формирования непсихотических аффективных расстройств у больных эпилепсией и разработка принципов их коррекции и реабилитации больных.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 167 человек обоего пола (100 мужчин и 67 женщин) в возрасте 18–45 лет. В основную группу вошло 107 больных с установленным диагнозом эпилепсии, уточненной локализацией очага и сроком заболевания, не превышающим 10 лет, у которых в межприступном периоде имелись непсихотические аффективные расстройства. Контроль-

ную группу составили 60 больных с установленным в соответствии с МКБ-10 диагнозом органических аффективных расстройств и тревожного расстройства органической природы, которые развивались на фоне резидуально-органической патологии травматического, инфекционного либо сосудистого генеза.

В ходе исследования на основе системного подхода изучали особенности формирования аффективных расстройств у больных эпилепсией; определяли роль биологических, социальных и психологических факторов в синдромогенезе аффективных расстройств у больных эпилепсией с выявлением ведущих факторов риска; изучали этиопатогенетические особенности формирования и специфику клинической картины непсихотических аффективных расстройств у больных эпилепсией в межприступном периоде; особенности церебрального электрогенеза с помощью электроэнцефалографического исследования и оценивали их в межприступном периоде у больных эпилепсией с клиническими проявлениями непсихотических аффективных расстройств; разрабатывали принципы коррекции и реабилитации больных с аффективными расстройствами при эпилепсии для оптимизации лечебного процесса.

В исследовании использованы следующие методы: клинико-психопатологический, включающий в себя изучение жалоб, оценку психического статуса больных с выделением основных психопатологических синдромов и их динамики; в качестве диагностических критериев — критерии МКБ-10; соматиче-

ский и неврологический статус оценивали по общепринятым клиническим критериям; больных дополнительно осматривали терапевт и невролог; также специально была разработана карта обследования больного эпилепсией; клиничко-анамнестический, дополненный специально разработанным опросником «Выявление факторов риска возникновения аффективных расстройств у больных эпилепсией» (рацпредложение ХГМУ № 246 (26), 2003); психодиагностический с использованием клинических шкал тревоги и депрессии Гамильтона (М. Hamilton, 1967), адаптированных к МКБ-10 (Г.П. Пантелеева, 1988), опросника нервно-психического напряжения (Т.А. Немчин, 1984), шкалы астенического состояния (в модификации Т.Г. Чертовой, 1981), шкалы сниженного настроения — субдепрессии (модификация Т.Н. Балашовой, 1984), теста СМОЛ (В.П. Зайцев, 1981), методики самооценки (С.Я. Дембо-Рубинштейн, 1970); электрофизиологический — с помощью программно-технического комплекса DX-NT32; катамнестический и методы математической статистики.

Результаты и их обсуждение. Полученные в ходе клиничко-анамнестического и клиничко-психопатологического анализов данные позволили нам систематизировать аффективные расстройства у обследованных больных основной группы по причине их возникновения. Мы выделили: психогенные (у 35,7 % обследованных); сочетанные (у 30,7 %); лекарственные, развившиеся вследствие влияния противосудорожных препаратов (у 22,3 %), и нозогенные, спровоцированные самим заболеванием (у 11,3 %).

Психогенные аффективные расстройства возникали как реакция на наличие заболевания эпилепсией, переживание ограничений, которые накладывает заболевание, как результат отношения общества к больному эпилепсией. В клиничко-анамнестической картине отмечались тоскливые и тревожные депрессии, обсессивно-фобические расстройства, эпилептические дисфории. Сочетанные расстройства возникали вследствие сочетанного влияния экзо- и эндогенных факторов и проявлялись в виде тревожно-депрессивной симптоматики, аффективных реакций, дисфорий. Лекарственные расстройства возникали вследствие влияния противосудорожных препаратов: в результате передозировки и, как следствие, специфического побочного эффекта действующего вещества. При этом, как показали результаты исследования, депрессивные состояния возникали при приеме барбитуратов, дифенина и вигабатрина. Сукцинамиды вызывали повышенную раздражительность, страхи, агрессию, которые напрямую были связаны с их дозировкой, бензодиазепины — повышенную

утомляемость, слабость на фоне некоторой заторможенности и замедленности психических функций. Нозогенные расстройства были обусловлены самим эпилептическим процессом и проявлялись в виде непсихотических депрессий с тоскливо-злобным аффектом, расстройством сна, интенсивность выраженности данных расстройств зависела от клиники самой эпилепсии, т. е. ее тяжести, длительности, частоты приступов, терапевтической резистентности.

В ходе углубленного анализа результатов клиничко-психопатологического и психодиагностического исследования выделены следующие клиничко-варианты непсихотических аффективных расстройств у больных эпилепсией в межприступном периоде: депрессивные расстройства (у 39,6 % обследованных), аффективные реакции (у 24,3 %), дисфории (у 24,2 %) и обсессивно-фобические расстройства (у 16,9 %).

Депрессивные расстройства включали в себя: тоскливые депрессии (у 46,7 % обследованных) с преобладанием тоскливого аффекта со стойким снижением настроения, при этом больные отмечали душевный дискомфорт, тяжесть в груди, возникающие на фоне физического недомогания и сопровождающиеся моторным беспокойством. Адинамические депрессии (у 29,4 %) протекали на фоне сниженной активности и гипобулии: больные большую часть времени находились в постели, с трудом выполняли несложные функции по самообслуживанию. Ипохондрические депрессии (у 14,2 %) сопровождалась ипохондрически окрашенными фобиями, сенестопатиями с интракраниальной локализацией. Тревожные депрессии (у 8,9 %) проявлялись в виде немотивированного беспокойства, страхов, тревоги, опасений. Депрессии с деперсонализационными нарушениями (у 0,8 %) характеризовались доминированием в клиничко-анамнестической картине ощущений измененности восприятия собственного тела, окружающего, времени, указанные переживания носили фрагментарный характер.

Аффективные реакции представляли собой кратковременные вспышки раздражительности, тревоги, неудовлетворенности, возникающие в ответ на те или иные психотравмирующие факторы. В отличие от дисфорий, которые также иногда провоцируются психогенными факторами, аффективные реакции имели непосредственную причинно-следственную связь с психогенными моментами и вне связи с психогенией не наступали.

Дисфории протекали в форме коротких эпизодов, в их структуре нередко формировались протестные реакции, астеноипохондрические проявления, раздражительность, аффект злости.

Обсессивно-фобические расстройства включали в себя пароксизмальные тревожные состояния с симптомами кардио-, агора- и социофобий, в ряде случаев наблюдались навязчивые действия, мысли.

Результаты клинико-психопатологического и психодиагностического исследований показали, что для обследованных больных наиболее типичны следующие личностные черты: низкая коммуникативность, тревожная мнительность, склонность к драматизации, негативной оценке событий и фактов, ипохондрический фон настроения, неуверенность в себе, эгоцентризм, раздражительность. При этом в ходе анализа особенностей личности по шкалам СМОЛ установлено, что у обследованных больных эпилепсией преобладали пики по шкалам депрессии, ипохондрии и истерии. Изучена степень выраженности нервно-психического напряжения, астенического состояния, тревоги и депрессии по специальным диагностическим шкалам. При сравнительном анализе полученных данных определено, что по шкале сниженного настроения — субдепрессии — во всех обследованных группах достоверно чаще отмечалось умеренное снижение настроения. По шкале астенического состояния установлено, что для больных с сочетанными аффективными расстройствами характерна умеренная астения, тогда как для трех остальных групп характерны слабые астенические проявления. По клиническим шкалам депрессии и тревоги Гамильтона во всех обследованных группах с одинаковой частотой доминировали легкий и умеренный депрессивные и тревожные эпизоды. По шкале нервно-психического напряжения в группах больных с нозо- и психогенными аффективными расстройствами преобладали умеренное и чрезмерное нервно-психическое напряжение, в группе больных с лекарственными аффективными расстройствами — слабое и умеренное, а в группе больных с сочетанными расстройствами для мужчин — чрезмерное, а для женщин — слабое нервно-психическое напряжение, что подтверждает результаты клинического наблюдения.

В результате анализа ЭЭГ данных с использованием европейских стандартов ЭЭГ у больных основной группы установлено, что в межприступный период на фоновой кривой менялись спектральные характеристики всех частотных диапазонов. Чаще всего наблюдалась гиперсинхронизация с одновременным усилением дельта- и тета-диапазонов ЭЭГ, локальными изменениями в височных областях, особенно в правом полушарии, что свидетельствует о нарушении мезодиаэнцефальных и лимбических структур мозга. В обеих группах после функциональных нагрузок регистрировалась

судорожная активность различной степени выраженности: острые волны, спайк-волна, комплексы острая волна–медленная волна.

Базируясь на концепции С.А. Громова, согласно которой более всего соответствует целям реабилитации, направленной на восстановление личного и социального статуса больных путем опосредования лечебно-восстановительных воздействий, психотерапия, мы использовали комплекс психотерапевтических методов воздействия. К последним относились:

- рациональная психотерапия, направленная на укрепление веры больного в успех лечения, потенцирование и закрепление эффекта биологической терапии, изменение тревожной и депрессивной установки;

- семейная психотерапия в модификации Т.М. Мишиной, проводимая для нормализации семейных отношений с учетом индивидуально-личностных особенностей членов семьи и характеристик болезни одного из них;

- модификации групповой психотерапии, направленные на анализ, переработку проблем пациента, получение эмоциональной поддержки и регенерацию личностной активности, модификация Липгарт была эффективной у больных с депрессивными и обсессивно-фобическими расстройствами, модификация Адлера — у больных с аффективными реакциями и дисфориями;

- позитивная психотерапия в целях позитивной интерпретации проблем пациента, применяемая у больных с депрессивными расстройствами;

- отвлекающая психотерапия, посвященная отвлечению внимания от навязчивых мыслей, укреплению воли и формированию новых «ассоциаций», проводимая у больных с обсессивно-фобическими расстройствами;

- арттерапия Бурно, проводимая в целях художественной сублимации пациентом своих переживаний, его самоактуализации и самовыражения;

- социотерапия по Кабанову, подразумевающая разного рода помощь и взаимопомощь, активизацию общения, перестройку круга контактов, усвоение социальных правил, требований и критериев, изменение степени необходимой социальной активности и высокоэффективная у всех больных;

- амбулаторная психотерапия по Карвасарскому, направленная на закрепление полученных в стационаре результатов, разрешение конфликтных ситуаций, проведение мероприятий, стимулирующих личностный рост, расширяющих социальную активность.

Результаты 3-летнего катамнестического исследования показали высокую эффективность применяемых психотерапевтических комплексов у 86,5 % больных. Отмечалась

четкая положительная динамика, редуцирование психопатологической симптоматики, активация социального функционирования, а также возможность преодоления ситуаций, которые раньше вызывали эмоциональный дискомфорт. 13,5 % амбулаторно прошли повторные курсы разработанного нами комплекса психотерапевтических мероприятий в связи с дополнительными психотравмирующими обстоятельствами.

Таким образом, использованные мероприятия составляют единый реабилитационный комплекс, применение которого на клинически дифференцированной основе является решающей предпосылкой достижения эффективного социального и трудового восстановления больных эпилепсией с непсихотическими аффективными расстройствами.

Выводы

1. Структура непсихотических аффективных расстройств у больных эпилепсией определяется этиопатогенетическими факторами: психогенными, сочетанными, лекарственно-обусловленными и нозогенными.

2. Клиническая картина непсихотических аффективных расстройств у больных эпилеп-

сией в межприступном периоде характеризуется депрессивными расстройствами, аффективными реакциями, дисфориями и обсессивно-фобическими расстройствами.

3. У больных эпилепсией с аффективными расстройствами в межприступном периоде в отличие от лиц контрольной группы качественно изменяются спектральные характеристики всех частотных диапазонов ЭЭГ. Чаще всего наблюдается гиперсинхронизация с одновременным усилением дельта- и тета-диапазонов, локальными изменениями в височных областях, особенно в правом полушарии, что свидетельствует о нарушениях в мезодienceфальных и лимбических структурах мозга. В обеих группах после функциональных нагрузок в различной степени выраженности регистрировалась судорожная активность.

4. Результаты катamnестического исследования подтверждают эффективность разработанной системы коррекции аффективных расстройств у больных эпилепсией и реабилитации больных, включающей в себя комплекс рациональной и семейной психотерапии, групповых форм патогенетической психотерапии, приемов аутогенной тренировки на фоне социотерапии.

Список литературы

1. Громов С.А., Коровина С.А., Ерошина Е.С. Исследование эффективности конвулекса пролонгированного действия при лечении эпилепсии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006; 106, 5: 35–38.
2. Шапиро Б.К. К вопросу о классификации психических расстройств при эпилепсии и эпилептических синдромах. Вісн. епілепτοлогії 2003; 2 (5–6): 35–37.
3. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. К.: Книга плюс, 2001. 168 с.

КЛІНІЧНА ТИПОЛОГІЯ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

В.Л. Гавенко, І.М. Стрельнікова

З метою клініко-психопатологічної характеристики непсихотичних афективних розладів у хворих з різними формами епілепсії і розробки принципів їхньої профілактики та реабілітації хворих проведено комплексне обстеження 107 осіб із встановленим діагнозом епілепсія, у яких в інтеріктальному періоді виявлено афективні розлади. Встановлено, що в обстежених хворих відмічаються афективні реакції, депресивні розлади, обсессивно-фобичні порушення та дисфорії. При цьому депресивні розлади подані тужливими, адинамічними, іпохондричними, тривожними варіантами та депресіями з деперсоналізаційними порушеннями. В залежності від етіології виділяють такі варіанти афективних розладів у хворих на епілепсію: нозогенні, психогенні, викликані прийомом протіепілептичних препаратів та сумісні. Розроблена патогенетично обґрунтована комплексна система психотерапевтичної допомоги при афективних розладах у хворих на епілепсію.

Ключові слова: епілепсія, афективні розлади, психотерапевтична допомога.

CLINICAL TYPOLOGY OF AFFECTIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH EPILEPSY

V.L. Gavenko, I.N. Strelnikova

The complex examination of 107 patients with diagnosis of epilepsy and who had affective disorders in interictal period, for the clinical-psychopathological characteristic of non-psychotic affective disorders has been investigated in patients with various forms of epilepsy and working out principles of their prophylaxis and rehabilitation. Thus the depressed disorders include depressed, adynamic disorders, hypochondria, anxious and depressions with depersonalization. Depending on etiology, the following variants of affective disorders in patients with epilepsy are take place: nosogenic, psychogenic, medicinal and mixed. The pathogenetically grounded complex system of psychotherapeutic correction of affective disorders in patients with epilepsy was developed.

Key words: epilepsy, affective disorders, psychotherapeutic correction.

Поступила 06.07.06

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТУДЕНТОВ С СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В.Л. Гавенко, А.В. Самохвалов, В.М. Синайко, Т.П. Мозговая

Харьковский государственный медицинский университет

Отражены результаты исследования клиничко-анамнестических особенностей 121 студента с соматоформной вегетативной дисфункцией сердца и сердечно-сосудистой системы, 100 студентов с отдельными вегетативными жалобами и нарушениями и 72 практически здоровых студентов. Установлено, что ведущими психосоциальными факторами, достоверно способствующими возникновению и развитию соматоформной вегетативной дисфункции сердца и сердечно-сосудистой системы у студентов высших учебных заведений, являются смена места жительства, неблагоприятные жилищные условия, хронические конфликтные ситуации, неустойчивые циркадианные ритмы, неуспешность учебы и желание ее бросить, ведущими биологическими факторами — курение, гиподинамия, частые ОРВИ, отягощенная наследственность и злоупотребление алкоголем родственниками.

Ключевые слова: *соматоформная вегетативная дисфункция сердца и сердечно-сосудистой системы, вегетативная нервная система, клиничко-анамнестические особенности, психосоциальные факторы, биологические факторы.*

Соматоформная вегетативная дисфункция сердца и сердечно-сосудистой системы является полиэтиологическим психическим расстройством невротического регистра, в возникновении которого, по данным ряда исследователей, важную роль играют негативные внешние факторы [1–5].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных различным аспектам этиологии и патогенеза соматоформных расстройств, клиничко-анамнестические особенности соматоформной вегетативной дисфункции сердца и сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста, в частности у студентов как у лиц, наиболее подверженных возникновению данного расстройства, изучены недостаточно [1, 5–8].

Целью настоящего исследования явилось изучение роли психосоциальных и биологических факторов в формировании соматоформной вегетативной дисфункции сердца и сердечно-сосудистой системы у студентов высших учебных заведений.

Материал и методы. Обследовано 293 студента высшего учебного заведения, разделенных в ходе исследования на 3 группы: 1-я — 121 студент с установленным диагнозом соматоформной вегетативной дисфункции сердца и сердечно-сосудистой системы согласно критериям МКБ-10; 2-я — 100 студентов, имеющих отдельные жалобы и симптомы вегетативных нарушений, не позволявшие в то же время говорить о наличии клиниччески развернутой картины соматоформного расстройства, и 3-я — 72 практически здоровых студента [8].

В ходе работы использовали клиничко-анамнестический метод исследования, дополненный специально разработанной анкетой для стандартизации результатов исследования.

Результаты и их обсуждение. Клиничко-анамнестическим исследованием показано, что одним из важных факторов, вызывающих напряжение компенсаторных механизмов студентов, является смена места жительства и сопряженная с ней перестройка стереотипов социального функционирования (таблица).

В частности, установлено, что среди больных соматоформной вегетативной дисфункцией сердца и сердечно-сосудистой системы наблюдается больше сменивших место жительства в связи с учебой в вузе, чем среди здоровых и лиц, имеющих отдельные проявления вегетативной дисфункции. Коэффициент ранговой корреляции между сменой места жительства как неблагоприятным психосоциальным фактором и возникновением соматоформной вегетативной дисфункции составлял $R=0,936$.

Кроме того, обследованные 3-й группы реже оценивали свои жилищно-бытовые условия как плохие, чем больные соматоформной вегетативной дисфункцией и лица, имеющие отдельные вегетативные нарушения ($R=0,749$).

Существенным фактором, оказывающим влияние на состояние вегетативной нервной системы и непосредственно связанным с бытовыми условиями, являлось отсутствие устойчивых циркадианных ритмов, характеризующееся у $(49,6 \pm 8,9) \%$ ($p < 0,05$) больных соматоформной вегетативной дисфункцией не-

*Факторы риска развития соматоформной вегетативной дисфункции сердца
и сердечно-сосудистой системы у студентов*

Анамнестический фактор	Группа 1 (n=121), (M±m) %	Группа 2 (n=100), (M±m) %	Группа 3 (n=72), (M±m) %	R
Смена места жительства	47,1±8,9	42,0±9,7	41,7±11,4	0,936
Неблагоприятные жилищные условия	13,2±6,0	8,0±5,3	1,4±2,7	0,749
Неустойчивый распорядок дня	54,5±8,9	56,0±9,7	48,6±11,5	0,978
Неустойчивый режим питания	42,1±8,8	43,0±9,7	33,3±10,9	0,951
Неустойчивый режим сна	49,6±8,9	37,0±9,5	31,9±10,8	0,964
Хронические конфликтные ситуации	33,1±8,4	28,0±8,8	15,3±8,3	0,954
в семье	5,8±4,2	6,0±4,7	4,2±4,6	0,954
с соседями	19,8±7,1	14,0±6,8	4,2±4,6	0,963
в коллективе	10,7±5,5	8,0±5,3	4,2±4,6	0,761
по другим направлениям	13,2±6,0	8,0±5,3	5,6±5,3	0,796
Неуспешность учебы	66,9±8,4	50,0±9,8	47,2±11,5	0,962
Желание бросить учебу	14,0±6,2	4,0±3,8	4,2±4,6	0,957
Курение	41,3±8,8	35,0±9,3	30,6±10,6	0,912
Гиподинамия	27,0±8,7	27,3±7,9	13,9±8,0	0,942
Острые респираторные заболевания	22,3±7,4	14,0±6,8	9,7±6,8	0,899
Заболевания сердечно-сосудистой системы у ближайших родственников	40,5±8,7	27,0±8,7	18,1±8,9	0,863
Злоупотребление алкоголем родственниками	44,6±8,9	23,0±8,2	13,9±8,0	0,916

Примечание. R — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

устойчивым режимом сна-бодрствования, хроническим недосыпанием, занятиями ночью. Данный показатель был достоверно ниже у здоровых обследованных и у лиц, имеющих отдельные вегетативные нарушения. Коэффициент корреляции между наличием в анамнезе обследованных данного фактора и возникновением соматоформной вегетативной дисфункции составлял R=0,964.

Установленный режим дневной активности практически с одинаковой частотой отсутствовал у больных соматоформной вегетативной дисфункцией и у лиц, имеющих доклинические формы вегетативных нарушений, в то время как у здоровых студентов этот показатель был достоверно ниже. При этом коэффициент корреляции между данным показателем и возникновением соматоформной вегетативной дисфункции был достаточно высок — R=0,978, что свидетельствует о важности соблюдения режима суточной активности как меры профилактики соматоформных расстройств.

Аналогичное распределение установлено и при изучении режима питания (R=0,951). У (42,1±8,8) % больных студентов и у (43,0±9,7) % обследованных с отдельными вегетативными жалобами и нарушениями режим

питания часто не соблюдался или отсутствовал, в то время как у здоровых обследованных данный показатель был достоверно ниже — (33,3±10,9) % (p<0,05).

Студентов, испытывающих трудности в усвоении учебного материала, было значительно больше среди больных соматоформной вегетативной дисфункцией, чем среди лиц, имеющих отдельные проявления вегетативной дисфункции, и студентов контрольной группы. Пропорционально описанному происходило распределение обследованных различных групп по степени учебной дезадаптации. (53,7±8,9) % больных соматоформной вегетативной дисфункцией отмечали необходимость значительного интеллектуального напряжения для выполнения учебного плана, (10,7±5,5) % — необходимость крайне выраженного напряжения и (2,5±2,8) % — неспособность справляться с учебными нагрузками (p<0,05). Среди лиц, имеющих отдельные проявления вегетативной дисфункции, трудности в процессе усвоения учебного материала отмечали (44,0±9,7) % обследованных, значительные трудности — (6,0±4,7) % и неспособность выполнять поставленные перед ними учебные задачи — лишь (1,0±2,0) %, что достоверно (p<0,05) отражало более высокую

приспособленность студентов этой группы по сравнению с больными с клинически развернутой соматоформной дисфункцией. Еще более низкими были показатели у здоровых студентов: испытывали некоторые трудности (43,1±11,4) % обследованных, значительные трудности — (4,2±4,6) % ($p<0,05$). Здоровых студентов, которые считали, что не справляются с учебными нагрузками, не отмечено.

Прямым проявлением неуспешности учебной адаптации является желание прекратить учебу, которое наблюдалось у больных соматоформной вегетативной дисфункцией в (14,0±6,2) % случаев и достоверно ($p<0,05$) ниже у обследованных с отдельными вегетативными жалобами и нарушениями и контрольной группы — (4,0±3,8) и (4,2±4,6) % соответственно [8].

Изучив корреляционные зависимости, мы выявили достаточно высокие коэффициенты между наличием данных неблагоприятных факторов и возникновением соматоформной вегетативной дисфункции ($R=0,962$ — неуспешность учебной адаптации и $R=0,957$ — желание бросить учебу).

По данным [1, 10], одним из наиболее важных факторов, способствующих нормализации вегетативного тонуса, являются дозированные физические нагрузки, в частности занятия спортом. Данный факт подтвержден результатами нашего исследования — среди здоровых студентов доля лиц, регулярно или эпизодически занимающихся спортом, достоверно выше, чем среди больных соматоформной вегетативной дисфункцией и лиц, имеющих отдельные вегетативные нарушения. Коэффициент корреляции между гиподинамией и наличием соматоформной вегетативной дисфункции у обследованных составил $R=0,942$.

По мнению многих исследователей, вредные привычки, в частности курение, значительно повышают риск возникновения и усугубляют течение уже существующих заболеваний, и в первую очередь вегетативных расстройств [1, 8, 11].

Результаты проведенного исследования показали, что курение является одним из значимых факторов развития соматоформной вегетативной дисфункции ($R=0,912$) — наибольший процент курящих отмечен именно среди обследованных первой группы и достоверно меньший — среди обследованных с отдельными вегетативными жалобами и нарушениями и здоровых обследованных.

Одним из важнейших условий и признаков успешной социальной адаптации являются гармоничные отношения с членами трудового коллектива, семьи, окружающими [2, 3, 5]. Обработав полученные в ходе исследования данные, мы установили достоверные разли-

чия в структуре распространенности часто возникающих конфликтных ситуаций различной направленности.

Наиболее существенные различия наблюдались в распространенности конфликтных ситуаций в быту и в частности с соседями — у (19,8±7,1) % ($p<0,05$) больных соматоформной дисфункцией, у (14,0±6,8) % ($p<0,05$) лиц, имеющих отдельные ее проявления, и всего у (4,2±4,6) % ($p<0,05$) здоровых обследованных. Данный показатель косвенно указывает на описанную ранее бытовую неустроенность, чаще наблюдавшуюся у больных, чем у здоровых обследованных. Распространенность конфликтных ситуаций в семье и учебном коллективе среди обследованных 1-й группы также превышала аналогичный показатель в 3-й группе.

Показательной является структура распространенности конфликтных ситуаций по другим направлениям (в общественном транспорте, сфере обслуживания и т. д.). Частые конфликты возникали у (13,2±6,0) % ($p<0,05$) больных соматоформной вегетативной дисфункцией, что существенно превышало аналогичный показатель у лиц, имеющих отдельные вегетативные нарушения, и у здоровых обследованных — у (8,0±5,3) и (5,6±5,3) % соответственно ($p<0,05$).

Между наличием конфликтных ситуаций по отношению к членам семьи, соседям, коллективу и по другим направлениям установлены прямые корреляции с высокими коэффициентами — $R=0,954$; $R=0,963$; $R=0,761$ и $R=0,796$ соответственно по указанным направлениям конфликтности.

Возникновение вегетативных нарушений некоторые исследователи связывают не только с перечисленными негативными анамнестическими особенностями, но и с инфекционными заболеваниями [6, 7, 11].

Статистический анализ результатов исследования показал, что важным анамнестическим фактором, достоверно коррелирующим с развитием соматоформной вегетативной дисфункции ($R=0,899$), являются частые ОРВИ, которые наблюдались у (40,5±8,7) % ($p<0,05$) обследованных 1-й группы, у (27,0±8,7) % ($p<0,05$) — 2-й и у (18,1±8,9) % ($p<0,05$) — 3-й. Данный факт достоверно отражает ослабление иммунных механизмов, которое, с одной стороны, является признаком соматопсихической дезорганизации, а с другой — способствует ухудшению течения соматоформной вегетативной дисфункции и затрудняет гармоничную саморегуляцию организма [10].

Авторами [6, 7, 11] подчеркивается высокое значение наследственных факторов в возникновении психосоматических заболеваний и в частности соматоформных дисфункций. Исследо-

ванием показано, что отягощенный семейный анамнез в плане вегетативных нарушений наблюдался у (44,6±8,9) % ($p<0,05$) больных соматоформной вегетативной дисфункцией, что намного превышает аналогичный показатель у лиц с отдельными вегетативными нарушениями и у здоровых обследованных. Данный факт достоверно подтверждает описанное предположение о генетически-обусловленной предрасположенности к развитию соматоформной вегетативной дисфункции. Коэффициент корреляции между наличием соматоформной вегетативной дисфункции и отягощенной наследственностью по заболеваниям сердечно-сосудистой системы составлял $R=0,863$.

Чрезмерное употребление алкогольных напитков близкими родственниками отмечали (31,4±8,3) % обследованных ($p<0,05$). У лиц, имеющих отдельные вегетативные нарушения, и у здоровых обследованных данный показатель был достоверно ниже, что позволяет рассматривать злоупотребление алкоголем близкими родственниками как один из факторов развития соматоформной вегетативной дисфункции (коэффициент корреляции $R=0,916$).

Выводы

1. Выявлен и статистически обоснован ряд психосоциальных и биологических факторов риска возникновения и развития соматоформной вегетативной дисфункции сердца и сердечно-сосудистой системы у студентов высших учебных заведений.

2. Показана группа тесно связанных между собой факторов, синергично влияющих на формирование соматоформной вегетативной дисфункции: смена места жительства → ухуд-

шение бытовых условий → изменение бытовых стереотипов → нарушение циркадианных ритмов, в первую очередь, режима сна-бодрствования.

3. Установлено, что для больных соматоформной вегетативной дисфункцией характерна более низкая успеваемость и связанное с ней желание бросить учебу, находящиеся в реципрокных взаимосвязях с нарушением вегетативной регуляции.

4. Образ жизни обследованных влияет на развитие соматоформной вегетативной дисфункции: спорт и регулярные физические нагрузки снижают, а вредные привычки, в частности курение, — повышают риск ее возникновения.

5. Перенесенные соматические заболевания, в частности частые ОРВИ, способствуют возникновению соматоформной вегетативной дисфункции и являются индикатором снижения адаптационных резервов.

6. Выявлена наследственная и врожденная предрасположенность к возникновению соматоформной вегетативной дисфункции, которая проявлялась в наличии близких родственников с нарушениями сердечно-сосудистой системы, а также родственников, злоупотреблявших алкоголем, у большего по сравнению со здоровыми количества больных соматоформной вегетативной дисфункцией.

7. Проведенный корреляционный анализ показал наличие высоких коэффициентов корреляций между указанными анамнестическими факторами и возникновением соматоформной вегетативной дисфункции сердца и сердечно-сосудистой системы у студентов высших учебных заведений.

Список литературы

1. Гавенко В.Л., Синайко В.М., Гавенко Н.В., Серета Е.А. Влияние психотравмирующих факторов на развитие психосоматических расстройств у студентов. Проблемы экстремальной психиатрии: Мат. науч.-практ. конференция «Платоновські читання». Харьков, 2000: 157–158.
2. Кутько И.И., Долганов А.И. Характеристика социально-психологических факторов формирования невротических расстройств. Укр. вісн. психоневрології 1994; 2, 4: 187–190.
3. Михайлов Б.В., Сарвір І.М., Баженів О.С., Мирошніченко Н.В. Соматоформні розлади — сучасна загальномедична проблема. Укр. мед. часопис 2003; 3 (35): 73–77.
4. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и др. Руководство по психиатрии. М.: Медицина, 1999; 1. 712 с.
5. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Рапопорт С.И., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Органые невроты как психосоматическая проблема. Журн. неврологии и психиатрии 2000; 100, 12: 4–12.
6. Маколкин В.И., Абакумов С.А., Сапожникова А.А. Нейроциркуляторная дистония (Клиника, диагностика, лечение). Чебоксары, 1995. 192 с.
7. Покалев Г.М., Трошин В.Д. Нейроциркуляторные дистонии. Горький: Волго-Вят. книж. изд-во, 1977. 319 с.
8. Сінайко В.М. Соціально-психологічні чинники розвитку психологічної дезадаптації студентів. Мат. наук.-практ. конференції з міжнар. участю «Філософія виживання: Молодь і сучасний світ». Харків, 2004: 39–40.
9. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. К.: Факт, 1999. 272 с.
10. Самохвалов В.Г. Взаємодія функціональних систем організму як відображення його адаптаційних можливостей. Тр. наук. конференції фізіологів України, присвяч. 160-річчю Нац. мед. ун-ту. К., 2001: 112–118.
11. Парцернак С.А., Юнацкевич П.И. Вегетозы: болезни стресса. СПб.: Изд. дом «Сентябрь», 2002. 424 с.

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТУДЕНТІВ З СОМАТОФОРМНОЮ ВЕГЕТАТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ СЕРЦЯ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ***В.Л. Гавенко, А.В. Самохвалов, В.М. Сінайко, Т.П. Мозгова***

Відображено результати дослідження клініко-анамнестичних особливостей 121 студента з соматоформною вегетативною дисфункцією серця та серцево-судинної системи, 100 студентів, що мають окремі вегетативні скарги та порушення, та 72 практично здорових студентів. Встановлено, що провідними психосоціальними факторами, що вірогідно сприяють виникненню та розвитку соматоформної вегетативної дисфункції серця та серцево-судинної системи у студентів вищих навчальних закладів, є зміна місця проживання, несприятливі житлові умови, хронічні конфліктні ситуації, нестійкі циркадіанні ритми, неуспішність навчання та бажання його кинути, провідними біологічними чинниками — паління, гіподинамія, часті ГРВІ, обтяжена спадковість та зловживання алкоголем родичами.

Ключові слова: *соматоформна вегетативна дисфункція серця та серцево-судинної системи, вегетативна нервова система, клініко-анамнестичні особливості, психосоціальні чинники, біологічні чинники.*

CLINICO-ANAMNESTIC FEATURES AT STUDENTS WITH SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION OF HEART AND CARDIOVASCULAR SYSTEM***V.L. Gavenko, A.V. Samokhvalov, V.M. Sinajko, T.P. Mozgovaja***

The results of research of clinico-anamnesitic features at 121 students with somatoform autonomic dysfunction of heart and cardiovascular systems, 100 students with certain autonomic complaints and infringements and 72 healthy students are presented. It's shown that key psychosocial factors that contribute to rise and development of somatoform autonomic dysfunction of heart and cardiovascular system at students are change of place of residence, unfavourable living conditions, chronic conflict situations, unstable circadian rhythms, unsuccessfulness of study and desire to quit it. Key biological factors were smoking, hypodynamia, frequent acute viral respiratory infections, compromised heredity and alcohol abuse in relatives.

Key words: *somatoform autonomic dysfunction of heart and cardiovascular system, autonomic nervous system, clinico-anamnesitic features, psychosocial factors, biological factors.*

Поступила 06.07.06

ХІРУРГІЯ

ВПЛИВ БАРОФАКТОРА НА ФУНКЦІЮ СТАТИЧНОЇ РІВНОВАГИ ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ПОСТУРОГРАФІЇ

О.А. Компанієць

Українська військово-медична академія, м. Київ

Досліджено стан функції рівноваги 42 здорових людей під час тимпанометрії. Встановлено достовірну зміну розташування (асиметрії) постурометричних показників. Доведено вплив барофактора на зміну ступеня асиметрії аферентації із периферичного відділу вестибулярного аналізатора.

Ключові слова: *метод комп'ютерної постурографії, барофактор, асиметрія аферентації із периферичного відділу вестибулярного аналізатора.*

Відомо, що вестибулярний і слуховий аналізатори знаходяться в анатомічній близькості, мають єдиний ендо- та перилімфатичний простір. У разі втрати цілісності кісткового лабіринту, особливо в його вестибулярній частині, легко отримати периферичну (а саме векторіальну) вестибулярну реакцію у відповідь на дію барофактора. Типовим прикладом наявності вестибулярної відповіді на дію барофактора є фістульний симптом.

В нормі у випадку реалізації механізмів звукопроведення ми маємо справу з компресією і декомпресією (фізично такою ж дією барофактора) в присінковій зоні лабіринту. Наявність круглого вікна, перилімфатичних присінкового та завиткового каналців (водопроводу присінка та завитка) нівелюють розповсюдження перилімфатичних коливань у бік вестибулярної частини лабіринту. В той же час дані літератури та власних досліджень вказують на можливість вестибулярної відповіді на дію шуму [1, 2].

В доступній нам літературі не вказано на дані, що стосуються можливості вестибулярної реакції (також і компенсованої, тобто клінічно невидимої) у відповідь на компресію або декомпресію у зовнішньому слуховому проході, хоча з точки зору анатомії, біофізичних та біохімічних процесів в лабіринті така ймовірність цілком обґрунтована.

Важливість виявлення феномена вестибулярного подразнення у відповідь на дію барофактора в нормі складно переоцінити, особливо в разі вирішення питання працездатності пілотів, монтажників, підводників, інших фахівців, професійна діяльність яких пов'язана з дією барофактора [3].

Матеріал і методи. Для виявлення можливої вестибулярної відповіді на компресію або декомпресію у зовнішньому слуховому проході з точки зору технічної реалізації чи не єдиним методом може бути вивчення вестибуло-спінального рефлексу. Ми використовували метод комп'ютерної постурографії.

Обстежено 42 особи: 7 здорових дітей віком від 8 до 14 років і 35 здорових осіб молодого і середнього віку (від 17 до 41 року) — у період і за умов повсякденної діяльності сурдологічного кабінету.

Обстеження починалось з проведення стандартного набору постурографічних тестів при максимальному виключенні дії сторонніх чинників (шуму, світла, відволікання уваги і т. ін.) і при позитивній мотивації людини на успішне проведення тесту. Потім постурографію проводили за тих же умов, але на тлі тимпанометрії при частоті зондуючого тону 800 Гц і тиску в зовнішньому слуховому проході від -400 до +400 мм вод. ст. На останньому етапі постурографічне дослідження повторювали при тимпанометрії протилежного вуха.

Аналізували характеристики розташування, які визначають напрямок та ступінь асиметрії відхилень за час дослідження; відхилення тіла вправо-вліво, що відповідає зміщенню проекції центра маси на постурограмі відносно осі абсцис (0х).

Вивчали такі характеристики розташування:

- центр розподілу, або математичне сподівання (МС), — характеризує статистичне середнє розподілу (середнє арифметичне координат всіх точок на постурограмі); можливі значення: позитивні, негативні та нуль;

- медіана (Me) — точка, яка ділить розподіл на дві рівні частини, — характеризує точку, по обидві сторони від якої пацієнт знаходився однаково довгий проміжок часу; можливі значення: позитивні, негативні та нуль;

- мода (Mo) — точка максимуму щільності розподілу — характеризує точку найбільшої стабільності рівноваги пацієнта в період дослідження (положення, в якому людина знаходилась більше всього часу); можливі значення: позитивні, негативні та нуль [4].

Тимчасове збільшення або зменшення абсолютних значень характеристик розташування на тлі дії барофактора — в даному дослідженні ним була тимпанометрія — може вказувати ні на що інше, як на зміну ступеня асиметрії аферентації із периферичного відділу вестибулярного аналізатора. Зміна знаку характеристик розташування в залежності від сторони, з якої проводили тимпанометрію, вказує на зміну напрямку асиметрії аферентації з периферичного відділу вестибулярного аналізатора. Коефіцієнт асиметрії, характеризуючи асиметричність розподілу відносно МС, може вказувати на певну закономірність, пов'язану з напрямком та величиною тимчасової асиметрії аферентації із периферичного відділу вестибулярного аналізатора, що викликана вестибулярним подразненням від дії барофактора.

Тести проводили в такій послідовності:

- перший етап постурометричного обстеження;

- другий етап постурометричного обстеження на тлі тимпанометрії лівого вуха при частоті зондування 800 Гц і зміні тиску в зовнішньому слуховому проході від -400 до 0 мм вод. ст.;

- третій етап постурометричного обстеження на тлі тимпанометрії лівого вуха при частоті зондування 800 Гц і зміні тиску в зовнішньому слуховому проході від 0 до $+400$ мм вод. ст.;

- відпочинок протягом 30 хв;

- четвертий етап постурометричного обстеження на тлі тимпанометрії правого вуха при частоті зондування 800 Гц і зміні тиску в зовнішньому слуховому проході від -400 до 0 мм вод. ст.;

- п'ятий етап постурометричного обстеження на тлі тимпанометрії правого вуха при частоті зондування 800 Гц і зміні тиску

в зовнішньому слуховому проході від 0 до $+400$ мм вод. ст. протягом 1 хв.

Результати та їх обговорення. При проведенні базових постурометричних тестів за умови зорового контролю не відмічено статистично достовірних змін математичних величин розташування між етапами постурометричного обстеження.

При дослідженні функції рівноваги за відсутністю зорового контролю показники характеристик розташування дозволяють розподілити загальну групу обстежених на окремі групи, що розрізняються за ознаками вестибулярної стійкості. До першої групи увійшли 12 обстежених, у яких не зафіксовано асиметрії постурографічних показників; до другої — 17 обстежених, у яких зафіксовано лівосторонню асиметрію постурографічних показників у базовому дослідженні; до третьої — 13 обстежених, у яких зафіксовано правосторонню асиметрію постурографічних показників у базовому дослідженні.

Інтервали коливань характеристик розташування у обстежених подано в табл. 1.

Дослідженням показано, що на тлі тимпанометрії постурографічні показники деяких обстежених змінилися. Так, тимпанометрія лівого вуха на першому етапі — під час застосування тиску в зовнішньому слуховому проході від -400 до 0 мм вод. ст. — викликала появу лівосторонньої асиметрії у осіб першої групи, збільшення лівосторонньої асиметрії у осіб другої групи, зміну напрямку асиметрії у осіб третьої групи. Інтервали математичних показників розташування (асиметрії) за таких умов дослідження зміщувалися вліво і становили: МС — від 29,8 до 53,7 мм; Me — від 34,2 до 47,4 мм; Mo — від 35,4 до 62,0 мм (за відсутності зорового контролю).

Тимпанометрія лівого вуха на другому етапі — під час застосування тиску в зовнішньому слуховому проході від 0 до $+400$ мм вод. ст. — викликала появу правосторонньої асиметрії у осіб першої групи, зміну напрямку асиметрії у осіб другої групи, збільшення правосторонньої асиметрії у осіб третьої групи. Інтервали математичних показників розташування (асиметрії) за таких умов дослідження зміщувалися вправо і становили: МС — від $-27,9$ до $-55,3$ мм; Me — від $-36,1$ до $-44,8$ мм; Mo — від $-37,2$ до $-64,1$ мм (за відсутності зорового контролю).

Таблиця 1. Інтервали коливань характеристик розташування у обстежених при базовому постурометричному дослідженні

Група	За участю зорового аналізатора			Без участі зорового аналізатора		
	МС	Me	Mo	МС	Me	Mo
Перша	1,2÷2,1	0,22÷2,70	0,7÷2,3	0,5÷3,7	0,4÷3,5	0,6÷3,3
Друга	0,3÷4,4	0,4÷4,6	0,11÷5,70	7,6÷14,3	8,2÷21,4	8,5÷19,7
Третя	$-0,2$ ÷ $-4,4$	$-0,4$ ÷ $-4,3$	$-0,1$ ÷ $-5,4$	$-7,6$ ÷ $-13,5$	$-8,1$ ÷ $-19,0$	$-8,5$ ÷ $-19,8$

Аналогічний за динамікою, але протилежний за знаком вплив викликає процедура тимпанометрії у правому вусі, тобто при дії тиску в зовнішньому слуховому проході від -400 до 0 мм вод. ст. з правої сторони у людини виникає правостороння вестибулярна асиметрія, при дії тиску від 0 до $+400$ мм вод. ст. — лівостороння.

Однак слід відмітити, що виникнення вестибулярної асиметрії виявлено не у всіх обстежених, а лише у 18 чол. (43 %). Дані про те, у скількох осіб із кожної групи обстежених зареєстровано появу вестибулярної асиметрії, наведені в табл. 2.

Отримані дані свідчать про те, що застосований метод дослідження вестибулоспінальної функції дозволив зареєструвати чітку

Таблиця 2. Розподіл осіб, у яких зареєстровано появу вестибулярної асиметрії під впливом барофактора, у групах обстежених

Асиметрія	Перша група	Друга група	Третя група
Лівостороння на другому етапі дослідження	4	8	6
Правостороння на третьому етапі дослідження	4	8	6
Правостороння на четвертому етапі дослідження	4	7	7
Лівостороння на п'ятому етапі дослідження	4	7	7
Всього	12	17	13

векторіальну вестибулярну реакцію у відповідь на проведення тимпанометрії, фактично вплив барофактора. Це виявлялось як зміною амплітудних та частотних постурографічних даних, так і зміною напрямку переважного відхилення тіла у фронтальній площині.

Список літератури

1. *Ishizaki H.* Nonsequential vector analysis of body sway in Meniere's disease. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1991; 94, 9: 1265–1279.
2. *Компанієць О.А.* Пресорний вестибулярний рефлекс за результатами дослідження функції рівноваги методом комп'ютерної постурографії. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб* 2001; 5 (додаток): 30–31.
3. *Mallinson A.I., Longridge N.S.* A new set of criteria for evaluating malingering in work-related vestibular injury. *Otol. Neurotol.* 2005; Jul., 26 (4): 686–690.
4. *Компанієць О.А.* Методика статистичної обробки результатів дослідження вестибулоспінального рефлексу в практиці комп'ютерної постурографії. *Медицина сьогодні і завтра* 2002; 1: 98–101.

ВЛИЯНИЕ БАРОФАКТОРА НА ФУНКЦИЮ СТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПОСТУРОГРАФИИ

О.А. Компаниец

Исследована функция равновесия 42 здоровых людей во время тимпанометрии. Установлено достоверное изменение размещения (асимметрии) постурометрических показателей. Доказано влияние барофактора на изменение степени асимметрии афферентации из периферического отдела вестибулярного анализатора.

Ключевые слова: метод компьютерной постурографии, барофактор, асимметрия афферентации из периферического отдела вестибулярного анализатора.

INFLUENCE OF PRESSURE FACTORS ON STATIC EQUILIBRIUM FUNCTION OF HEALTH PEOPLE FROM RESULTS OF COMPUTER POSTUROGRAPHY

О.А. Компаньєць

Equilibrium function of 42 health people was researched at the time of tympanometry procedure. Changes of posturography results were admitted. Was proved the value of pressure factors in changes of afferentation asymmetry from lateral parts of vestibular organ.

Key words: computer posturography method, pressure factor, asymmetry afferentation from lateral parts of vestibular organ.

Поступила 07.09.06

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ОПЕРАЦИОННУЮ ЛЕТАЛЬНОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.А. Хижняк, А.А. Павлов

Харьковский государственный медицинский университет

На основании данных литературы освещены вопросы факторов, которые могут привести к смертельному исходу в операционной и дана оценка каждому из них. Подробно описаны существующие методики для прогнозирования смертельного исхода во время операции.

Ключевые слова: факторы летальности, смерть в операционной, анестезия.

Интраоперационная летальность — крайне тяжелая и сложная клиническая ситуация. Трагический исход хирургического вмешательства, с одной стороны, является поводом для серьезной самооценки действий врача, с другой — создает очень сложную деонтологическую проблему.

По статистическим данным, в Англии периоперативная летальность вследствие ошибок в ведении анестезии составляет порядка 0,5–0,8 на 100 000 наркозов, однако интраоперационная летальность встречается чаще — 1–30 на 100 000 [1]. На первый взгляд, это число не так велико, особенно принимая во внимание количество анестезий за год. Однако согласно данным неопубликованного исследования 92 % из 251 опрошенного анестезиолога присутствовали при таком событии, т. е. за время карьеры практически все анестезиологи каким-либо образом сталкиваются со случаем интраоперационной летальности [2, 3].

Множественные публикации, в которых освещены причины анестезиологических осложнений, дали возможность многим анестезиологам убедиться в том, что они, как и все врачи лечебных специальностей, могут совершать ошибки, особенно в критических ситуациях.

Согласно И.В. Давыдовскому, «врачебные ошибки — род добросовестных заблуждений врача в его суждениях и действиях при исполнении им тех или иных специальных врачебных обязанностей» [4].

Анестезиологическим осложнениям посвящены некоторые публикации и анонимные опросы анестезиологов и врачей интенсивной терапии [5]. Однако большинство анестезиологов не хотят обсуждать подробности возникающих осложнений, тем более что нужно признаваться в совершенной ошибке. Отсюда 90–95 % ошибок вообще скрывают и регистрируют только те, которые приводят к тяже-

лым последствиям: тяжелой долго и плохо корригируемой гипотонии, остановке кровообращения, тяжелой гипоксемии и постгипоксической энцефалопатии, острой почечной недостаточности, полиорганной недостаточности и др.

Среди причин интраоперационной летальности, связанных с анестезией, можно выделить [6, 7]:

- остановку сердца;
- дыхательные осложнения;
- сердечно-сосудистые осложнения;
- последствия применения инвазивного мониторинга;
- анафилаксию;
- осложнения, связанные с регионарной анестезией.

Наиболее частыми причинами остановки сердечной деятельности называют проблемы, относящиеся к медикаментозному лечению, сердечно-сосудистые проблемы (гиповолемия), проблемы с поддержанием проходимости дыхательных путей. У больных, которым проводили регионарную анестезию в сочетании эпидуральной и спинальной, частота остановок сердца оценивается как 3,1 на 10 000, при спинальной анестезии как соло-методе — 6,4 на 10 000 с летальным исходом в 23 % [6, 8].

Среди дыхательных осложнений выделяют пневмонию, связанную с аспирацией, регургитацией желудочного содержимого, трудную интубацию. Клиника Мэйо оценила частоту аспирации как 1:3216 с частотой летального исхода 1:71 829. Частота трудной интубации (оцениваемая по классификации Кормака–Лихена как ларингоскопия 3-го и 4-го класса) составляет от 2 до 8 % [9, 10].

Сердечно-сосудистые осложнения могут быть вызваны острым инфарктом миокарда, некорригируемой гипотензией, шоком. В настоящее время больше говорят о факторах риска, нежели о частоте развития этого ослож-

нения. К первым относят операцию высокого риска, ИБС в анамнезе, сердечную недостаточность, атеросклероз сосудов головного мозга, необходимость предоперационного применения инсулина [11, 12].

Причиной некорректируемой гипотензии, в первую очередь, является гиповолемия вследствие кровопотери. По данным [13], острое кровотечение в операционной у пациентов с абдоминальной патологией встречается с частотой 1,5 на 1200 случаев.

Среди осложнений применения инвазивного мониторинга выделяют смертность в результате катетеризации центральных вен. При последней летальные исходы были описаны с частотой 1 на 25 200 при применении подключичного доступа (Matthew, 1982), однако последующими исследованиями показано, что в серии из 13 800 больных не было ни одного летального исхода, связанного с катетеризацией центральных вен [14]. Полагают (на основании информации, опубликованной Ruesh, 2000), что частота случайной артериальной пункции выше при катетеризации внутренней яремной вены, нежели при катетеризации подключичной (3,0 и 0,5 % соответственно), равно как и внутривенное инфицирование (8,6 и 4,0 %), неправильное положение катетера в вене, гемопневмоторакс (1,5 и 1,0 %) и окклюзия вены (1,2 и 0,8 %) чаще встречаются при катетеризации подключичной вены (9,3 и 5,3 %). При сравнении феморального доступа с подключичным установлено более частое инфицирование феморальных катетеров (19,8 и 4,5 %) и более частые тромботические осложнения (21,5 и 4,5 %) [15].

Угрожающие жизни реакции вследствие анафилаксии при анестезии возникают с частотой 1 на 10 000 анестезий. Исследованиями, проведенными во Франции, показано, что наиболее частой причиной анафилактических реакций являются нервно-мышечные релаксанты (69,2 %), латекс (12,1 %), антибиотики (8,0 %). Наиболее частыми клиническими проявлениями называют сердечно-сосудистый коллапс (53,7 %), кожные проявления (69,6 %), бронхоспазм (44,2 %), ангиоэдема (11,7 %) и остановка сердца (4,0 %) [16].

Осложнения, связанные с регионарной анестезией, следующие.

Частота паралича, по данным Auroy, составляет 0,1 на 10 000 анестезий. Гораздо более часто встречаются преходящие неврологические осложнения. После спинальной анестезии частота данного осложнения, согласно различным источникам, варьирует от 4 до 80 на 10 000 анестезий, при эпидуральной — от 1 до 10 на 10 000 анестезий [17].

Риск развития эпидуральной гематомы при эпидуральной анестезии возникает с частотой

1 на 150 000, при спинальной — 1 на 220 000. Эти данные основаны на анализе 1,5 млн. анестезий. К факторам риска относят: наличие коагулопатии, технические трудности проведения анестезии, установку эпидурального катетера и интервал между проведением анестезии и временем введения антикоагулянтов [18].

Отмечены также региональные вариации в развитии этого осложнения. В США применяется значительно большая доза низкомолекулярного гепарина для профилактики тромбэмболических осложнений, поэтому частота развития эпидуральной гематомы в США составляет 1 на 14 000, а в Европе — 1 на 2 250 000 анестезий. Для сравнения следует сказать, что риск спонтанной эпидуральной гематомы составляет 1 на 1 000 000 анестезий [19].

Auroy (1997) оценивает частоту остановки сердца при спинальной анестезии как 6,4 на 10 000, а при эпидуральной — 1 на 10 000 анестезий.

Таким образом, к смертельному исходу в операционной могут привести различные факторы. В целом их можно разделить на зависящие и не зависящие от действий медперсонала.

К первой группе факторов можно отнести такие ошибки:

- диагностические;
- тактические;
- ошибки, связанные с техникой проведения медицинского пособия.

На основании данных [20] можно считать, что основными общими причинами ошибок являются:

- субъективные причины: неполноценное обследование больного, субъективизм в оценке полученных данных, переутомление, болезненное состояние врача;
- особенности течения болезни у данного больного: сложность или атипичность клинической картины заболевания, тяжесть общего состояния.

Неадекватная диагностика на этапе обследования в значительной степени меняет ход оперативного лечения и может привести к летальному исходу. По данным В.И. Аюпова, Е.Н. Маслова (2002), в 21,6 % случаев диагноз, установленный при жизни, был неправильным, причем в каждом из пяти случаев не установлено воспаление легких, а ошибки при диагностике злокачественных новообразований составляли 30–40 % [23].

Среди возможных факторов, приведших к диагностическим ошибкам, выделяют:

- недоучет жалоб больного, анамнестических данных;
- недостаточное обследование больного;
- исходно тяжелое состояние больного;
- недоучет клиничко-лабораторных данных;

• недооценка диагноза консультантов или невозможность проведения консультации или консилиума.

Тактические ошибки, как правило, возникают вследствие диагностических и представляют собой ошибки в лечении, т. е. о комплексе мероприятий, позволяющем у каждого конкретного больного в данной сложившейся ситуации обеспечить успех лечения [22]. К ним можно отнести:

- несвоевременное направление к врачу;
- неправильное определение показаний к лечению или неправильный выбор времени для его проведения;
- неправильное определение способа и объема лечения;
- недооценка общего состояния больного;
- ошибки в установлении показаний и противопоказаний к тому или иному методу лечения.

К ошибкам, связанным с техникой проведения медицинского пособия, относят действия, непосредственно связанные с проведением лечения. Нельзя не отметить, что одной из причин технических ошибок является резкое изменение патологическим процессом обычной топографоанатомической картины, взаимоотношений органов и тканей [23]. Можно выделить следующие ошибки:

- неполноценное обследование больного;
- неправильное выполнение диагностических или лечебных манипуляций;
- оставление инородных тел в ранах и полостях.

Ко второй группе факторов, приводящих к летальному исходу в операционной, относятся:

- тяжелое общее состояние больного;
- тяжелая основная или сопутствующая патология;
- смерть неясной этиологии.

Оценка общего состояния пациента — принципиально важный момент в работе любого врача, так как определяет тактику лечения и непосредственно влияет на его исход. Для определения степени тяжести состояния пациента используют различные оценочные системы — шкалы. Среди них следует назвать наиболее широко применяемые: APACHE III (1991), TISS (1974), MODS (1996), SOFA (1994), RTS (1989), LODS (1997), GCS (1999). Наибольшее распространение получила система APACHE. По данным W.A. Knaus (1985), при сумме баллов свыше 29 данной системы летальность составляет до 51 % [24–26].

Поражение органа или систем органов патологическим процессом само по себе несет угрозу для жизни пациента [27], особенно такая патология, как распространенные раковые опухоли, врожденная комбинированная пато-

логия, запущенная гнойно-септическая патология, тяжелая комбинированная травма.

В то же время ряд авторов [28, 29] указывают на большое влияние сопутствующих заболеваний на уровень летальных исходов при лечении основной патологии. К сопутствующим заболеваниям можно отнести [30]:

- декомпенсированные сердечно-легочные заболевания;
- состояния после перенесенного инсульта;
- эндокринную патологию;
- ДВС-синдром;
- признаки шока;
- цирроз печени;
- хроническую почечную недостаточность;
- гемобластозы и хронические заболевания крови.

Смерть неясной этиологии — наиболее грозное проявление заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основными причинами у взрослых принято считать ишемическую болезнь сердца и инфаркт миокарда, однако в последние годы все большую остроту приобретает проблема внезапной смерти в отсутствие явных заболеваний миокарда или коронарных сосудов, особенно в молодом возрасте.

Данные заболевания пока крайне редко выявляются в обычной клинической практике. При этом ставится достаточно неопределенный диагноз «острая сердечно-сосудистая недостаточность». При аутопсии не выявляется поражений мышцы сердца или коронарных сосудов. У детей, как ни парадоксально, чаще всего посмертно диагностируется острая респираторная вирусная инфекция, минимальными проявлениями которой пытаются объяснить внезапную смерть. Внимание специалистов-кардиологов нередко привлекают только первые симптомы заболевания, прежде всего синкопе и приступы сердцебиения. Однако нередко первым и последним проявлением заболевания является внезапная смерть [26].

В современной клинической медицине выделен ряд заболеваний и синдромов, тесно ассоциированных с высоким риском внезапной смерти в молодом возрасте. К ним относятся:

- синдром внезапной смерти младенцев (sudden infant death syndrome);
- синдром удлиненного интервала QT;
- синдром внезапной необъяснимой смерти (sudden unexplained death syndrome);
- аритмогенная дисплазия правого желудочка;
- идиопатическая фибрилляция желудочков.

Преимущественный возраст клинической манифестации смерти неясной этиологии — 30–40 лет, однако впервые данный синдром был описан у трехлетней девочки, имевшей частые эпизоды потери сознания и впоследст-

вии внезапно погибшей несмотря на активную антиаритмическую терапию и имплантацию кардиостимулятора. Клиническая картина заболевания характеризуется частым возникновением синкопе на фоне приступов желудочковой тахикардии и внезапной смертью, преимущественно во сне, а также отсутствием признаков органического поражения миокарда при аутопсии [31].

Степень распространенности синдрома пока не ясна. Так, в одной из областей Бельгии распространенность внезапной смерти составила 1 на 100 000 жителей (P. Brugada, 1999). По данным японских исследователей, проанализировавших 22 027 электрокардиограмм из популяции, распространенность ЭКГ-паттерна внезапной смерти в этой стране составила 0,05–0,60 % у взрослых и 0,0006 % (анализ 163 110 электрокардиограмм) у детей (J. Toyou, 1995; Y. Nata, 1997).

Таким образом, существует потребность в определении рисков, которые могут привести к летальному исходу в операционной, причем определение этих рисков должно быть выполнено в наиболее ранние сроки с той целью, чтобы их максимально минимизировать.

На основании данных литературы установлено, что для определения возможности летального исхода в операционной применяются различные оценочные системы — шкалы. Наиболее широкое использование получили оценочные шкалы анестезиологического (Адриани, Гологорского, оценочная шкала Американской ассоциации анестезиологов) и операционного (Малиновского) риска, шкалы состояния пациента (SAPS, APACHE, MODS, SOFA).

Хотя система APACHE III и является высокодостоверной и прогностически значимой для практического использования (особенно для оценки риска летальности), имеется ряд ограничений для ее широкого повсеместного использования. Отдельные показатели можно получить лишь в условиях многокомпонентного мониторинга и лабораторного контроля, доступного лишь для крупных лечебных учреждений здравоохранения. Расчеты всех показателей, включая основные величи-

ны шкалы, достаточно сложны. Данная система признана приоритетной для использования в зарубежных учреждениях здравоохранения, поэтому сохраняется монополия на основные поправочные коэффициенты, которые закрыты для опубликования в широкой медицинской печати (являются коммерческими сведениями).

К недостаткам системы SAPS следует отнести: отсутствие поправок на сопутствующие заболевания; значимость ее только для группы пациентов, не позволяя оценить прогноз у отдельного больного; высокую специфичность для оценки благоприятного исхода заболевания и меньшую достоверность в отношении прогноза летального исхода [2, 4].

Среди рандомизированных систем, оценивающих выраженность полиорганной недостаточности, у больных сепсисом наибольшее распространение получили системы MODS и SOFA [8, 10]. При определении выраженности (степени) недостаточности отдельных органов и систем у конкретного больного они не предполагают определения вероятности летального исхода в зависимости от получаемой суммы баллов [2, 3].

При анализе существующих балльных систем оценки тяжести состояния больных с тяжелой хирургической инфекцией показано, что все они не включают отдельных важных критериев, специфичных для данной патологии.

Оценочная система факторов операционного риска также не лишена недостатков. Необходимо отметить, что определяемые факторы не учитывают индивидуальных особенностей пациента. В основе системы заложена оценка непосредственно предстоящего оперативного вмешательства, а оценка глубины патологических изменений приведших к операции, отсутствует.

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о способе предоперационной оценки возможного летального исхода в операционной. Имеется насущная потребность в создании системы предоперационной оценки возможности наступления летального исхода при оперативном лечении.

Список литературы

1. Блинов Н.И., Хромова Б.М. Ошибки, опасности и осложнения в хирургии. М.: Медицина, 1972: 475.
2. Bjornestad E., Smedvig J.P., Bjerkreim T. et al. Epidural ropivacaine 7,5 mg/ml for elective caesarean section: a double-blind comparison of efficacy and tolerability with bupivacaine 5 mg/ml. Acta Anaesthesiol. Scand. 1999; 43, 6: 603–608.
3. Brownridge P. The management of headache following accidental dural puncture in obstetric patients. Anaesth. Intensive Care 1983; 11: 4.
4. Common problems in Obstetric Anesthesia; Ed. by S. Datta. Mosby, 1995.
5. Glosten B., Gianas A., Chadwick H.S. et al. Practical aspects of regional anesthesia for cesarean delivery: Failure rates and anesthetic preparation times. An observational study. Anesthesiology 1995; 83: A 977.

6. Griffin R.P., Reynolds F. Extradural anaesthesia for caesarean section: a double-blind comparison of 0.5 % ropivacaine with 0.5 % bupivacaine. Br. J. Anaesth. 1995; 74, 5: 512–516.
7. Hattingh J., McCalden J.A. Cerebrovascular effect of cerebrospinal fluid removal. S. Afr. Med. J. 1978; 54: 780.
8. Jackson R., Reid J.A., Thorburn J. Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at caesarean section. Br. J. Anaesth. 1995; 75, 3: 262–265.
9. Marx G.F., Luykx W.M., Kohlen S. Fetal-neonatal status following Caesarean section for fetal distress. Br. J. Anaesth. 1984; 56: 1009–1013.
10. Murray A.M., Morgan M., Whitwam J.G. Crystalloid versus colloid for circulatory preload for epidural caesarean section. Anaesthesia 1989; 44, 6: 463–466.
11. Manual of Obstetric Anesthesia; Ed. by G.W. Ostheimer. Churchill Livingstone, 1992.
12. Rawal N. Combined Spinal Epidural technique. Highlights in Regional Anaesthesia 1994, ESRA: 119–122.
13. Rout C.C., Roche D.A., Levin J. et al. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology 1993; 79: 262–269.
14. Russell I.F. A spinal is the best choice for emergency caesarean deliveries. Highlights in Regional Anaesthesia 1996, ESRA: 306–309.
15. Schneider M., Ettlin T., Kaufmann M. et al. Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5 % lidocaine. Anesth. Analg. 1993; 76, 5: 1154–1157.
16. Anesthesia for Obstetrics; Ed. by S.M. Shnider, G. Levinson. Williams&Wilkins, 1993.
17. Sechzer P.H., Abel L. Post spinal anesthesia headache treated with caffeine: evaluation with demand method (I). Curr. Ther. Res. 1978; 24: 307.
18. Stienstra R., Dahan A., Alhadi B.Z. et al. Mechanism of action of an epidural top-up in combined spinal epidural anesthesia. Anesth. Analg. 1996; 83, 2: 382–386.
19. Tarkkila P., Huhtala J., Tuominen M. Transient radicular irritation after spinal anaesthesia with hyperbaric 5 % lignocaine. Br. J. Anaesth. 1995; 74, 3: 328–329.
20. Гринёв М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. СПб.–М.: Внешторгиздат, 2001. 315 с.
21. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис. Мн., 2002. 214 с.
22. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть I. Хирургия 2002; 9: 61–57.
23. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть II. Хирургия 2002; 10: 60–69.
24. Knaus W., Drapper E., Wagner D. et al. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit. Care Med. 1985; 13: 818.
25. Elcbute E., Stoner H. The grading of sepsis. Br. J. Surg. 1983; 70: 29–31.
26. Le Gall J.P. The grading of infection in critical care. HOST 1992; 7: 4–5.
27. Le Gall J.P., Lemeshow S., Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multi-center study. JAMA 1993; 270: 2957–2963.
28. Marshall J.C. et al. Multiple organ dysfunction score. Crit. Care 1995; 23: 1638–1652.
29. Stevens L. Gauging the severity of surgical sepsis. Arch. Surg. 1983; 19: 1165–1192.
30. Knaus W., Douglas P., Wagner D. et al. The APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults. Chest. 1991; 100: 1619–1636.
31. Vincent J.-L. Organ dysfunction as an outcome measure: The SOFA Score. Sepsis 1997; 1 (1): 53–54.

ОПТИМІЗАЦІЯ ВИКЛАДАННЯ ФАКТОРІВ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ОПЕРАЦІЙНУ ЛЕТАЛЬНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

А.А. Хижняк, О.О. Павлов

На підставі даних літератури розглянуто питання факторів, що можуть призвести до смертельного результату в операційній і дано оцінку кожному з них. Докладно описано існуючі методики для прогнозування смертельного результату під час операції.

Ключові слова: фактори летальності, смерть в операційній, анестезія.

OPTIMIZATION OF TEACHING OF THE FACTORS, DETERMINING DEATH DURING OPERATION (REVIEW OF THE LITERATURE)

A.A. Hygnjak, A.A. Pavlov

In clause, on the basis of the literary data, the questions of the factors are covered which can result in fatal outcome in operational. The estimation of each of the factors is given. The existing techniques for forecasting fatal outcome are in detail described during operation.

Key words: the factors of death, death in operating room, anesthesia.

Поступила 02.09.05

УРОЛОГІЯ

ПРО СТАН ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ,
ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ*В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва**Харківський державний медичний університет**Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

Дана характеристика стану фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, що отримують замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу, розглянуто питання лікування.

Ключові слова: *хронічна ниркова недостатність, перитонеальний діаліз, фосфорно-кальцієвий обмін, лікування.*

За останнє десятиліття істотно змінилися погляди на патофізіологічні механізми, що призводять до прогресування хронічних уражень нирок. Незалежно від того, імунним чи неімунним був первинний характер нефропатії, нирки зазнають адаптивних змін у збережених нефронах. Основними механізмами, що приймають участь в цьому процесі, є: гемодинамічні (внутрішньониркова і системна гіпертонія, гіперфільтрація), гематологічно-біохімічні (акумуляція тромбоцитів, депозиція фібрину, дисліпідемія тощо), целюлярні (проліферація резистентних клітин і зміна фенотипу, інфільтрація моноцитів ниркового клубочка й інтерстицію тощо), молекулярні (активація ренін-ангіотензинової системи, визволення цитокінів, зниження продукції кальцитріолу і еритропоетину). Важливу роль в прогресуванні нефропатій відіграє масивна протеїнурія. Серед інших метаболічних порушень, що призводять до прогресування клубочкових і тубулоінтерстиціальних змін, слід вказати надлишкове відкладення кальцію. На розвиток кардіоваскулярних порушень впливає поєднана дія багатьох факторів, пов'язаних як із самим пацієнтом (вік, спадкові фактори, стиль життя, наявність діабету тощо), так і з особливостями уремії (характер нефропатії, тяжкість анемії, гіперфосфатемії, дисліпідемії тощо), а також з лікуванням її методом діалізу [1].

В нормі обмін кальцію і фосфору знаходиться в динамічній рівновазі, компенсаторні механізми регулюють його при гіпер- і гіпокальціємічних та фосфатемічних станах.

При патологічних станах, перш за все при ХНН, внаслідок прогресуючого зменшення маси діючих нефронів і зниження продукції активного метаболіту вітаміну D₃ в нирках зменшується виведення фосфору з організму і розвивається гіперфосфатемія [2]. Можна на деякий час блокувати компенсаторне підвищення секреції паратгормону (ПТГ), якщо хворому призначити дієту зі зниженим вмістом фосфору. Цьому сприяють регулярні зсуви — підвищення екскреції фосфору у відповідь на посилене утворення ПТГ, які можуть призводити до того, що на ранній стадії ХНН можливе підвищення концентрації ПТГ без серйозної гіперфосфатемії. Клінічні прояви цього гіперпаратиреозу часто криються за загальними симптомами уремічної інтоксикації. Прогресивне ураження нирок призводить до зменшення швидкості клубочкової фільтрації до 20 мл/хв і до неможливості ПТГ підвищувати екскрецію фосфору, як наслідок розвивається персистуюча гіперфосфатемія і вторинний гіперпаратиреоз. В цій стадії для досягнення балансу кальцію і фосфору недостатньо лише застосування дієти з обмеженим вживанням фосфатів. Необхідне призначення фосфатзв'язуючих препаратів для того, щоб зв'язати фосфати, які надходять з їжею [3]. Діаліз також дає можливість очистити кров від надлишку фосфору. Однак якщо хворий залишиться без лікування або лікування буде недостатнім, можуть розвинутися різні порушення кісткової мінералізації, клінічними проявами яких є біль у кістках, патологічні переломи і утворення кальцифікатів [4].

Метою дослідження було вивчення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на перитонеальному діалізі.

Матеріал і методи. Дослідження проводилося у нефрологічному відділенні на базі Обласного клінічного центру урології і нефрології. Обстежено 27 осіб (15 чоловіків, 12 жінок). Вік пацієнтів становив від 27 до 62 років. Термін початку перитонеального діалізу від 1,0 до 2,5 року. Включені в процедуру перитонеального діалізу за нозологічними формами розподілилися таким чином: хронічний гломерулонефрит — 11 осіб, цукровий діабет — 5, хронічний пієлонефрит — 12.

Хворі отримували лікування перитонеальним діалізом, для проведення якого використовували діалізуючі розчини на основі 1,36; 2,27; 3,86 % розчину глюкози зі стандартним електролітним складом (натрію хлорид — 5,38 г/л, натрію лактат — 4,48 г/л, кальцію хлорид — 0,184 г/л, магнію хлорид — 0,05 г/л) фірми Baxter.

Пацієнти були розділені на дві групи: до першої належало 20 хворих з адекватним діалізом, до другої — 7 з неадекватним проведенням цієї процедури. У всіх пацієнтів проводили динамічне визначення рівня кальцію та фосфору в крові.

Усі хворі в період спостереження отримували карбонат кальцію як фосфорзв'язуючий препарат в дозі від 6 до 15 г на добу (в середньому 10,8 г на добу). Постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД) проводили з використанням діалізуючого розчину зі зниженим вмістом кальцію (1,25 ммоль/л). У частини хворих за позамедичними причинами транзитрно використовували розчин, що вміщував 1,75 ммоль/л кальцію.

Результати та їх обговорення. За період, що досліджувався (до 2 років лікування), середній рівень фосфору крові достовірно не змінювався і коливався від (1,59±0,08) ммоль/л через 1 міс після початку лікування до (1,90±0,09) ммоль/л через 1 рік лікування — в середньому (1,59±0,61) ммоль/л. Рівень кальцію плазми також достовірно не змінювався, хоча була відмічена тенденція до його тимчасового підвищення через півроку ПАПД з (2,11±0,02) до (2,15±0,03) ммоль/л.

Характер перитонеального транспорту залишався постійним. В нашому дослідженні не відмічено істотного зниження його реального кліренсу протягом 2 років спостереження ($p > 0,1$).

Оскільки на початку лікування неадекватний діаліз отримували 7 (25,9 %) хворих і кількість їх продовжувала збільшуватися з часом, то важливо оцінити можливості методу у поєднанні з пероральним призначенням карбонату кальцію, що сприяло підтримці

фосфорно-кальцієвого балансу у хворих, які отримують замісну ниркову терапію методом ПАПД.

У хворих з адекватним ПАПД і $KT/V < 1,69$ вивчали загальну, ниркову і діалізну екскрецію фосфору.

Загальна (діалізна і ниркова) елімінація фосфору за добу істотно не відрізнялася у хворих з адекватним і неадекватним ПАПД і складала 9,8–11,9 ммоль на добу. Основним шляхом елімінації фосфору був перитонеальний.

Факторами, що визначали рівень фосфору в крові (сумарна детермінація 60 %, $n=3$), були діалізна ($r=0,69$; $p < 0,001$) і ниркова екскреція фосфору ($r=0,43$; $p < 0,05$), тоді як індекс KT/V ($r=0,15$; $p > 0,1$) не мав впливу на цей показник.

Як було показано в нашому дослідженні, основним шляхом елімінації фосфору у хворих в обох групах була перитонеальна екскреція. У зв'язку з цим за допомогою регресійного аналізу були визначені фактори, що впливають на діалізний кліренс фосфору. При цьому відмічено, що для фосфору провідну роль відігравала перитонеальна мембрана (D_4/P) ($n=27$; $r=0,74$; $p < 0,001$; детермінація 60 %).

Виявлено тісну зворотну залежність ($r=0,9$; $p < 0,001$) між рівнем альбуміну і перитонеальним транспортом фосфору (D_4/P). Таким чином, низький рівень альбуміну крові прискорює перитонеальний транспорт фосфору.

Відсутність зв'язку між показниками адекватності ПАПД (KT/V) і рівнем фосфору в крові показує, що при призначенні низькокальцієвого діалізуючого розчину і фосфатзв'язуючих препаратів досягається адекватний баланс фосфору у хворих на ПАПД навіть при неадекватності методу. В останній ситуації додаткове значення, можливо, має низький рівень альбуміну плазми у хворих, що отримують неадекватне лікування.

Рівень кальцію в плазмі був на нижній межі норми в період спостереження і складав у середньому (2,12±0,87) ммоль/л — від 1,98 до 2,41 ммоль/л ($n=27$), перитонеальна елімінація кальцію не відрізнялася достовірно у хворих першої і другої групи.

На відміну від перитонеального транспорту фосфору, який істотно не міннявся з часом, відмічено прискорення перитонеального транспорту кальцію до 1,5 року, яке збереглося і в подальшому ($p < 0,001$).

Клінічна значущість і причини виявленої закономірності потребують подальшого дослідження.

Статистично достовірних відмінностей в рівні кальціємії у хворих, що отримували низькокальцієвий діалізуючий розчин під час адекватного (перша група) і неадекватного лікування (друга група) не знайдено.

У порівнянні з гемодіалізом перитонеальний діаліз забезпечує виведення більшого об'єму білкових фракцій середньої (500–5000 Да) і великої молекулярної маси. У зв'язку з особливостями перитонеальної мембрани в діалізуючий розчин надходять паратиреоїдний гормон і метаболіти вітаміну D, що може пояснювати відмінності їх метаболізму і мінерального обміну.

Високобілкова дієта, необхідна хворим на ПАПД, обумовлює надходження в організм близько 1000 мг на добу фосфору, тоді як лише 300 мг з цієї кількості може бути виведено шляхом діалізу. За даними [5], діалізний кліренс фосфору дорівнює $(7,13 \pm 0,37)$ мл/хв, що забезпечує екскрецію близько 353 мг на добу фосфору і дозволяє уникнути гіперфосфатемії при відсутності дієтичних обмежень.

Для зберігання нейтрального балансу фосфору 700 мг, що залишилися, повинні еліминуватися за допомогою фосфорзв'язуючих препаратів. Для зв'язування такої кількості фосфору в кишечнику теоретично необхідно приймати на добу 6,25 г карбонату кальцію (2500 мг елементарного кальцію), при цьому абсорбція кальцію з шлунково-кишкового тракту складає 700 мг. Терапія метаболітами вітаміну D може супроводжуватися гіперкальціємією в результаті збільшення абсорбції кальцію в кишечнику, що спонукає скоротити дозу карбонату кальцію. Останнє здатне викликати гіперфосфатемію і розвиток метастатичної кальцифікації.

Загальний баланс кальцію у хворих на перитонеальному діалізі визначається в основному гастроінтестинальною абсорбцією і перитонеальним транспортом.

Кальцій абсорбується з діалізуючого розчину в кров шляхом дифузії. В нормі в плазмі вміщується 1,15–1,29 ммоль/л іонізованого кальцію, а в стандартному діалізуючому розчині — 1,75 ммоль/л. Оскільки 30 % кальцію в діалізуючому розчині не іонізовані, а захоплені лактатом, істинна швидкість дифузії повільніша за розраховану. Крім того, зниження концентраційного градієнта між кров'ю і діалізуючим розчином виникає в резуль-

таті надходження в діалізуючий розчин конвекційного потоку з концентрацією кальцію нижче рівня в плазмі і ділюції діалізуючого розчину, яка уповільнює дифузійну абсорбцію кальцію. Так, при обміні з використанням 4,25 % діалізуючого розчину абсорбція кальцію незначна або відсутня. Тим не менш ПАПД в стандартному режимі (3 обміни з використанням 1,5 % діалізуючого розчину і 1 обмін з використанням 4,25 % діалізуючого розчину) з кальцієм в діалізуючому розчині в концентрації 1,75 ммоль/л супроводжується перитонеальною реабсорбцією кальцію і підвищенням іонізованого і загального кальцію плазми.

При контролі гіперфосфатемії карбонатом кальцію абсорбція кальцію з кишечника дуже висока (700 мг на добу) і одночасне використання діалізуючого розчину із вмістом кальцію 1,75 ммоль/л призводить до позитивного балансу кальцію 10–80 мг на добу. Тому були запропоновані діалізуючі розчини з вмістом кальцію 1,25 ммоль/л, які дозволяють застосовувати великі дози фосфорзв'язуючих солей кальцію без ризику розвитку гіперкальціємії.

Висновки

У хворих з ХНН, які знаходяться на лікуванні постійним амбулаторним перитонеальним діалізом, відмічається порушення фосфорно-кальцієвого обміну, що може викликати остеопатію, больовий синдром, кальцифікацію м'яких тканин і судин. Своєчасна діагностика рівня кальцію й фосфору, призначення коригуючої терапії дозволяють поліпшити якість життя пацієнта, що отримує замісну ниркову терапію методом ПАПД. Застосування діалізних розчинів зі зниженим вмістом кальцію (1,25 ммоль/л) дозволяє контролювати баланс кальцію і фосфору як у хворих, що отримують ПАПД у достатньому об'ємі, так і при неадекватному діалізу лікуванні. Отримані нами низькі показники кальціємії свідчать про необхідність більш ретельного контролю дозування карбонату кальцію і правильності виконання хворими рекомендацій.

Список літератури

1. Новикова А.И. Способы коррекции гиперфосфатемии при хронической почечной недостаточности и при лечении диализом. Тер. архив 1997; 12; 63–67.
2. Rostrand S.G., Druke N.B. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56; 383–392.
3. Тануйлова О.И. Лечение уремической гиперфосфатемии. *Русск. мед. журн.* 1997; 5, 18: 10–12.
4. Llach F., Yudd M. The importance of hyperphosphatemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 57–61.
5. Twardowski Z.J., Nolph K.D., Khanna R. et al. Peritoneal equilibration test. *Peritoneal Dialysis Bulletin Inc.* 1987; 2: 138–147.

О СОСТОЯНИИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ***В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева***

Дана характеристика состояния фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые получают заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа, рассмотрены вопросы лечения.

Ключевые слова: *хроническая почечная недостаточность, перитонеальный диализ, фосфорно-кальциевый обмен, лечение.*

THE CONDITION OF PHOSPHOR-CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS TREATED WITH PERITONEAL DIALYSIS***V.N. Lesovoy, N.M. Andon'eva***

The classification of phosphor-calcium metabolism has been presented in patients with chronic renal insufficiency treated with peritoneal dialysis. The problem of treatment is also considered.

Key words: *chronic renal insufficiency, peritoneal dialysis, phosphor-calcium metabolism, treatment.*

Поступила 07.08.06

ИНСИДЕНТАЛЬНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Н. Лесовой, Г.Г. Хареба, Н.М. Абдель

Харьковский государственный медицинский университет

Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала

Проведено сравнение частоты случайно диагностированного рака предстательной железы в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала с данными клиник Западной Европы и США. Доказано, что качество обследования пациентов с патологией простаты на предмет выявления рака предстательной железы на ранних стадиях в узкоспециализированном урологическом стационаре Украины соответствует мировым показателям.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, инсидентальный рак.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Количество случаев гистологически диагностируемого рака простаты увеличивается во многих регионах мира. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2–3-е место после рака легкого и желудка, а в США и Швеции — на 1-е. Вместе с тем среди причин смерти мужчин от злокачественных новообразований РПЖ в настоящее время занимает 2-е место после рака легкого [1].

По показателям заболеваемости РПЖ Украина занимает промежуточное место между странами Северной Америки и Западной Европы, где она наиболее высокая, и странами Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии, где данный показатель самый низкий — от 1,2 до 2,7 на 100 тыс. [1]. В Украине заболеваемость составляет 23,7 на 100 тыс. мужского населения. Согласно статистическим данным, в Украине РПЖ на I и II стадиях диагностируется в 41,2 % случаев, на III — в 31,0 % и на IV — в 21,6 %. Наряду с этим летальность от РПЖ в течение 1 года после установки диагноза составляет 22,2 % [1]. Приведенные статистические данные свидетельствуют о низкой выявляемости РПЖ на начальных стадиях по сравнению со странами, которые проводят скрининг рака простаты. Данный факт определяет малое количество выполняемых радикальных оперативных вмешательств.

Общее количество выявленного на I и II стадиях РПЖ может включать достаточно большое количество случайно диагностированного РПЖ, так называемого «инсидентального рака простаты», у больных, перенесших аденомэктомию или ТУР простаты. В повседневной же практике такие опухоли на ранних стадиях в большинстве случаев не диагностируются, и можно предположить, что пациентов с инсидентальным раком не тща-

тельно обследуют на предмет ранней диагностики РПЖ.

Своеобразным индикатором качества обследования пациентов с патологией предстательной железы, попавших в поле зрения специалистов высокоспециализированных урологических стационаров, на предмет выявления РПЖ на ранних стадиях мы предложили использовать показатель частоты диагностированного инсидентального рака.

Цель исследования — определить частоту инсидентального РПЖ у больных, перенесших аденомэктомию или ТУР простаты и сравнить с данными зарубежных исследователей.

Материал и методы. Проведен анализ историй болезни 4256 пациентов от 49 до 82 лет, которые находились на стационарном лечении в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала в период с 2000 по 2005 год с диагнозом ДГПЖ и были прооперированы. Открытое хирургическое лечение ДГПЖ трансвезикальным доступом проведено 2888 больным и ТУР предстательной железы — 1358 пациентам. Пациенты с подозрением на РПЖ на основании данных предоперационного обследования или результатов хирургического лечения из исследования исключались.

При ретроспективном анализе к инсидентальному раку относили случаи морфологического выявления РПЖ в удаленном после открытого хирургического лечения ДГПЖ и ТУР материале.

Проведен сравнительный анализ частоты выявленного инсидентального РПЖ по данным зарубежных исследований [4–9].

Результаты. Результаты изучения данных зарубежных исследований показали значительные различия в частоте выявления инсидентального рака. Выявлено, что частота инсидентального РПЖ, по данным зарубежных

Частота виявлення інсидентального РПЖ по даним зарубіжних досліджень

Дослідження	Методика операції	Кол-во пацієнтів	Частота інсидентального раку, %
Stillwell T.J. (США, 1989) [4]	Аденомектомія	468	6
Jonathan I. (США, 1992) [5]	ТУР	–	16
Van Andel (Голландія, 1995) [6]	ТУР, аденомектомія	392	4
Ye M. (Китай, 1995) [7]	–	522	4,9
Kien T. (Канада, 2000) [8]	ТУР (1989–1990 гг.)	533	12,9
	ТУР (1997–1999 гг.)	449	8,0
Zigeuner R.E. (Австрія, 2003) [9]	ТУР, аденомектомія	2422	13,7

досліджень [4–9], становить від 4 до 16 %. Ці дані представлені в таблиці.

По результатам нашого дослідження 4256 хворих ДГПЖ, оперированих в Харківському обласному клінічному центрі урології і нефрології ім. В.І. Шаповала (2888 відкритих хірургічних втручання і 1358 ТУР) встановлено, що інсидентальний рак виявлений в 8,1 % випадків (у 344 пацієнтів). Частота інсидентального раку була вище у хворих після відкритого хірургічного лікування — в 8,9 % випадків (у 259 пацієнтів), ніж після ТУР — в 6,3 % випадків (у 85 хворих). Однак слід врахувати, що РПЖ найчастіше локалізується в периферическій зоні простати, а при ТУР більшою частіше резецирується центральна зона.

Таким чином, частота виявленого інсидентального раку по даним роботи крупного узкоспеціалізованого урологічного центру України становила 8,1 %. В порівнянні з опублікованими даними клінік

Західної Європи і США даний показник займає проміжне положення. При цьому максимальна частота виявленого інсидентального раку (16 %) відзначена в дослідженнях учених із США — країни, в якій виконується найбільше в світі кількість радикальних простатектомій. Якість обстеження пацієнтів з патологією простати на предмет виявлення РПЖ на ранніх стадіях в Харківському обласному клінічному центрі урології і нефрології ім. В.І. Шаповала відповідає світовим стандартам. При цьому незадовільні результати ранньої виявляемості РПЖ по країні в цілому в значительній ступені визначаються недоліками організації урологічної допомоги на первичних етапах, відсутністю скринінга РПЖ поряд з низьким рівнем медичного просвіщення населення, коли більшість пацієнтів звертаються за спеціалізованою медичною допомогою з уже запущеними стадіями раку простати.

Список літератури

1. Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 1998. *C.A. Cancer J. Clin.* 1998; 48: 6–29.
2. Возианов А.Ф., Резников А.Г., Клименко И.А. Принципы медикаментозной терапии рака предстательной железы: Пособие для врачей. К., 2003. 36 с.
3. Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2002–2003 роки. К.: Поліум, 2004. 193 с.
4. Stillwell T.J., Malek R.S., Engen D.E., Farrow G.M. Incidental adenocarcinoma after open prostatic adenectomy. *J. Urol.* 1989; 141: 76–78.
5. Jonathan I., Epstein M.D. Cancer detected incidental to simple prostatectomy (stage A1). *J. Cell Biochem.* 1992; 16H: 78–82.
6. Van Andel G., Vleeming R., Kurth K., de Reijke T.M. Incidental carcinoma of the prostate. *Semin. Surg. Oncol.* 1995; 11 (1): 36–45.
7. Ye M., Liu F., Xie Q. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* Missed diagnosis in prostate incidental carcinoma 1995; 24: 359–362.
8. Kien T., Phillip A., Jerome Green, Garth Perkins D., John P. Incidental prostatic adenocarcinomas and putative premalignant lesions in TURP specimens collected before and after the introduction of prostate-specific antigen screening. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2000; 124, 10: 1454–1456.
9. Zigeuner R.E., Lipsky K., Riedler I., Auprich M., Schips L., Salfellner M., Pummer K., Hubner G. Did the rate of incidental prostate cancer change in the era of PSA testing? A retrospective study of 1127 patients. *Urology* 2003; 62 (3): 451–445.

ІНСИДЕНТАЛЬНИЙ РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ***В.М. Лісовий, Г.Г. Хареба, Н.М. Абдель***

Проведено порівняння частоти раку передміхурової залози, що виявлений випадково, в Харківському обласному клінічному центрі урології і нефрології ім. В.І. Шаповала з даними клінік Західної Європи і США. Доведено, що якість обстеження пацієнтів з патологією простати на предмет діагностики раку передміхурової залози на ранніх стадіях у вузькоспеціалізованому урологічному стаціонарі України відповідає світовим показникам.

Ключові слова: рак передміхурової залози, діагностика, інсидентальний рак.

INCIDENTAL PROSTATE GLAND CANCER***V.N. Lesovoy, G.G. Khareba, N.M. Abdel***

The research compares incidence of accidentally diagnosed prostate gland cancer in V.I. Shapoval Kharkov Regional Clinical Center of Urology and Nephrology with records of West European and US clinics. The conclusion is that quality of examination of patients with prostate gland pathology with regard to detection of prostate gland cancer at early stages, who undergo examination and treatment in the narrowly specialized urological hospital of Ukraine, complies with the world practice.

Key words: prostate gland cancer, diagnostics, incidental cancer.

Поступила 31.08.06

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

ПРОТЕФЛАЗИД ЯК МОДУЛЯТОР АКТИВНОСТІ ПРОТЕАЗ У ВАГІТНИХ З ВУЛЬОВОАГІНІТАМИ

В.І. Грищенко, Ю.І. Скорбач

Харківський державний медичний університет

У результаті досліджень у вагітних виявлено підвищення активності в системі протеаз. Підвищення майже вдвічі активності каспази-3 в лімфоцитах сироватки крові вагітних з вульвовагінітами свідчить про системність порушень в імунній системі в результаті життєдіяльності мікроорганізмів. Встановлено, що рівень апоптозу імунокомпетентних клітин відіграє значну роль не тільки при фізіологічному перебігу вагітності, але й може бути маркером мікробіоценозу статевих шляхів. Використання протефлазиду в комплексній терапії вульвовагінітів є досить ефективним і знижує ризик виникнення гнійно-септичних ускладнень пуерперію.

Ключові слова: апоптоз імунокомпетентних клітин, вульвовагініт, каспаза-3, система протеаз, лімфоцити, протефлазид.

В Україні, як і в більшості країн Європи, виникла несприятлива демографічна ситуація, зумовлена значним зниженням кількості пологів через попередження чи переривання вагітності з відповідними негативними показниками приросту населення.

Інфекційний процес статевих шляхів є розповсюдженим захворюванням у вагітних і часто стає не тільки причиною ускладнень у період вагітності, пологів, післяпологовому періоді, але й посідає значне місце в структурі материнської смертності [1, 2].

Проаналізувавши дані літератури, ми можемо стверджувати, що більшість мікроорганізмів, які виявляють при акушерських гнійно-септичних ускладненнях, є представниками нормальної флори статевих шляхів, шлункового тракту та шкіри. За даними [3], основними збудниками інфекції в акушерстві є умовно-патогенні бактерії — представники нормальної мікрофлори жіночих статевих органів, зокрема зовнішніх статевих органів, піхви, шийки матки [4].

Суттєву роль у розвитку й перебігу інфекційного процесу відіграють захисні механізми, зокрема стан імунітету у вагітних. Так званий «вторинний фізіологічний імунодефіцит при вагітності» є сприятливим для розвитку спочатку вульвовагінітів у вагітних, а потім і септичних ускладнень у післяпологовому періоді [5–7]. До кінця вагітності в організмі жінки відмічається суттєва зміна вмісту імуноглобулінів окремих класів (G, A, M) в сироватці крові, зниження абсолютної кількості

T- і B-лімфоцитів [8–10]. Так, через порушення функціональної активності клітинної ланки імунітету в 12 разів підвищується ризик розвитку гнійно-септичних захворювань. Вторинний імунодефіцит у T- і B-ланках імунітету свідчить про тенденцію виникнення гнійно-септичних ускладнень [5, 11].

Доведено, що одним з ключових моментів патогенезу генітальної інфекції є вторинний імунодефіцитні стани, що призводять до зниження адаптаційних резервів жіночого організму [8]. У виникненні вульвовагінітів у вагітних саме вторинний імунодефіцитний стан відіграє головну роль.

Останнє десятиліття відзначене постійним зростанням інтересу багатьох дослідників до відкритого більш ніж 30 років тому явища, названого «запрограмована клітинна смерть», або «апоптоз». Підтримка гомеостазу, в тому числі й клітинного, є однією з основних властивостей усього живого. Вона здійснюється при урівноваженні процесів клітинної проліферації та клітинної смерті. Остання є важливим компонентом у біологічному процесі [12, 13].

Деякі дані літератури свідчать про здатність умовно-патогенних бактерій ініціювати розвиток інфекції, які певною мірою пов'язані з комплексом біологічних ознак, що включають групу властивостей, спрямованих на інактивацію чинників неспецифічного протиінфекційного захисту макроорганізму. До таких ознак належить продукція бактеріями субстанцій, котрі інактивують чинники імунітету [14]. Напевно, бактерії також здатні при-

зводити до загибелі імунокомпетентних клітин шляхом їх запрограмованої смерті, тобто викликати їх апоптоз. Тому ми вважали за необхідне дослідити цю проблему, особливо у вагітних жінок, які і так страждають на вторинний імунодефіцит.

Запрограмована клітинна смерть — це процес, який на відміну від некротичної загибелі залежить від *de novo* синтезу протеїнів, що ініціюють клітинну суїцидальну програму у відповідь на специфічні стимули. Ключовим моментом апоптозу клітин є активація аспартатспецифічних протеаз, 10 з яких ідентифіковано. Для уніфікації термінології всі протеази об'єднали терміном «каспази». Відомо, що каспази є головними медіаторами апоптозу [15]. Серед методів виявлення біохімічних змін в апоптотичних клітинах важливе місце займає флуорометричний аналіз для виявлення каспази-3.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було визначення активності каспази-3 в імунокомпетентних клітинах як нового маркера стану мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних та встановлення ролі протефлазиду в комплексній терапії вульвовагінітів, модуляції активності системи протеаз та профілактиці гнійно-септичних ускладнень пуерперію.

Матеріал і методи. Обстежено 90 вагітних у III триместрі вагітності. Контрольну групу (I група) становили 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, основну (II група) — 60 вагітних з порушеннями мікробіоценозу піхви та клінічними проявами вульвовагініту, до Іа групи входили 30 вагітних, що отримували традиційне (базисне) лікування, до Іб групи — 30 вагітних, які крім базисного лікування отримували препарат «Протефлазид».

Вік вагітних становив 18–44 роки, переважали вагітні віком 18–23 років.

У частині жінок в анамнезі були захворювання внутрішніх статевих органів, найчастіше захворювання запального характеру з хронічним перебігом, наприклад хронічний аднексит, зокрема у жінок основної Іа та Іб групи рівною мірою.

Вагітність супроводжувалася різноманітними ускладненнями інфекційного генезу, а саме: кольпітом, вірусно- та стафілококоносійством, гострими респіраторними захворюваннями в ранніх термінах, гестаційним пієлонефритом. Вони зустрічалися приблизно з однаковою частотою у жінок Іа та Іб груп.

При бактеріологічному дослідженні виділення з піхви у вагітних з клінічними проявами вульвовагініту встановлено, що у більшості жінок Іа та Іб групи виявлялися асоціації, що складалася з двох, трьох видів, частіше за все із золотистого стафілокока й кишкових паличок. Але частіше за все відмічалися вірус-

но-бактеріальні асоціації з вірусами герпесу, цитомегаловірусом, міко- і токсоплазмами, хламідіями та уреоплазмами. За етіологічним характером вульвовагініту та тяжкістю перебігу патологічного процесу Іа та Іб групи співставлялися.

«Протефлазид» посідає чільне місце серед препаратів рослинного походження, що справляють імунотропну дію та здатні впливати на відповідні ланки патологічного процесу. «Протефлазид» виробництва фірми «Екофарм» є вітчизняним препаратом вибору при лікуванні вірусних захворювань у вагітних. Відома інтерферогенна та апоптозомодуюча особливість препарату «Протефлазид» має істотне значення в механізмах противірусної та протибактеріальної активності [16].

Вагітні Іб групи отримували протефлазид ентерально, який було попередньо нанесено на шматочок цукру за такою схемою: 1-й тиждень по 5 крапель тричі на добу; 2–3-й — по 10 крапель тричі на добу; 4-й — по 8 крапель тричі на добу.

З метою вивчення активності каспази-3 використовували колориметричну систему Каспас (CaspACE Assay System, Colorimetric) виробництва Promega (США) — реагенти для вимірювання активності каспази-3, члена родини цистеїн-аспартат кислотн-специфічної протеази. Показано, що ці протеази відіграють ключову роль в апоптозі клітин свавців. Система Каспас забезпечує колориметричний аналіз субстрату і проникний у клітинну інгібітор, що дозволяє виконати високочутливі кількісні вимірювання активності протеази каспази-3, процесу ранньої регуляції апоптозу клітини.

Досліджено активність каспази-3 в лімфоцитах сироватки крові. Виділення лімфоцитів на градієнт щільності фікол-верографін проводили таким чином. У центрифужну пробірку ємністю 10 мл вносили 3 мл розчину фікол-верографіну, на поверхню нашаровували 6 мл крові, попередньо розведеної ізотонічним розчином натрію хлориду 1:1. Центрифугували протягом 30 хв з прискоренням 300 g при кімнатній температурі. Після центрифугування терміново збирали з фази лімфоцитарне «кільце», лімфоцити тричі промивали ізотонічним розчином натрію хлориду. Потім центрифугували при $\approx 33,33 \text{ c}^{-1}$ протягом 10 хв. Таким чином відбувався розрив мембран лімфоцитів і вилив внутрішньоклітинної рідини. Подальші етапи колориметричного дослідження каспази-3 виконували відповідно до інструкції, що надається виробником.

Оцінку результатів активності в системі протеаз у вагітних основної групи проводили до лікування й на 14-ту добу від початку лікування.

Дослідження проводили на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського державного медичного університету.

Результати та їх обговорення. Досліджено основну ланку ланцюга рецептор-опосередкованого апоптозу починаючи з індуктора апоптозу sFasL, що сполучається з рецепторами Fas на поверхні клітин, до активації системи каскаду каспаз, основною з яких є каспаза-3. Рецептори Fas та ФНП мають цитозольні домени, які називають доменами смерті. При активації рецепторів ці домени утворюють комплекси з прокаспазою-8, викликаючи її самоактивацію з подальшою активацією каспази-3, фрагментацією ДНК та іншими ознаками апоптозу. Таким чином, показники активності каспази-3 безпосередньо вказують на початок першої незворотної стадії апоптозу.

При аналізі даних отримано підтвердження масивного апоптичного процесу в лімфоцитах сироватки вагітних. У вагітних контрольної групи відмічалось зростання показників активності каспази-3 до $(0,042 \pm 0,003)$ пмоль/мг білка порівняно з нормативами, які надано виробником колориметричної системи Каспас, Promega (США) — $(0,034 \pm 0,002)$ пмоль/мг білка, що підтверджувало ініціацію апоптозу імунокомпетентних клітин у вагітних. А у жінок основної групи майже вдвічі підвищувався показник в порівнянні з таким у контрольній групі — $(0,069 \pm 0,003)$ і $(0,042 \pm 0,003)$ пмоль/мг білка відповідно ($p < 0,05$).

Отже, визначення ензиматичної активності каспаз може слугувати важливим показником і маркером спочатку апоптозу, а потім і виникнення патологічного стану. Про це свідчить збільшення майже вдвічі показників активності каспази-3 у жінок з вольвовагінітами в порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності і нормальним станом мікробіоценозу. Активні каспази беруть участь у каскаді процесів розпаду, які пригнічують дію основних гомеостатичних і відновлювальних ферментів та викликають систематичний розпад клітин, які помирають. Запрограмована клітинна смерть — це процес, який на відміну від некротичної загибелі залежить від *de novo* синтезу протеїнів, що ініціюють клітинну суїцидальну програму у відповідь на специфічні стимули. Ключовим моментом апоптозу клітин є активація аспартатспецифічних протеаз.

Метод, який ми використовували, є досить чутливим. За даними [13, 15], цим методом можна виявити активність каспази-3 у разі індукції апоптозу лише 5 % клітин.

Список літератури

1. Кохан І. Імунологія: Підручник імунності, серології, імунохімії, імунобіології, імуногенетики: Для студентів мед. і біол. інститутів. К.: Кобза, 1994. 444 с.

При аналізі даних стану жінок до та після лікування отримано підтвердження апоптозомодулюючої дії протефлазиду на імунокомпетентні клітини сироватки крові. У вагітних основної Пб групи відмічалася нормалізація показників активності каспази-3 в порівнянні з показником вагітних з фізіологічним перебігом вагітності — $(0,045 \pm 0,001)$ та $(0,042 \pm 0,003)$ пмоль/мг білка відповідно. Достовірна різниця активності в системі протеаз спостерігалася й між Па та Пб групами — $(0,060 \pm 0,003)$ та $(0,045 \pm 0,001)$ пмоль/мг білка відповідно ($p < 0,05$), що підтверджує ефективність в нормалізації активності апоптозу саме включенням до базисного лікування препарату «Протефлазид».

При аналізі перебігу післяпологового періоду в жінок, що досліджувалися, встановлено, що застосування в комплексному лікуванні вольвовагінітів протефлазиду зменшувало частоту виникнення гнійно-септичних ускладнень до 6,7 % у порівнянні з базисним лікуванням, коли вона становила 43,4 %. Так, у 5 жінок (16,7 %) Па групи післяпологовий період ускладнився субінволюцією матки, ще у 5 (16,7 %) — метроендометритом, у 3 (10 %) — розходженням швів, тоді як в Пб групі ці показники були значно нижчими, лише у 2 (6,7 %) відмічено розходження швів.

Висновки

У період вагітності відбувається виразна перебудова материнської імунної системи. Поряд з цим відмічається активація апоптичних процесів у системі протеаз імунокомпетентних клітин вагітних. Апоптоз відіграє важливу роль у регуляції материнської імунної відповіді при вагітності, а його порушення може призвести до розвитку ускладненої вагітності. Розвиток вольвовагініту як імунозапального процесу з конкретною локалізацією викликає системну агравацію стану імунної системи, підґрунтям якої є новий рівень апоптичних процесів. Рівень активності каспаз у лімфоцитах сироватки крові жінок з вольвовагінітами був підвищеним майже вдвічі порівняно з показниками референтної норми. Вважаємо, що рівень апоптозу імунокомпетентних клітин може бути маркером стану порушень мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних. Застосування базисного лікування вольвовагінітів у поєднанні з протефлазидом є не тільки підґрунтям етіопатогенетичного лікування вольвовагінітів і модулятором активності протеаз, але й значно знижує ризик виникнення гнійно-септичних ускладнень пuerперію.

2. *Муравьева В.В., Анкирская А.С.* Особенности микроэкологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе. *Акушерство и гинекология* 1996; 6: 27–30.
3. *Венцовский Б.М., Гордеева Г.Д.* Анаэробные инфекции в акушерстве и гинекологии. *Вісн. асоціації акушерів-гінекологів України* 2000; 5–6 (10): 12–22.
4. *Грищенко В.І., Кудрєвич І.О.* Стан клітинної ланки імунітету та цитокінового профілю у вагітних з раннім гестозом. *Педіатрія, акушерство та гінекологія* 2005; 5: 67–70.
5. *Луб'яна С.С.* Вагінози та вагініти у вагітних (фактори ризику, патогенез, діагностика й профілактика гестаційних ускладнень): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 2001. 37 с.
6. *Савичева А.М., Башмакова М.А., Аржанова О.Н.* Инфекции у беременных (диагностика, лечение, профилактика). *Журн. акушерства и женских болезней* 2002; LI, 2: 71–77.
7. *Leitch H., Bodner-Adler B., Brundauer M. et al.* Bacterial vaginosis as a factor for preterm delivery: A meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189, 1: 139–147.
8. *Діагностика и лечение инфекций женских половых органов: Метод. рекомендации; Под ред. В.Н. Запорожана.* Одесса, 2002. 33 с.
9. *Домушина В.Ф., Смольникова Л.А., Домушин И.И.* Состояние факторов местной иммунной защиты репродуктивного тракта при вагинозе у беременных. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2001; 4: 89–93.
10. *Hein M., Heimig R.B., Schonheider H.C. et al.* An in vitro study of antibacterial properties of cervical mucus plug in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185, 3: 586–592.
11. *Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В.* Терминология и классификация бактериальных заболеваний женских половых органов. *Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов* 1998; 2: 18–22.
12. *Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В.* Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002. 320 с.
13. *Сохова З.М., Артемьев В.Е., Старцева Н.М.* Проблема апоптоза и процессов его регуляции в формировании акушерской патологии. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология* 2002; 1: 242–247.
14. *Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г.* Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. М.: МЕД-пресс-информ, 2006. 240 с.
15. *Фильченков А.А.* Современные представления о роли апоптоза и опухолевом росте и его значение при противоопухолевой терапии. *Эксперим. онкология* 1998; 20: 259–270.
16. *Ромашенко О.В., Руденко А.В., Рыбалко С.Л. и др.* Клинико-микробиологическая, иммунологическая оценка эффективности использования протектлазида в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий у женщин. *Репродуктивное здоровье женщины* 2005; 1: 89–93.

ПРОТЕФЛАЗИД КАК МОДУЛЯТОР АКТИВНОСТИ ПРОТЕАЗ У БЕРЕМЕННЫХ С ВУЛЬВОВАГИНИТАМИ **В.И. Грищенко, Ю.И. Скорбач**

В результате исследований у беременных выявлено повышение активности в системе протеаз. Повышение почти в 2 раза активности каспазы-3 в лимфоцитах сыворотки крови беременных при вульвовагините свидетельствует о системности нарушений в иммунной системе в результате жизнедеятельности микроорганизмов. Установлено, что уровень апоптоза иммунокомпетентных клеток играет важную роль не только при физиологическом течении беременности, но и может быть маркером микробиоценоза половых путей. Использование протектлазида в комплексной терапии вульвовагинитов достаточно эффективно и снижает риск возникновения гнойно-септических осложнений пuerперия.

Ключевые слова: апоптоз иммунокомпетентных клеток, вульвовагинит, каспаза-3, система протеаз, лимфоциты, протектлазид.

PROTEFLAZID AS THE MODULATOR OF ACTIVITY OF PROTESIS IN THE PREGNANT WITH VULVOVAGINITIS

V.I. Grishchenko, Yu.I. Skorbach

As a result of investigation the rise of activity in system of proteases was revealed. Two-time rise of activity caspas-3 in lymphocytes of blood serum in the pregnant with vulvovaginitis almost testify that systemic violations in immunity system as a result of activity of microorganisms. It was determined, that the level of apoptosis of immune competent cells played a significant role not only during physiological course of pregnancy, but it may be marker of microbiocenosis of genital ways. The use of proteflazid in the complex therapy of vulvovaginitis is rather efficiency, because it lowers the risk of purulent and septic complications of puerperium.

Key words: apoptosis of immune-competent cells, vulvovaginitis, caspas-3, system of proteases, lymphocytes, Proteflazid.

Поступила 05.09.06

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ГЕНОВ hMLH1 И APC У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

М.Ю. Шалькова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проанализированы результаты обследования 220 больных раком эндометрия (РЭ) I–III ст. (T1a-3vN0-1M0), у которых изучили метилирование генов hMLH1 и APC. Установлено, что метилирование гена hMLH1 у больных РЭ возникает в более позднем возрасте, чаще в менопаузе (средний возраст — 63,6 года), а нарушение функции гена APC — в более раннем, начиная с репродуктивного (средний возраст — 54,3 года). Частота эпигенетических нарушений функции гена hMLH1 при РЭ с увеличением возраста больных достоверно возрастает (в репродуктивном возрасте — 20,0 %, в климактерическом — 38,9 % и в менопаузе — 51,2 %), а частота метилирования гена APC практически не зависит от возраста больных (32,0; 30,6 и 30,9 % соответственно).

Ключевые слова: рак эндометрия, гены hMLH1 и APC, метилирование.

Одной из наиболее распространенных форм новообразований у женщин является рак тела матки. Во многих странах увеличивается частота карциномы эндометрия, что связывают с проблемой гиперпластических процессов [1]. Возникновение опухоли никогда не происходит на фоне нормально функционирующего эндометрия. Ей предшествуют гиперпластический процесс, атипическая гиперплазия или атрофия. Однако фоновые изменения далеко не всегда трансформируются в предрак и рак, поскольку для развития рака эндометрия большое значение имеет сочетание нарушений в двух системах: фенотипа и генотипа [2].

Показатель заболеваемости РЭ в Украине имеет четкую возрастную зависимость и за последние десять лет увеличился с 20,7 до 25,7 на 100 000 населения [3]. При этом рост заболеваемости РЭ происходит во всех возрастных группах, особенно в группе женщин молодого возраста [4]. Увеличение частоты РЭ нельзя объяснить только увеличением средней продолжительности жизни — оно связано и с прогрессирующим ростом болезней цивилизации, и с увеличением количества генетических нарушений. Указанные факторы говорят о необходимости использования новых критериев как для определения риска развития злокачественной опухоли эндометрия, так и для прогнозирования течения заболевания [5]. Среди генетических факторов при РЭ активно изучается роль генов hMLH1 и APC [6, 7]. Причем в последние годы большое внимание уделяется исследованиям эпигенетических нарушений, в частности вопросу метилирования генов, которое приводит к невозможности функционирования гена — к нарушению транскрипции, без его мутации. По данным [8–10], механизмы вовлечения генов hMLH1 и APC и их роль в процессе малигнизации и прогрессии РЭ остаются

малоизученными. Таким образом, исследования в области молекулярной биологии РЭ являются актуальными, поскольку позволяют научно обосновать факторы риска РЭ и индивидуальные подходы к формированию лечебной тактики и профилактике заболевания.

Цель исследования — изучить частоту метилирования гена hMLH1 и APC у больных РЭ в зависимости от их возрастного периода.

Материал и методы. Обследовано 220 больных I–III ст. (T1a-3vN0-1M0), из которых эндометриоидный рак был обнаружен у 192 (87,3 %) больных, а неэндометриоидный — у 28 (12,7 %). У больных эндометриоидным раком (100 %) эндометриоидная аденокарцинома встречалась у 183 пациентов (95,3 %), а аденоакантома — у 9 (4,7 %). Больные, у которых был обнаружен неэндометриоидный рак (100 %), разделялись следующим образом: серозно-папиллярный рак встречался у 12 (42,9 %) больных, а светлоклеточная аденокарцинома — у 16 (57,1 %). Возраст больных колебался от 35 до 79 лет, средний возраст составил (63,1±2,7) года. Во всех исследуемых случаях диагноз был верифицирован морфологически.

У всех больных в опухолевой ткани методом полимеразноцепной реакции (ПЦР) было изучено наличие метилирования генов hMLH1 и APC. После операции исследуемую ткань замораживали (до 10–18 °С). Следующим этапом исследования было выделение ДНК, для чего из ткани получали гомогенизат, к которому добавляли протеиназу и инкубировали 12 ч при 37 °С. Затем производили экстракцию ДНК и ПЦР с помощью программируемого термоциклера фирмы «Techne» с использованием термостойкой ДНК-полимеразы (НПО «Ферментас», г. Вильнюс) [11]. Для определения метилирования промоторной области ге-

нов hMLH1 и APC ДНК обрабатывали метилчувствительными рестриктазами. Поиск сайтов рестрикции осуществляли с помощью программы «WIN-SUN» [12]. Исследования проводили в лаборатории «Вирола» ХМАПО.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования частоты метилирования генов hMLH1 и APC у больных РЭ в зависимости от возрастного периода представлены в таблице.

Частота метилирования гена hMLH1 и APC у больных раком эндометрия в зависимости от возрастного периода

Возрастной период	А. hMLH1		В. APC	
	абс.	%	абс.	%
Репродуктивный, 35–45 лет (n=25)	5	20,0±8,0	8	32,0±9,3
Климактерический, 46–55 лет (n=72)	28	38,9±5,7	22	30,6±5,4
Менопауза (n=123)	63	51,2±4,5 [#]	38	30,9±4,2 [#]
Всего (n=220)	96	43,6±3,3	68	30,9±3,1 [#]
Средний возраст, лет	63,8±3,5		54,3±3,2*	

* p<0,05; #p<0,01.

Как видно из приведенных в таблице данных, в репродуктивном возрастном периоде метилирование гена hMLH1 происходило в 20,0 %, а в климактерическом — в 38,9 %. Выявлена близкая к достоверности разница частоты метилирования гена hMLH1 в репродуктивном и климактерическом периодах; $t=1,93$ ($0,1 > p > 0,05$).

Зависимость частоты метилирования гена hMLH1 от возраста больных выявлена только у больных в репродуктивном периоде и в периоде менопаузы: метилирование у больных в менопаузе происходило более чем в 2,5 раза чаще, чем у больных в репродуктивном периоде (51,2 и 20,0 %; $p < 0,01$). В то же время достоверной разницы в частоте метилирования гена hMLH1 у больных климактерического периода и менопаузы не выявлено ($p > 0,05$). Однако можно отметить тенденцию к увеличению частоты нарушений функции данного гена у больных в менопаузе (в 38,9 % в климактерическом периоде и в 51,2 % в периоде менопаузы). Полученные данные показывают, что частота метилирования гена hMLH1 возрастает по мере увеличения возраста больных и утраты функции яичников.

Во всех возрастных группах частота метилирования гена APC была практически одинаковой и составляла 30,6–32,0 %. Таким образом, зависимости частоты эпигенетических нарушений функции гена APC при РЭ от возрастного периода больных, в отличие от метилирования гена hMLH1, не установлено.

При сравнении частоты метилирования обоих генов разницы в зависимости от возрастного фактора больных РЭ в репродуктивном и климактерическом возрасте не выявлено

($p > 0,05$). В то же время у больных в возрасте старше 56 лет отмечена эта разница с высокой достоверностью ($p < 0,01$). При этом установлено, что средний возраст пациентов с метилированием гена hMLH1 составил 63,8 года, в то время как средний возраст больных, у которых был метилирован ген APC, — 54,3 года. При этом возрастная разница, соответствующая 9,5 года, была статистически достоверной ($p < 0,05$).

Таким образом, метилирование, т. е. нарушение функции, гена hMLH1 возникает в более позднем возрасте, чаще в менопаузе, а метилирование гена APC — в более раннем, начиная с репродуктивного возраста. Кроме того, при сравнении частоты метилирования генов между собой во всех возрастных группах больных выявлена большая частота нарушений функции гена hMLH1. Выявленные изменения показали, что общегенетическая закономерность, показывающаяся, что с увеличением возраста увеличивается количество генетических нарушений [13], была характерна только для гена hMLH1. Причем эта зависимость совпадает с закономерностями развития РЭ при I патогенетическом варианте [14]. В то же время частота нарушений функции гена APC, по нашим данным, мало зависит от возраста больной. Эти показатели характерны для канцерогенеза РЭ II патогенетического варианта и, с нашей точки зрения, могут быть связаны с тем, что метилирование данного гена возникает в молодом возрасте. Следовательно, одним из пусковых механизмов развития РЭ является нарушение функции гена APC в сочетании с другими факторами, большинство из которых не изучены [15, 16]. Ген APC реализует свое негативное действие в виде развития карциномы эндометрия. Длительность канцерогенеза при РЭ II патогенетического варианта зависит от множества факторов, вследствие чего РЭ развивался в разные возрастные периоды женщин. Именно поэтому, вероятно, эпигенетические нарушения функции гена APC при РЭ встречаются с одинаковой частотой у больных разных возрастных периодов.

Выводы

1. Метилірованіе гена hMLH1 у больних РЭ возникае в более позднем возрасте, чаще в менопаузе (средний возраст — 63,6 года), а нарушение функции гена APC — в более раннем, начиная с репродуктивного возраста (средний возраст — 54,3 года; $p < 0,01$).

2. Частота епігенетических нарушений функции гена hMLH1 при РЭ с увеличением возраста больных достоверно возрастает (в репродуктивном возрасте — 20,0 %, в климактерическом — 38,9 % и в менопаузе — 51,2 %), а гена APC — практически не зависит от возраста (32,0; 30,6 и 30,9 % соответственно).

Список литературы

1. Савельева Г.М., Серов В.Н. Предрак эндометрия. М., 1980.
2. Мельник Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры рака эндометрия. Здоровье женщины 2005; 2 (22): 139–142.
3. Рак в Україні, 2004–2005. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. нац. канцер-реєстру України № 7. Ін-т онкології АМН України. К., 2006. 97 с.
4. Вишневская Е.Е. Рак тела матки у молодых женщин (до 45 лет). Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. Мн.: Вышэйшая школа, 2002. 416 с.
5. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косников А.Г. и др. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин. Вопросы онкологии 2003; 49, 4: 496–500.
6. Orbo A., Nilsen M.N., Arnes M.S. et al. Loss of expression of MLH1, MSH2, MSH6, and PTEN-related to endometrial cancer in 68 patients with endometrial hyperplasia. Int. J. Gynecol. Pathol. 2003; Apr., 22 (2): 141–148.
7. Kariola R., Abdel-Rahman W.M., Ollikainen M. et al. APC and beta-catenin protein expression patterns in HNPCC-related endometrial and colorectal cancers. Fam. Cancer. 2005; 4 (2): 187–190.
8. Salvesen H.B., Stefansson I., Kretzschmar E.I. et al. Significance of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population-based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expression. Int. J. Oncol. 2004; Dec., 25 (6): 1615–1623.
9. Zysman M., Saka A., Millar A. et al. Methylation of adenomatous polyposis coli in endometrial cancer occurs more frequently in tumors with microsatellite instability phenotype. Cancer Res. 2002; Jul., 1, 62 (13): 3663–3666.
10. Strazzullo M., Cossu A., Baldinu P. et al. High-resolution methylation analysis of the hMLH1 promoter in sporadic endometrial and colorectal carcinomas. Cancer. 2003; Oct., 98 (7): 1540–1546.
11. Sambrook J., Fritsch E., Maniatis T. Molecular cloning. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
12. Vogelstein B., Kinzler K.W. The genetics basis of human cancer. USA, 1998: 267.
13. Sandhu C., Slingerlad I. Deregulation of the cell cycle in cancer. Cancer. Detect. Prev. 2000; 24: 107–118.
14. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб., 2002. 542 с.
15. Macleod Kay. Tumor suppressor genes. Current opinion in genetics and development 2000; 10: 81–93.
16. Jones P., Laird P. Cancer epigenetics comes of age. Nature Genetics 1999; 21: 163–167.

ЕПІГЕНЕТИЧНІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ГЕНІВ HMLH1 ТА APC У ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ

М.Ю. Шалькова

Проаналізовано результати дослідження 220 хворих на рак ендометрію (РЕ) I–III ст. (T1a-3bN0-1M0), у яких вивчено метилювання генів hMLH1 та APC. Встановлено, що метилювання гена hMLH1 у хворих на РЕ з'являється у більш пізньому віці, частіше у менопаузі (середній вік — 63,6 року), а порушення функції гена APC — у більш ранньому, починаючи з репродуктивного віку (середній вік — 54,3 року). Частота епігенетичних порушень функції гена hMLH1 при РЕ з віком хворих достовірно зростає (у репродуктивному віці — 20,0 %, у клімактеричному — 38,9 %, у менопаузі — 51,2 %), а частота метилювання гена APC практично не залежить від віку хворих (32,0; 30,6 та 30,9 % відповідно).

Ключові слова: рак ендометрію, гени hMLH1 та APC, метилювання.

EPIGENETIC INFRINGEMENTS OF HMLH1 AND APC GENES FUNCTION AT PATIENTS WITH UTERINE CARCINOMA DISEASE

M.U. Shalkova

The inquiry results of 220 patients with endometrial cancer (EC) of I–III stages (T1a-3bN0-1M0) was lead. These results have been analyzed on metilation at the genes HMLH1 and APC presence. It was determined that the metilation of the gene hMLH1 at the patients with endometrial cancer disease appeared in later ages more often in menopause (the middle age is 63,6 years old), and the dysfunction of APC gene appeared in earlier ages, starting with childbearing age (middle age is 54,3 years old, $p < 0,01$). The frequency of epigenetic infringements of hMLH1 gene dysfunction of the patients with uterine carcinoma disease certainly increased with the growth of their age (in childbearing age — 20,0 %, in climacteric age — 38,9 %, and in menopause — 51,2 %). The frequency of metilation of APC gene practically did not depend on the age (32,0; 30,6 and 30,9 % comparatively).

Key words: uterine carcinoma, hMLH1 and APC genes, metilation.

Поступила 08.08.06

ГІГІЕНА

ВИВЧЕННЯ МІСЦЯ ФІЗИЧНОЇ КУЛЬТУРИ Й СПОРТУ
В ПОВСЯКДЕННОМУ ЖИТТІ СТУДЕНТІВ*Л.В. Подрігало, О.Д. Лозовий***Харківський державний медичний університет***Харківський національний університет радіоелектроніки*

Наведені відомості підтверджують важливість занять фізичною культурою і спортом для збереження здоров'я студентів. З'ясовано, що переважна більшість займається додатково, причому найбільш популярні вправи, спрямовані на розвиток сили та силових витривалості. Студенти розуміють наявність прямого зв'язку між заняттями та збереженням здоров'я, який підтверджується результатами самооцінки. Виявлена достатньо стабільна група студентів, які не займаються фізичною культурою зовсім. У них може прогнозуватися розвиток перевтоми, більш несприятливий ефект впливу навчальних навантажень. Зроблено висновок про необхідність комплексних програм з оздоровлення студентської молоді, які включають заняття фізичною культурою і спортом.

Ключові слова: фізичне виховання, здоровий спосіб життя, спорт.

Широке застосування засобів фізичної культури у діяльності, спрямованій на формування здорового способу життя (ФЗСЖ) молоді України, на сьогодні є загальноприйнятим та зумовлено кількома факторами [1]. Насамперед, фізична культура є неодмінною компонентою загальної культури людини і, відповідно, обов'язковою складовою процесу виховання. Вона являє собою потужний засіб формування, збереження і зміцнення здоров'я людини. Окрім того, діяльність з ФЗСЖ припускає розвиток персональних навичок ведення здорового способу життя. А ними повинні бути не лише навички відмови від шкідливих звичок та форм ризикованої девіантної поведінки, але й навички діяльності, що сприяє ФЗСЖ. Важливо й те, що прищепити їх тим легше, чим менший вік людини і чим раніше вони будуть сформовані, тим більший індивідуальний потенціал здоров'я може бути реалізований у подальшому житті. Отже, молоді і діти належать до найбільш перспективних вікових груп щодо виховання стійкої прихильності до фізичної культури.

Важливість проблеми фізичного виховання молоді як складової загальної проблеми запровадження ФЗСЖ підтверджується погіршенням стану здоров'я сучасної молоді. Згідно з офіційними відомостями [2], він, як і спосіб життя, не відповідають потребам сучасного суспільства та вимогам до подальшого соціально-економічного розвитку. Особливостями негативних змін здоров'я молоді в сучас-

них умовах є стрімке зростання розповсюдженості хронічних захворювань, зниження показників фізичного розвитку, зростання психічних відхилень і донозологічних станів, порушення у репродуктивній сфері [3, 4].

Виникла потреба у визначенні нової стратегії збереження здоров'я, яка побудована на його соціальній цінності й ідеї відповідального відношення кожної людини до свого здоров'я перед суспільством і суспільства перед людиною [5].

Дослідженнями з'ясована наявність негативних кореляцій між самооцінкою якості життя і фізичною активністю; поряд зі зниженням фізичної підготовленості у підлітків значна частина їх має перекручені уявлення про роль фізичної культури і спорту [6].

Свій внесок в погіршення здоров'я вносить і навчання у вищій школі. Вже наприкінці першого курсу у двох третин студентів відмічено погіршення здоров'я внаслідок зростання розумових, психологічних і фізичних навантажень на організм. Різка зміна середовища, характеру навчання у вищій школі, ритму життя сучасного «інформаційного суспільства» і особливо зниження рухової активності призводять до перенапруження регуляторних систем і зриву адаптації, що проявляється зростанням донозологічних станів і скороченням кількості здорових студентів [7, 8].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було визначення місця занять фізичною

культурою та спортом у повсякденному житті сучасних студентів.

Матеріал і методи. Проведено соціологічне опитування 141 студента одного із вищих навчальних закладів м. Харкова. Інструментом були розроблені нами анкети, які містили в собі питання, що стосуються кратності й тривалості занять фізичною культурою і спортом, мотивації занять та переваги окремих видів спорту, а також блок питань щодо самооцінки здоров'я та причин, через які воно порушується. Середній вік учасників дослідження становив $(19,11 \pm 0,12)$ року. З метою дотримання вимог біоетики анкетування було анонімним, респонденти лише вказували дату народження, необхідну для визначення паспортного віку.

Статистична обробка отриманих даних проведена із застосуванням електронних таблиць Excel за допомогою пакета прикладних програм [9].

Результати та їх обговорення. Отримані дані дозволяють вважати, що заняття фізичною культурою та спортом займають досить важливе місце у повсякденному житті сучасних студентів. На них як на основний спосіб проведення вільного часу вказали $(26,24 \pm 3,71)$ % респондентів, причому цей вид діяльності поступається тільки контактам з персональним комп'ютером — $(39,01 \pm 4,11)$ %. Вірогідно рідше ($p < 0,05$) у вільний час студенти дивляться телебачення, читають, працюють, відвідують розважальні заклади.

За тривалістю занять фізичними вправами у вільний час протягом тижня респонденти розподілилися таким чином: $(47,52 \pm 4,21)$ % займаються більше 4 год, $(42,55 \pm 4,16)$ % — 1–3 год, а $(9,93 \pm 2,52)$ % не займаються зовсім. Наведені дані, на наш погляд, свідчать як про фізичну активність більшості респондентів, так і про наявність достатньої групи студентів, які знаходяться у стані гіподинамії. Такий висновок базується на результатах досліджень про необхідність додаткової рухливої активності й недостатню моторну щільність занять фізичною культурою [10]. Визнання того, що майже кожний десятий респондент не займається додатково, є досить важливим фактором ризику при оцінці загального здоров'я студентської молоді, який дозволяє прогнозувати погіршення фізичної підготовки та можливі негативні зрушення показників функціонального стану.

Встановлено, що у дослідженому колективі переважає така форма додаткових занять фізичною культурою, як заняття в тренажерному залі — у $(43,97 \pm 4,18)$ % респондентів. На другому за поширеністю місці були самостійні заняття — у $(23,40 \pm 3,57)$ % респондентів, на третьому — спортивні секції — у

$(19,15 \pm 3,31)$ %. Повністю відсутні заняття респондентами у фітнес-клубах і майже повністю — у басейнах, про заняття плаванням повідомили лише $(1,42 \pm 1,00)$ %. На наш погляд, це може бути побічним свідченням складного економічного стану студентської молоді, для якої зазначені форми занять є неприйнятними через високу вартість.

Проаналізовано дані, які стосуються переважань окремих видів спорту. Показано, що найбільшу популярність мають ациклічні види спорту з вираженою силовою спрямованістю (важка атлетика, метання, стрибки), про які повідомили $(60,28 \pm 4,12)$ % респондентів. Більш того, при аналізі інших видів, які не були враховані при складанні анкет, також з'ясовано переважання силових видів спорту (пауерліфтингу та гирьового спорту). На наш погляд, це відбиває бажання респондентів максимально розвинути свою силу та силову витривалість і повинно враховуватися як позитивний момент. Спортивні ігри (футбол, волейбол, баскетбол тощо) також популярні серед студентів, ними займаються $(16,31 \pm 3,11)$ % опитаних, що відбиває не тільки традиційну популярність цих видів спорту серед широких шарів населення, але й може бути доказом достатніх навантажень при заняттях. На третьому за популярністю місці спортивні єдиноборства (бокс, боротьба, армспорт), які також мають виражену силову спрямованість підготовки. Ними займаються $(11,35 \pm 2,67)$ % респондентів.

Циклічні фізичні вправи або локомоції (біг, ходьба тощо) популярні у $(8,51 \pm 2,35)$ % студентів, спортивні багатоборства — у $(2,8 \pm 1,40)$ %. Це відбиває їх значно меншу розповсюдженість порівняно з групою силових видів спорту. На наш погляд, такий розподіл видів спорту ілюструє їхню популярність та доводить бажання молоді максимально розвивати такі якості, як сила і силова витривалість, а не загальну витривалість і координацію.

Отримані дані певною мірою співпадають з результатами відповідей на питання, що стосуються мотивації занять фізичною культурою. Більшість респондентів — $(51,06 \pm 4,21)$ % — займається фізичною культурою для укріплення здоров'я та щоб стати фізично досконалими, мати добру поставу, поліпшити фігуру — $(46,10 \pm 4,20)$ %. Це доводить достатню обізнаність студентської молоді у питаннях збереження здоров'я, наявність вираженого бажання поліпшити фізичний стан.

У зв'язку з цим інтерес викликають відповіді на блок питань, пов'язаних із самооцінкою здоров'я в динаміці робочого дня та тижня. Наприкінці робочого дня майже половина опитаних — $(49,65 \pm 4,21)$ % — оцінили свій стан як добрий, $(48,23 \pm 4,21)$ % — як задовільний,

а ($1,42 \pm 1,00$) % — як поганий. Таким чином, достатньо велика питома вага студентів, які закінчують робочий день у стані стомлення, може бути пояснена великим навчальним навантаженням і потребує організації необхідних профілактичних та оздоровчих закладів.

Після вихідних ситуація була дещо іншою: про добрий стан повідомили ($82,98 \pm 3,16$) %, про задовільний — ($11,35 \pm 2,67$) % і про поганий — ($5,67 \pm 1,95$) %. Дані факти свідчать про добрий функціональний стан у більшості респондентів, коли відпочинок забезпечує відновлення працездатності. Однак не може не викликати стурбованості і той факт, що значуща частка респондентів навіть наприкінці вихідних не має повного відновлення працездатності, а деякі скаржаться на незадовільний функціональний стан. На наш погляд, це може бути першою ознакою десинхронозу і доказом наявності перевтоми у певної частки студентів, причому переважно тих респондентів, що заперечували заняття фізичною культурою у вільний час. У осіб з гіподинамією реалізуються прогнози щодо погіршення працездатності. Таким чином, регулярна і достатня фізична активність є дієвим засобом профілактики негативних зрушень працездатності.

Результати, отримані при відповіді на питання про основні причини неухаги до власного здоров'я, однозначно підтверджують зроблені попередні висновки. Більше половини респондентів головною причиною вважають «брак часу», про неї повідомили ($53,90 \pm 4,20$) %, ($16,31 \pm 3,11$) % — «невміння організувати режим дня», по ($14,18 \pm 2,94$) % — «брак грошей» і «відсутність бажання займатися собою». На наш погляд, такий розподіл відповідей однозначно вказує на те, що студенти розуміють важливість підтримки власного здоров'я, необхідність виділення спеціального часу для цього у повсякденному житті. Але відсутність сформованої звички до здорового способу життя, недотримання режиму дня не дозволяють більшості учасників дослідження практично реалізувати свої теоре-

тичні знання. У цьому, на наш погляд, полягає основне протиріччя між формальною і реальною сторонами важливої проблеми збереження і укріплення здоров'я сучасної молоді.

Висновки

Заняття фізичною культурою і спортом відіграють важливу роль у повсякденному житті сучасної студентської молоді. Цей вид діяльності є одним з пріоритетних видів проведення вільного часу, який поступається лише роботі або розвагам із застосуванням персонального комп'ютера. Майже половина студентів займається спортом більше 4 год на тиждень, ще 40 % — від 1 до 3 год. Однак є достатньо стабільна група молоді, яка зовсім не займається фізичною культурою додатково, що дозволяє вважати її групою ризику з гіподинамії, розвитку порушень біологічних ритмів та негативних зрушень працездатності.

Більшість респондентів віддають перевагу заняттям вираженої спрямованості на розвиток сили та силової витривалості, що підтверджується як вибором місць занять, так і популярністю окремих видів спорту. На жаль, мають місце певні обмеження вибору, пов'язані з високою вартістю окремих видів занять.

Студенти розуміють важливість регулярного фізичного навантаження для формування здорового способу життя, про що свідчать мотиви занять. За результатами самооцінки здоров'я протягом робочого дня та наприкінці тижня встановлена наявність у повсякденному житті певних факторів ризику та ще раз доведена необхідність організації оздоровчих заходів і насамперед занять фізичною культурою і спортом. Учасники дослідження в цілому добре розуміють необхідність формування здорового способу життя, але певні суб'єктивні причини не дають змоги реалізувати наявні теоретичні знання на практиці. Таким чином, організація комплексних програм з оздоровлення є важливим моментом роботи зі збереження здоров'я студентської молоді, а заняття фізичною культурою і спортом повинні стати основною ланкою цих програм.

Список літератури

1. Яременко О.О., Дубогай О.Д., Левін Р.Я. та ін. Фізична культура як невідмінна складова формування здорового способу життя молоді. К.: Укр. ін-т соц. досліджень, 2005; 6. 124 с.
2. Яременко О.О., Вакуленко О.В., Галустян Ю.М. та ін. Формування здорового способу життя молоді: стратегія розвитку українського суспільства. Ч. 1. К.: Держ. ін-т проблем сім'ї і молоді, Укр. ін-т соц. досліджень, 2004; 1. 164 с.
3. Баранов А.А. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях: проблемы, пути решения. Рос. педиатр. журн. 1998; 1: 5–8.
4. Нагорна А.М., Грузева Т.С., Дудіна О.О. та ін. Стан та перспективи здоров'я підлітків України. Здоров'я школярів на межі тисячоліть: Мат. наук.-практ. конференції. Харків, 2000: 55–57.
5. Сіксай Л.Т., Бондаренко Л.М., Бондаренко В.В. та ін. Збереження і зміцнення здоров'я населення як пріоритетний освітній напрям. Здоров'я і освіта: проблеми та перспективи: Мат. конференції. Донецьк: ДонНУ, 2002: 84–88.

6. Анохина Ж.А., Корденко А.Н., Федоров В.П. К оценке показателей качества жизни школьников старших классов. Образование и воспитание детей и подростков: гигиенические проблемы: Мат. Всерос. конференции с междунар. участием. М., 2002: 34–37.

7. Золотниковский Ю.В., Андрианова В.А., Куровский О.И. Влияние общей двигательной активности как частного проявления общей познавательной активности на интеллектуальное развитие студентов высших учебных заведений. Здоров'я і освіта: проблеми та перспективи: Мат. конференції. Донецьк: ДонНУ, 2002: 220–223.

8. Чамата О.А. Проблемы организации и анализа педагогического процесса по физическому воспитанию. Там же: 292–296.

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

10. Кучма В.Р. Медико-профилактические основы обучения и воспитания детей. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. 528 с.

ИЗУЧЕНИЕ МЕСТА ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ И СПОРТА В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ

Л.В. Подригало, А.Д. Лозовой

Приведенные сведения подтверждают важность занятий физической культурой и спортом для сохранения здоровья студентов. Установлено, что подавляющее большинство занимается дополнительно, причем наиболее популярны упражнения, направленные на развитие силы и силовой выносливости. Студенты понимают наличие прямой связи между занятиями и сохранением здоровья, которая подтверждается результатами его самооценки. Выявлена достаточно стабильная группа студентов, которые совсем не занимаются физической культурой. У них может прогнозироваться развитие переутомления, более неблагоприятный эффект влияния учебных нагрузок. Сделан вывод о необходимости комплексных программ оздоровления студенческой молодежи, включающих занятия физической культурой и спортом.

Ключевые слова: физическое воспитание, здоровый образ жизни, спорт.

STUDY OF PHYSICAL CULTURE AND SPORTS PLACE IN EVERYDAY LIFE OF STUDENTS

L.V. Podrigalo, A.D. Lozovoy

The information confirms importance of going in for physical culture and sports for preserving health of students. It was determined that the overwhelming majority of students is going in for sports additionally, and the exercises directed at development of force and endurance are most popular. The students understand presence of a direct connection between studies and preservation of health, which is proved by the results of its self-rating. A sufficiently constant group of students is revealed who are not going in for sports at all. Development of overfatigue, more unfavorable effect of educational loads can be prognosed in them. The conclusion about necessity of complex programs for health improvement of student's youth including classes on physical culture and sports is made.

Key words: physical training, healthy way of life, sports.

Поступила 14.09.06

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ШКОЛЬНИКОВ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ИГР С РАЗЛИЧНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ОФОРМЛЕНИЯ

Т.Ю. Мителёва

Харьковский государственный медицинский университет

Проведены исследование и сравнительная оценка реакций зрительного анализатора на компьютерные игры с различными параметрами оформления. Установлено, что в процессе игры формируется донозологическое состояние, причем более выраженные изменения при контакте с «неоптимальной» игрой иллюстрируют взаимосвязь параметров оформления и особенностей реакции школьников.

Ключевые слова: *школьники, компьютерные игры, зрительная донология.*

На сегодняшний день человек погружен в своеобразный «океан» информации — телевидение, радио, книги, газеты, журналы, уличная реклама, Интернет, компьютерные и мобильные развлечения. Все они формируют интенсивную нагрузку на органы чувств, особенно на зрительный анализатор. Следует также отметить, что в структуре визуальной нагрузки детей высокий удельный вес занимают игры с использованием компьютера и мобильного телефона [1, 2]. Экспериментальными исследованиями подтверждено, что в процессе компьютерных игр (КИ) возможно развитие изменений со стороны органа зрения. Это может быть связано как с работой непосредственно с электронным изображением, когда степень негативного влияния обусловлена качеством монитора и техническими возможностями компьютерной системы, так и с параметрами оформления самой игры [3, 4].

КИ оказывают комплексное влияние на функциональное состояние организма, проявляющееся изменениями психоэмоциональной сферы, вегетативной регуляции организма, опорно-двигательного аппарата, но реакция зрительного анализатора представляет собой своеобразный «пусковой механизм» проявлений [5]. Причем характер и выраженность влияния КИ обусловлены параметрами ее оформления [6], что требует выделения наиболее значимых критериев ее оценки и прогностического подхода в исследовании донозологического состояния органа зрения.

Целью нашего исследования было изучение и сравнительная оценка реакций зрительного анализатора школьников на воздействие КИ с различными параметрами оформления.

Материал и методы. В качестве визуальной нагрузки использовали КИ пазл «Jigsaws

Galore», автор Дэвид Грей, производитель Gray Design Associates (США). Были применены два модельных варианта, которые отличались друг от друга параметрами оформления изображения на экране монитора, а именно: выбором преобладающих цветов видимого спектра, их количеством, угловыми размерами составных элементов варианта пазла, величиной контраста объекта рассматривания и фоном, цветовым решением фона (табл. 1).

Исходя из особенностей зрительного восприятия [6], примененные варианты игры могут быть условно обозначены как оптимальный (модельный режим 1) и неоптимальный (модельный режим 2). Такое разделение обусловлено различием параметров оформления, которые вызывают (или не вызывают) дополнительное напряжение зрительной системы. Так, чем меньше угловой размер и больше количество ключевых участков, необходимых для опознания объекта, тем более выраженное напряжение вызывается со стороны аккомодационно-конвергентной системы [7]. Крайние величины контрастов фона и объекта рассматривания, а также использование темного цвета в качестве фонового оформления затрудняют различение и идентификацию необходимой информации, что способствует возникновению зрительного утомления [6]. Следовательно, для нормальной работы зрительного анализатора необходимо предъявлять объекты не менее эргономического оптимума, среднего контраста с фоном и благоприятным цветовым решением.

Эксперимент проводили в условиях паспортизованного компьютерного класса, при этом параметры микроклимата, освещенность и уровни звука соответствовали гигиеническим требованиям [8]. В исследовании участ-

Таблиця 1. Параметри оформлення використаних варіантів комп'ютерної гри

Технологічно-гігієнічні параметри оформлення і експлуатаційні характеристики	Моделльний режим гри 1	Моделльний режим гри 2
Гра	Варіант пазла «White»	Варіант пазла «Tutmask»
Содержание целого варианта пазла	Изображение «Белого дома» с клумбами красных цветов на фоне голубого неба	Маска Тутанхамона на белом фоне
Пространственное решение игры	Двухмерное	
Количество составных элементов варианта пазла	96	99
Динамичность составных элементов варианта пазла	Перемещение частей картинки управляемо	
Форма составных элементов варианта пазла	Сложная, имеет острые углы, округлые и прямые края	
Рисунок составных элементов варианта пазла	Разорван (большое количество ключевых участков опознания составных элементов варианта пазла)	
Угловой размер составных элементов варианта пазла, мин	22,1–34,0	8,5–17,0
Угловой размер ключевых участков опознания составных элементов варианта пазла, мин	13,6–22,1	6,8–13,6
Контур составных элементов варианта пазла	Четкий, ложные контуры отсутствуют	
Количество цветов, использованных в варианте пазла	5	4
Преобладающие цвета в варианте пазла	Белый, черный, синий, зеленый, красный	Белый, синий, желтый, красный
Цвет фона	Серый	Темно-фиолетовый
Однородность фона	Однородный	
Динамичность фона	Стационарный	
Удельный вес деталей с разной величиной контраста фона и ключевых участков опознания составных элементов варианта пазла, %	31,25 – малый; 27,08 – средний; 41,67 – большой	56,6 – малый; 44,4 – большой
Угловой размер текста надписей в правилах игры, угл. мин	18–21	
Ритм игры	Произвольный	

вовали 76 школьників 9–11-х класів, що належать до 1-ї та 2-ї груп здоров'я. Діти були розділені на дві групи: перша включала в себе 44 людини, що збирали пазл з моделльним режимом гри 1, друга — 32 ученика, що грали в варіант гри з моделльним режимом 2. Довжина гри в обох випадках становила 45 хв.

В динаміці гри стан зорового аналізатора вивчали з допомогою загальноприйнятих методик визначення критичної частоти злиття світлових мільканій (КЧСМ) [9, 10], найближчої точки ясності зору (БТЯВ) [10, 11] та візоконтрастостетрії [12].

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням загальноприйнятих параметричних та непараметричних

показувачів з допомогою ліцензованого пакету програми SPSS.

Результати та їх обговорення. Отримані дані дозволяють утвердити, що спостерігаються достовірні ($p < 0,01$) зміни КЧСМ в динаміці контакту з КІ з використаними моделльними режимами оформлення (табл. 2).

При порівнянні результатів наших досліджень зі стандартизованими показувачами для учнів 12–15 років [13] необхідно відзначити, що значення КЧСМ до гри відповідали середнім показувачам, а після КІ в обох групах відзначалась низька лабільність зорового аналізатора. З допомогою даної методики характеризується переважно станом кольорово- та світлосприйняючого зв'язу органа зору незалежно от

Таблиця 2. Показатели реакции зрительного анализатора в результате воздействия КИ с различными модельными режимами регламентации визуальной нагрузки, Гц

КИ	Период обследования	КЧСМ	
		OS	OD
Модельный режим 1	До игры	32,93±0,41	32,50±0,45
	После игры	29,55±0,44*	29,16±0,47*
Модельный режим 2	До игры	34,13±0,59	32,22±0,70
	После игры	28,78±0,74*	28,06±0,79*

* $p < 0,01$, различия достоверны в динамике работы.

остроты зрения и рефракции [14, 15]. Можно предположить, что ухудшение этих показателей свидетельствует о возникновении первых признаков нарушения данной функции.

В зависимости от соответствия или несоответствия возрастным нормам положения БТЯВ [10] дети были разделены на две подгруппы, в которых с использованием показателя Вилкоксона в динамике игр с различными параметрами оформления проанализированы изменения органа зрения. У детей, контактировавших с КИ, оформленной в соответствии с модельным режимом 1, достоверных различий не выявлено, что, на наш взгляд, может быть истолковано как подтверждение адекватности нагрузки возможностям зрительной системы. В то же время при использовании модельного режима игры 2, установлено, что в подгруппе, где значения БТЯВ находились в пределах оптимума, наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) их снижение, а во второй подгруппе какие-либо значимые различия отсутствовали. Данный спектр изменений, на наш взгляд, является доказательством донозологичности изменений органа зрения. Достоверные сдвиги показателей в подгруппе с физиологическим значением параметров могут быть истолкованы как напряжение адаптационных возможностей, т. е. первая стадия донозологии. В случае уже сниженных параметров БТЯВ, свидетельствующих о наличии спазма аккомодации, т. е. о признаке зрительной донозологии, возможности адаптации намного меньше, что и влечет за собой отсутствие достоверных изменений у детей этой подгруппы.

Ухудшение показателя БТЯВ после КИ с модельным режимом 2 в сравнении с показателем после КИ с модельным режимом 1 ($p < 0,01$), на наш взгляд, является прогностическим критерием, иллюстрирующим повышение риска развития спазма аккомодации у детей при этом варианте визуальной нагрузки. Полученные экспериментальные данные дают основание утверждать, что при некачественном оформлении КИ (недостаточный угловой размер ключевых участков опознания

составных элементов варианта пазла, малый контраст их с фоном) риск развития спазма как зрительной донозологии еще более увеличивается, что сочетается с полученными ранее данными [3].

Пространственная контрастная чувствительность характеризует способность зрительной системы воспринимать и анализировать распределение яркости в поле зрения и оценивается с помощью визоконтрастометрии [12]. Результаты оценки состояния передаточных функций зрительной системы и способности к контрастному зрению приведены в табл. 3.

Установлено, что контакт с КИ приводил к ухудшению контрастного зрения. При использовании модельного режима 1 выявлено достоверное снижение чувствительности зрительной системы в области частот 0,75; 1,3; 2,6; 7,7 и 10,4 цикл/град. «Неоптимальная» игра способствовала понижению процента сохранности зрительных функций в большем количестве участков диапазона пространственных частот (с 0,75 до 10,4 цикл/град). Особенно важен тот факт, что снижение наблюдалось преимущественно на низких и средних частотах. На наш взгляд, это иллюстрирует динамику процесса формирования зрительной донозологии. Следовательно, нарушение контрастного зрения можно считать негативным эффектом воздействия параметров преимущественно цветового оформления, а именно использование ярких и темных насыщенных цветов как для фона, так и для объектов рассматривания, что, в свою очередь, снижает контрастность изображения.

Таким образом, контакт с КИ приводит к формированию донозологии, характеризующейся напряжением и истощением адаптационных механизмов. Сравнение реакции зрительной системы на разные варианты игр позволяет утверждать, что имеет место зависимость обнаруженных сдвигов от параметров оформления, представленная нами в виде схемы (рисунок). Она позволяет подойти к оценке КИ с позиций исследовательского прогноза, что делает возможным комплексную и объективную регламентацию игр.

Таблиця 3. Показатели визоконтрастометрии в динамике КИ с различными модельными режимами регламентации визуальной нагрузки, %

Частота пространственной решетки, цикл/град		КИ с модельным режимом 1		КИ с модельным режимом 2	
		до игры	после игры	до игры	после игры
0,75	OS	99,52±0,23	96,75±0,89*	99,16±0,51	95,91±1,04*
	OD	99,39±0,26	96,43±0,93*	99,41±0,46	94,28±1,29*
1,3	OS	94,25±0,86	90,68±1,26*	94,91±1,06	90,56±1,35*
	OD	93,98±0,76	88,95±1,38*	94,47±1,05	88,47±1,59*
2,6	OS	86,70±1,35	82,86±1,27*	87,38±1,45	82,91±1,47*
	OD	85,55±1,40	81,57±1,30*	86,84±1,54	81,88±1,62*
5,5	OS	86,02±1,26	83,48±1,21	86,09±1,25	83,97±1,40
	OD	84,73±1,39	81,64±1,27	86,75±1,26	82,22±1,54*
7,7	OS	86,91±1,04	84,30±1,16	87,06±1,14	83,44±1,25*
	OD	86,61±1,14	83,00±1,30*	86,97±1,20	82,34±1,31*
10,4	OS	88,52±0,90	85,52±1,20*	88,59±1,13	83,88±1,39*
	OD	87,73±1,11	83,93±1,39*	88,09±1,24	82,81±1,66*
14,0	OS	86,91±1,20	84,50±1,23	87,88±1,29	84,31±1,51
	OD	85,39±1,38	81,86±1,47	87,13±1,43	83,22±1,62
20,0	OS	93,86±1,01	92,30±1,24	94,38±1,64	90,91±1,60
	OD	92,93±1,23	91,05±1,32	94,06±1,50	90,59±1,65

* $p < 0,05$, различия достоверны в динамике работы.



Прогностическая схема взаимосвязи параметров оформления КИ и состояния зрительного анализатора в результате контакта с ними

Выводы

В процессе игры формируется донозологическое состояние. Характерными признаками его являются нарушения аккомодационно-конвергентного звена зрительного анализатора, ухудшение контрастного зрения и свето-, цветовоспринимающей функции сетчатки. В случае, когда зрительная нагрузка (вариант игры) характеризовалась как «неоптималь-

ная», выраженность изменений была более значима, что позволяет говорить о наличии взаимосвязи параметров оформления и особенностей реакции школьников. Вызывает настороженность тот факт, что у детей с уже сформировавшейся донозологией состояние может быть истолковано как истощение и срыв адаптации, т. е. неблагоприятным с точки зрения прогноза состояния.

Список литературы

1. *Филин В.А.* Видеоэкология. М.: ТАСС-реклама, 1999. 250 с.
2. *Бабенко А.И., Татаурова Е.А.* Формирование здорового образа жизни у подрастающего поколения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2005; 6: 6–8.
3. *Кривонос М.В., Подригало Л.В.* Оценка зрительной донозонологии, формирующейся в результате воздействия агрессивного визуального окружения, с помощью математических методов. Эксперим. и клин. медицина 2003; 2: 163–166.
4. *Кривонос М.В., Подригало Л.В., Мителева Т.Ю. и др.* Профилактика донозологических расстройств зрения у школьников. Гигиенична наука та практика на рубежі століть: Мат. XIV з'їзду гігієністів України. Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004; 2: 200–201.
5. *Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В.* Обоснование методологических подходов к оценке электронных развлечений. Довкілля та здоров'я 2003; 4 (19): 56–58.
6. *Блинов Н.Н.* Глаз и изображение. М.: Медицина, 2004. 320 с.
7. *Сомов Е.Е.* Методы офтальмоэргономики. Л.: Наука, 1989. 157 с.
8. ДСанПін 5.5.6. 009-98. Влаштування і обладнання кабінетів комп'ютерної техніки в навчальних закладах та режим праці учнів на персональних комп'ютерах. Чинний від 1998–12–30. К., 2003. 80 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по гигиене детей и подростков; Под ред. В.И. Берзинь. К.: Вища школа, 1989. 320 с.
10. *Шамшинова А.М., Волков В.В.* Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1999. 416 с.
11. *Аветисов Э.С.* Справочник по офтальмологии. М.: Медицина, 1978. 376 с.
12. *Шелепин Ю.Е., Колесников Л.Н., Левкович Ю.И.* Визоконтрастометрия. Л.: Наука, 1985. 104 с.
13. *Сергета Г.В., Бардов В.Г.* Організація вільного часу та здоров'я школярів. Вінниця: Віноблдрукарня, 1997. 292 с.
14. *Хайненкен Э.* Эффекты последействия и критическая частота мельканий в зависимости от возраста. Когнитивная геронтология 1994; 2, 1: 79–83.
15. *Красноперова Н.А.* Критическая частота световых мельканий как показатель развития утомления при учебной нагрузке у глухих и слабослышащих детей 6–9 лет. Дефектология 1998; 2: 18–21.

ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЇ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА ШКОЛЯРІВ НА ВПЛИВ КОМП'ЮТЕРНИХ ІГОР З РІЗНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ОФОРМЛЕННЯ

Т.Ю. Мітельова

Проведено дослідження і порівняльна оцінка реакцій зорового аналізатора на комп'ютерні ігри з різними параметрами оформлення. Встановлено, що в процесі гри формується донозологічний стан, причому більш виражені зміни при контакті з неоптимальною грою ілюструють взаємозв'язок параметрів оформлення і особливостей реакції школярів.

Ключові слова: школярі, комп'ютерні ігри, зорова донозологія.

STUDYING OF THE VISUAL ANALYZER REACTION OF SCHOOLBOYS ON INFLUENCE OF COMPUTER GAMES WITH VARIOUS PARAMETERS OF DESIGN

Т.Ю. Miteleva

The carried out research and comparative estimation of the visual analyzer reactions on computer games with various parameters of design allows to draw the conclusion on formation during game prenosological conditions and more expressed changes at playing badly designed game illustrate interrelation of design parameters and features of schoolboys reaction.

Key words: schoolboys, computer games, visual prenosology.

Поступила 03.07.06

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

СТАН ФІНАНСУВАННЯ МЕДИЧНОЇ ГАЛУЗІ В УМОВАХ КРАЇНИ З РИНКОВОЮ ЕКОНОМІКОЮ

В.В. Рудень, О.М. Сидорчук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Досліджено стан бюджетного фінансування в Україні як в ретроспективі, так і в її новітній період. Встановлено, що, не зважаючи на щорічне збільшення бюджетного фінансування медичного обслуговування керівництвом новітньої України суттєвого покращання стану здоров'я українського суспільства не відмічається. Власне, неефективне використання державних коштів та зволікання з проведенням кардинальних і якісних економічних змін у медичній галузі призвели до таких негативних явищ в суспільстві новітньої України, як диспропорція у розподілі та витраті коштів на медичне забезпечення поміж макро- та мікрорівнями держави та деінституалізація, наслідком яких є порушення єдиного медичного простору в державі, втрата принципів доступності, наступності та якості у медичному забезпеченні, а також поява несправедливості в отриманні медичних послуг. Подано бачення шляхів вирішення даної проблеми, де основна роль відводиться запровадженню обов'язкового медичного страхування як економічної моделі медичного забезпечення.

Ключові слова: медичне забезпечення, бюджетне фінансування, здоров'я людини, медична послуга, диспропорція, деінституалізація, економічна модель, обов'язкове медичне страхування.

Завдяки глобальним змінам в суспільно-політичному житті України після грудня 1991 року, які прямо стосуються запровадження ринкових засад до процесу господарювання країною та створення системи вільної недержавної економіки [1], на порядок денний поставлено питання кардинальних змін у організації, управлінні та фінансовому забезпеченні системи медичного забезпечення як важливої соціальної сфери суспільства.

Закономірним є й те, що за нових економічних умов України все більш значущу роль відіграють страхові принципи і механізми [2], серед яких особливе місце відводиться обов'язковому медичному страхуванню як економічній моделі системи охорони здоров'я, оскільки саме хвороба в особистому страхуванні життя Людини несе у своєму сенсі найбільший ризик.

У контексті сказаного доцільно зазначити, що у незалежній Україні робилися цілком оправдані, проте безрезультативні намагання органів центральної законодавчої та виконавчої влади запровадити обов'язкове медичне страхування до діючої «семашківської» системи охорони здоров'я. При цьому керівники новітньої України вже сьогодні за умов ринкової економіки чомусь вважають, що саме збільшення коштів бюджету на медичне об-

слуговування населення зможе значно покращити стан здоров'я українців, тоді як про запровадження економічних методів управління до медичної галузі говорять рідко.

Метою даного дослідження було наукове обґрунтування реального стану функціонування бюджетного фінансування медичної галузі України за умов ринкової економіки та окреслення шляхів його реалізації.

В роботі використано такі соціально-гігієнічні методи дослідження, як: медико-статистичний, ретроспективний, історичної аналогії, структурно-логічного аналізу і наукової абстракції, соціологічний та екстраполяції. У зв'язку з тим, що об'єктом наукового дослідження є система бюджетного фінансування медичної галузі, нами використано метод системного підходу та аналізу.

Для повного усвідомлення і розуміння ролі та змісту державного бюджетного фінансування медичної допомоги населенню зроблено науковий екскурс у минуле фінансування медичної допомоги в Україні.

Ретроспективний аналіз стану фінансування медичної галузі в радянські часи доводить, що в період з 1917 по 1928 рік в Україні, хоча і з певними перервами, мирно уживалися державна і фабрично-заводська медицина — власний варіант медичного страхування в то-

дішній Україні, що значною мірою позитивно відбивалося на здоров'ї населення країни [3].

Аналіз стану такої державної політики у питанні фінансування медичного забезпечення населення України в роки НЕПу [4] свідчить про те, що частка витрат з державного бюджету на систему охорони здоров'я не була стабільною і мала тенденцію до суттєвого зменшення, тоді як у структурі витрат тодішньої держави фінансові асигнування становили 8,0–9,6 % (табл. 1). Однак фінансові витрати на медичне забезпечення населення при тодішньому суспільно-економічному розвитку України компенсувалися у 44,0–49,5 % за рахунок коштів страхового фонду, у 31,6–35,3 % — за кошти місцевих бюджетів та у 9,9–13,8 % — з інших джерел. Саме така державницька позиція у фінансовому забезпеченні медичної галузі свідчить про багатоканальність у її фінансуванні, що є архіважливим та бажаним для нас і сьогодні.

Таблиця 1. Витрати на систему охорони здоров'я в період НЕПу (1923–1928 роки)

Фінансові роки	Державні асигнування			Кошти місцевих бюджетів		Страховий фонд медичної допомоги		Інші джерела фінансування		Всього
	%*	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*	
1923/24	4,9	3216812	9,6	10902100	32,6	14730768	44,0	4612009	13,8	33461689
1924/25	4,6	4475414	8,4	17079700	32,0	24477543	45,8	7342450	13,8	53375107
1925/26	4,4	6451160	8,0	25728800	31,6	38263428	46,9	10987291	13,5	81430679
1926/27	4,1	8112020	8,0	33133200	32,1	51134549	49,5	10836829	10,4	103216599
1927/28	3,8	8867525	8,1	38502500	35,3	50524000	46,2	11372064	9,9	109266089

* Частка витрат з державного бюджету; * відсоток в структурі витрат.

Подальшим дослідженням встановлено, що керівництво Країни Рад, запровадивши адміністративну / централізовану систему управління народно-господарським комплексом, у фінансуванні системи охорони здоров'я перейшло лише на бюджетне фінансування.

Однак починаючи з 1951 року окрім коштів з державного бюджету на медичне забезпечення радянської країною виділялося додатково щорічно ще по 500 млн. карб., тоді як з 1960 року подібного роду фінансові додаткові асигнування на охорону здоров'я становили вже 900 млн. карб. на рік, у 1970 році — 2,5 млрд. карб., у 1980 році — 4,2 млрд. карб., у 1985 році — 5,5 млрд. карб., у 1988 році — 7,0 млрд. карб. Власне кажучи, такі додаткові фінансові вливання в систему охорони здоров'я з позабюджетних асигнувань здійснювалися за розпорядженням тодішнього уряду різноманітними міністерствами і відомствами, колгоспами, громадськими організаціями та фондами і призначалися, як правило, на капітальне будівництво в системі охорони здоров'я. Для розуміння сказаного наведемо приклад. Так, у 1951 році на охорону здоров'я

з державного бюджету було виділено 2,2 млрд. карб., що становило 3,3 % національного прибутку країни та 4,9 % загальної суми державного бюджету, тоді як загальні витрати на медичне забезпечення з урахуванням додаткових коштів становили 2,6 млрд. карб. Уже в 1980 році дані витрати на медичне забезпечення становили 14,8 млрд. карб. (4,1 і 5,0 % відповідно), а загальна сума — 19 млрд. карб. [5].

Однак навіть такий державний підхід до вирішення фінансових проблем в системі охорони здоров'я не дозволив тодішньому керівництву країни вирішити основні проблеми у питанні зміцнення та збереження здоров'я населення, що перейшло нам у спадок.

Простеживши історичні аналогії у стані фінансування медичної галузі України, ми повернемося до новітнього періоду її суспільного розвитку. При аналізі отриманих результатів встановлено позитивну динаміку статистичного показника загального обсягу видатків з

бюджету новітньої України на макрорівні держави на поки що «семашківську» систему охорони здоров'я та показника обсягу бюджетних видатків на охорону здоров'я у розрахунок на одного мешканця в рік (табл. 2).

Доцільно зазначити і те, що, незважаючи на ряд нормативно-правових рішень про значне обмеження платних медичних послуг в державних та комунальних закладах системи охорони здоров'я [6–9], функціонуюча медична галузь щорічно додає у власний процес фінансування власноруч зароблені кошти закладами та установами (рис. 1). При цьому «... офіційна плата за медичні послуги та благодійні внески у загальній структурі витрат мають невелику питому вагу (3,5–4,0 %, а по відношенню до бюджетних витрат близько 6 %)» [10].

Вагомим є й те, що в структурі власних фінансових коштів, залучених до закладів системи МОЗ України, в 2005 році за обсягами надходжень медичні послуги становили 19,6 %, послуги немедичного характеру — 38,9 %, послуги освіти — 24,1 %, гуманітарна допомога — 9,0 % та благодійні внески — 8,4 % [11].

Таблиця 2. Фінансові витрати з бюджету на охорону здоров'я в незалежній Україні у 1995–2006 роках

Роки	Видатки на охорону здоров'я з бюджету, млрд. грн.	Питома вага видатків з бюджету на охорону здоров'я відносно		Обсяг видатків у розрахунку на одного мешканця України, грн.
		ВВП, %	загальної суми видатків, %	
1995	2,5	4,8	10,7	49,1
1996	3,1	3,9	9,4	61,4
1997	3,5	4,3	11,6	69,1
1998	3,6	3,5	11,6	72,1
1999	3,8	2,9	10,9	72,6
2000	4,8	2,9	12,2	89,3
2001	6,2	2,7	11,2	112,2
2002	7,3	2,8	12,5	134,0
2003	9,7	3,2	12,8	169,5
2004	11,9	2,8	12,0	186,8
2005	12,5	3,0	12,1	257,6
2006*	17,6	3,3	12,5	360,35

* Заплановано.

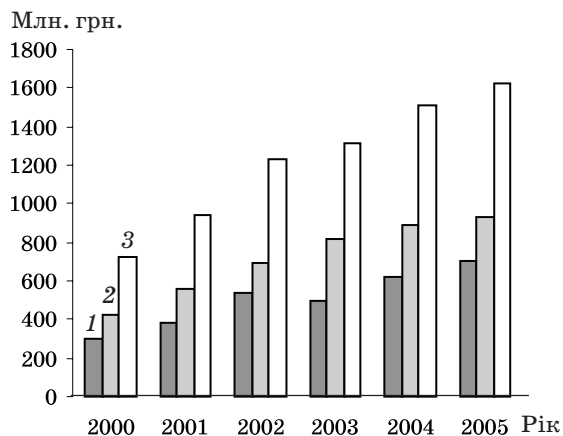


Рис. 1. Динаміка власних фінансових надходжень до закладів та установ системи МОЗ України за 2000–2005 роки: 1 — обсяги надходжень до держбюджету; 2 — до місцевого бюджету; 3 — загальних надходжень до системи МОЗ

Окрім того, на фінансування медичної галузі залучалися та залучаються кошти проектів міжнародної технічної допомоги, бенефіціаром та реципієнтом яких є МОЗ України [12], про що свідчать дані табл. 3.

Все це переконливо підтверджує той факт, що до процесу фінансування медичної галузі і в новітній Україні окрім коштів державного /місцевого бюджетів, як не дивно, офіційно певною мірою, залучаються й інші джерела фінансування, проте їх керівники охорони здоров'я України з невідомих причин замовчують перед громадськістю.

Порівнявши статистичні дані щорічного фінансування медичної галузі новітньої

України з рекомендаційними даними ВООЗ, ми встановили, що це далеко не ті 60 млрд. грн. загальних видатків держави на охорону здоров'я, спрогнозовані на 2007 рік міжнародною медичною спільнотою для країн з низькими прибутками, до яких зарахована цією поважною громадською інституцією і наша держава. На 2015 рік на ті ж цілі ВООЗ заплановано вже 75 млрд. грн. [13].

Далеко не так в Україні фінансується з державного бюджету медична галузь, як у США, де, за даними тієї ж ВООЗ, на 2001 рік загальна сума витрат з державного бюджету найбільшої демократичної країни світу на систему охорони здоров'я становила майже 15 % від ВВП або 4887 \$ в рік на душу населення. За цими показниками на другому після США місці у світі стоїть Норвегія (2920 \$), на третьому — Німеччина (2820 \$). У Франції загальна сума медичних витрат на душу населення становила 2567 \$, у Ізраїлі — 1839 \$, у Польщі — 629 \$, у Естонії — 562 \$, у Латвії — 509 \$, у Литві — 478 \$, у Білорусії — 464 \$, у Росії — 454 \$, у Китаї — 224 \$, у Грузії — 108 \$ [14]. Це чомусь навіть не ті 6,41 % фінансових витрат на охорону здоров'я від ВВП країни, з яких лише 12–20 % коштів витрачається на заробітну плату, про що ВООЗ констатує як про мінімальний рівень бюджетного фінансування чи рівень виживання медичної галузі [15]. Практичний досвід Франції за цим показником свідчить про те, що система охорони здоров'я цієї країни у 2003 році міжнародною громадською медичною спільнотою була визнана найкращою у світі, а заробітна платня в системі охорони здоров'я — найвища в Європі [16].

Таблиця 3. Кошторисна вартість проектів міжнародної технічної допомоги, бенефіціаром та реципієнтом яких є МОЗ України (станом на травень 2006 року)

Донор	Проект	Роки реалізації проекту	Кошторисна вартість
Агентство міжнародного розвитку США	Полісся	1995–2006	5 975 000 дол. США
Агентство міжнародного розвитку США	Покращання здоров'я матерів і дітей	2002–2006	4 993 783 дол. США
Агентство міжнародного розвитку США	Покращання репродуктивного здоров'я в Україні	2005–2010	9 750 000 дол. США
Уряд Швейцарії	Покращання надання перинатальних послуг в Україні	2001–2004	3 002 500 швейцарських франків
Уряд Швейцарії	Перинатальне здоров'я	2005–2007	2 500 000 швейцарських франків
Європейський Союз	Профілактичні та первинні заходи охорони здоров'я	2002–2005	3 417 190 євро
Європейський Союз (в межах Програми Тассіс для України на 2002 рік)	Профілактика та боротьба з туберкульозом в місті Київ	2002–2005	1 997 120 євро
Європейський Союз	Фінансування та управління охороною здоров'я	2003–2006	3 195 110 євро
Європейський Союз	Підтримка розробки системами медичних стандартів	2004–2007	1 999 620 євро

Проте теперішній наявний ресурсний потенціал медичного бюджету України — країни-співзасновника та члена ВООЗ з 1948 року (хоча з непостійним представництвом!), — як на нас, свідчить про критичний рівень функціонування медичної галузі (50 % мінімального рівня виживання медичної галузі!). Саме це призвело до розбалансованості процесу управління в системі охорони здоров'я та до кризи в стані здоров'я громадян новітньої держави, а сама система медичного забезпечення втратила справедливість по відношенню до здоров'я Пацієнта та права Людини на здоров'я.

Досліджено також обсяги запланованих бюджетних фінансових видатків на медичне забезпечення в розрахунку на одного мешканця / пацієнта як на макро-, так і на мікрорівнях держави, про що свідчать дані табл. 4.

Окрім того, досліджено статистичні дані, які характеризують безпосередні видатки з місцевих бюджетів на медичне забезпечення в розрахунку на одного пацієнта (на прикладі деяких медичних закладів Львівщини) у 2005 році (табл. 5).

При аналізі наведених даних табл. 5 переконливо доведено, що навіть у таких мізерних виділених коштах на мікрорівнях медичної галузі переважає фінансування інфраструктури спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги, тоді як медичне забезпечення на первинному рівні практично не фінансується.

Окрім того, це свідчить про те, що незалежна Україна не в змозі забезпечити Людині /Пацієнтові конституційне право на безоплатну медичну допомогу [17, 18] і не спроможна на сьогодні запропонувати тій же Людині/Пацієнтові реальні ринкові механізми оплати отриманих медичних послуг. Саме це призвело до того, що згідно з соціологічними даними (92,50±2,33) % респондентів із числа пацієнтів сімейних лікарів вимушені за призначенням лікуючого лікаря за власний кошт купувати необхідні лікарські засоби в роздрібній аптечній мережі країни для забезпечення лікувально-діагностичного процесу, що значною мірою віддаляє від населення принципи доступності, соціальної захищеності та справедливості в отриманні якісної медичної допомоги у комунальній системі охорони здоров'я.

В унаочнення висловленої наукової тези вважаємо за доцільне продемонструвати отримані результати щодо стану фінансових обсягів у реалізації лікарських засобів у роздрібній торгівлі аптечної мережі та в перерахунку на одного мешканця України за період 2002–2004 років, рис. 2 [19–23]. Важливо, що обсяг роздрібного продажу лікарських препаратів через аптечну мережу України вже у лютому 2006 року сягнув 144 583 тис. дол. США, що на 15,37 % більше, ніж в січні 2006 року [24].

Зроблено наукову спробу дати відповідь на риторичне запитання, яке турбує демократичне суспільство України новітнього періоду:

Таблиця 4. Обсяги запланованих видатків (грн.) на медичне забезпечення в розрахунку на одного мешканця / пацієнта на макро/мікро рівні України в 2003-2005 роках (на прикладі медичних закладів Львівщини)

Макро-/мікрорівень України	2003 рік	2004 рік	2005 рік
<i>На одного мешканця</i>			
Україна	169,50	186,80	257,60
Львівщина			
область	126,30	158,20	211,90
міста обласного підпорядкування	98,90	89,20	150,80
сільські райони	73,40	129,50	136,50
<i>На одного пацієнта</i>			
обласні ЛПЗ			
на медикаменти	4,91	6,19	6,58
на харчування	3,47	4,41	4,64
міські ЛПЗ			
на медикаменти	2,77	3,45	3,58
на харчування	1,40	1,60	1,86
районні ЛПЗ			
на медикаменти	2,48	2,79	3,91
на харчування	1,10	1,20	1,67

куди ж діваються кошти бюджетів, призначені на охорону здоров'я, якщо населення в своїй більшості оплачує самостійно медичну допомогу?

Пояснення цієї складної для розв'язання соціальної проблеми, як на нас, таке. По-перше, медична галузь щорічно недофінансується з бюджету, хоча це не є таким значущим для здоров'я Людини, як просто сам факт. Для прикладу: у Львівській області із запланованих у 2005 році на систему охорони здоров'я 577 028,3 тис. грн. медичну галузь було профінансовано на 94,5 %.

По-друге. Із загальної суми коштів державного / місцевих бюджетів, виділених на охорону здоров'я, видатки (на прикладі системи охорони здоров'я Львівщини) в 2005 році у 73,9 % були використані на заробітну плату та нарахування на неї (коди 1110, 1120); у 6,2 % — на оплату комунальних послуг (коди 1161–1166); у 0,6 % — на поточні трансфери населення (коди 1340, 1341); у 0,35 % — на відрядження (код 1140); у 1,7 % — на капітальний ремонт (код 2130); у 1,2 % — на обладнання (код 2110) та у 16,1 % — на придбання предметів та постачання матеріалів, оплати послуг та інші видатки (код 1130), в тому числі 5,3 % — на інвентар (код 1131), 42,0 % — на медикаменти (код 1132), 25,0 % — на харчування (код 1133), 1,4 % — на м'який інвентар (код 1134), 12,3 % — на транспорт (код

1135), 0,1 % — на оренду (код 1136), 7,7 % — на поточні ремонти (код 1137), 1,5 % — на зв'язок (код 1138), 4,4 % — на інші потреби (код 1139) [25].

По-третє. Кошти державного/місцевих бюджетів, основним призначенням яких є зміцнення та збереження здоров'я Людини, використовуються у 2/3 частини лише на утримання громіздкої системи медичного забезпечення МОЗ України, а саме: 2668 лікарняних установ при загальній кількості ліжок — 412 606 та 6660 амбулаторно-поліклінічних закладів з плановою ємкістю 987 298 відвідувань у зміну, де працюють 226 753 лікарі та 464 752 особи середнього медичного персоналу [26].

Доцільно зазначити, що в ЛПЗ працює майже 18 % осіб медичного персоналу пенсійного віку. З метою конкретизації та більшого унаочнення даного показника встановлено, що лише на Львівщині станом на початок 2006 року в медичних закладах працювало 18,4 % лікарів та 15,6 % середнього медичного персоналу пенсійного віку [27]. При цьому варто наголосити й на тому, що у поліклінічних закладах України працює, як правило, 60–70 % лікарів-спеціалістів, які надають населенню спеціалізовану медичну допомогу на другому рівні медичного забезпечення, а кількість лікарів первинного рівня, котрі повинні забезпечувати населення лікарських дільниць ква-

Таблиця 5. Безпосередні видатки з місцевих бюджетів на медичне забезпечення одного пацієнта в деяких медичних закладах Львівщини у 2005 році, грн.

Медичний заклад системи охорони здоров'я Львівщини	Витрати з бюджету на медичне забезпечення одного пацієнта медичного закладу			
	на один ліжко-день в стаціонарі лікарні		на одне амбулаторно-поліклінічне відвідування	
	харчування	медикаменти	харчування	медикаменти
Трускавецька міська лікарня	3,25	4,60		1,45
Кам'янсько-Бузька центральна районна лікарня	3,20	9,82		
ФАП				0,07
СЛА				0,14
МЛ			2,88	3,50
Поліклінічне відділення				0,08
Сколівська центральна районна лікарня	1,94	3,15		
ФАП				0,09
СЛА				0,37
АСМ				0,43
МЛ			1,35	1,76
Поліклінічне відділення				0,63
Пустомитівська центральна районна лікарня	2,64	5,96		
ФАП				0,10
СЛА				1,54
АСМ				1,54
СДЛ			2,55	3,88
Поліклінічне відділення				0,49
Комунальна лікарня № 3 м. Львова	2,48	2,79		0,68
				на один ліжко-день у денному стаціонарі для дорослих – 0,32
Пологовий будинок № 1 м. Львова	3,12	2,38		
Комунальна клінічна лікарня № 8 м. Львова	2,20	2,50		
Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова	2,0	2,75		
Клінічна дитяча лікарня м. Львова	6,54	5,37		0,40
Інфекційна лікарня м. Львова	3,01	3,83 (+ деззасоби)		
Станція швидкої медичної допомоги м. Львова		–		на один виклик – 23,78 (медикаменти + бензин)
Комунальна клінічна поліклініка № 2 м. Львова		–		0,10
				на один ліжко-день у денному стаціонарі для дорослих та дітей – по 0,12
Комунальна клінічна поліклініка № 5 м. Львова		–		0,11
Стоматологічна поліклініка № 4 м. Львова		–		0,13
Обласна клінічна лікарня	3,07	6,39		0,06
Обласний онкологічний лікувально-діагностичний центр	4,10	18,00		–
Обласна спеціалізована дитяча клінічна лікарня	4,05	4,07		0,60
Обласна клінічна психіатрична лікарня	4,51	2,70		–
Обласний госпіталь інвалідів та репресованих	6,91	7,64		–
Обласний фтизіопульмонологічний центр	4,84	4,56		0,80
Обласний ендокринологічний диспансер	3,10	8,19		–
Обласний кардіологічний центр	3,60	18,40		–
Обласний діагностичний центр		–		1,89
Обласна стоматологічна поліклініка		–		0,71

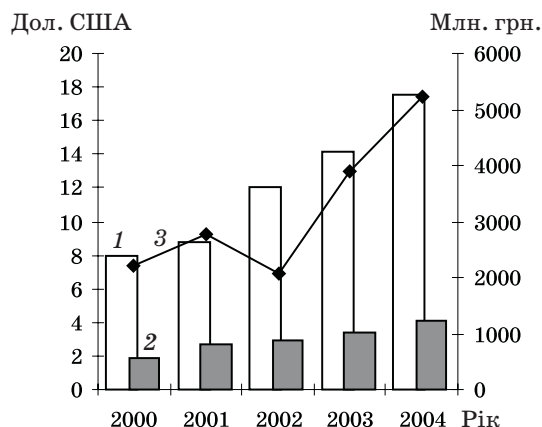


Рис. 2. Обсяг роздрібного (1) і державного (2) сегментів реалізації лікарських середників через аптечну мережу України в перерахунку на одного мешканця й динаміка фінансових обсягів реалізації лікарських засобів у роздрібній торгівлі аптечної мережі (3) в 2000–2004 роках

ліфікованою медичною допомогою, де профілактичні технології повинні бути основою в їх діяльності, — лише 30–40 % [28, 29].

Така тенденція у фінансуванні медичної галузі як на макро-, так і на мікрорівнях країни є характерною і для всієї системи охорони здоров'я і, що цікаво, вже далеко не один рік [30].

Все це свідчить про неефективність щорічного кількісного збільшення бюджетних асигнувань на охорону здоров'я, оскільки, як і в радянські часи, виділені державою бюджетні кошти для медичної галузі чиновниками від охорони здоров'я на всіх рівнях розподіляються, перерозподіляються та навіть централизуються, але, на превеликий жаль, до Людини / Пацієнта в разі її потреби у відповідному грошовому еквіваленті як не доходили, так і не доходять.

Дуже справедливо в свій час це засвідчив экс-міністр охорони здоров'я професор М.С. Поліщук: «...в 90–95 % грошей, виділених на охорону здоров'я, використовуються на утримання галузі (утримання будівель, мізерна заробітна плата медичному персоналу, всілякі нарахування, оплата електроенергії тощо)» [31]. Проте, ще більш влучніше і дуже справедливо, як на нас, про потребу та достатність грошей для охорони здоров'я на сторінках газети «Експрес» у вересні 2004 року висловився экс-заступник міністра охорони здоров'я України професор В.Г. Передерій: «...навіть коли зараз збільшити фінансування медицини в 100 разів, — нічого теж не вийде, ніхто нічого не відчує, усі гроші підуть як у пісок. Охорона здоров'я працює сама на себе — ми утримуємо величезну кількість непотрібних лікарів, непотрібних ліжок-місць, непотрібних лікарень» [32].

По-четверте. Власне, такий державний підхід до бюджетного фінансування медичної галузі незалежної України не без консервативної позиції більшості управлінців різних рівнів створив, на нашу думку, таку ситуацію по відношенню до здоров'я Людини / Пацієнта, коли медична громадськість та суспільство в цілому чомусь погодилися з некерованим скороченням рівнів і обсягів медичної допомоги щонайменше на 1/3; примирилися з тим, що виділені державою кошти використовувалися б лише для надання невідкладної допомоги і для лікування соціально значущих захворювань; заїмпонувало в медичному забезпеченні витратити на заробітну плату більше 50 % коштів з виділеного бюджету і, в першу чергу, оплачувати утримання медичних закладів; не помітили на цьому тлі стрімкого росту обсягів альтернативної / нетрадиційної медичної допомоги та наявності «тіньових» платежів / подяк пацієнтів лікарям за отриманими медичні послуги [33].

І про головне. Саме така фінансова ситуація у функціонуючій системі охорони здоров'я, на наше переконання, призвела до того, що ми всі в один раз чомусь забули про найважливіше у медичній галузі — Людину зі здоров'ям та проблемами в здоров'ї.

Аналіз отриманих результатів дозволяє нам сформулювати такі висновки у вигляді наукових уроків в суспільному житті країни з ринковими перетвореннями та професійному просторі поки що «семашківської» системи охорони здоров'я новітньої України.

Урок перший. Нестабільна соціально-економічна та політична ситуація в теперішній Україні, не увага держави до здоров'я Людини та неспроможність центральних органів влади протягом п'ятнадцяти років провести кардинальні реформаторські економічні зміни в системі медичної допомоги призвели до того, що ми всі досить далеко відійшли в медичному забезпеченні від базового принципу, де основу будь-якої медичної діяльності становить Людина / Пацієнт зі своїм здоров'ям та проблемами в здоров'ї, тоді як медичні заклади будь-якого рівня чи форми власності, а також окремо практикуючі лікарі призначені лише для корекції здоров'я Людини / Пацієнта.

Урок другий. Реформаторські економічні перетворення в новітній Україні певною мірою призвели до розбалансованості системи охорони здоров'я, що пояснюється:

- застарілою, надмірною та недосконалою ресурсною базою медичного забезпечення, котра аж ніяк не відповідає вимогам та завданням сучасності;
- наявністю консервативних управлінських кадрів, традиційно зорієнтованих з часів

соціалістичного господарювання на планове кількісне нарощування потужностей і потенціалу лікувально-профілактичних закладів та установ різних типів та рівнів медичного забезпечення, що не дозволяє в цілому зумовлювати розвиток функціонуючої системи охорони здоров'я за екстенсивним принципом;

• неефективними методами та формами у прийнятті управлінських рішень, що значною мірою співвіднесено з реальним кризовим станом діючої «сешакивської» системи охорони здоров'я.

Урок третій. Системний аналіз стану фінансування медичної галузі України як у ретроспективі, так і в її новітній період дозволив виявити таку закономірність: незважаючи на стан суспільно-політичного устрою країни, її керівництво на ділі було і є схильним лише до думки, а не до реальних дій, що одними бюджетними асигнуваннями наявних проблем у здоров'я населення не вирішити.

Урок четвертий. Було б необачно стверджувати, що обґрунтовано достатні кошти з державного бюджету на медичне обслуговування населення, обов'язково підвищать якість медичної допомоги та суттєво покращать стан здоров'я української людськості.

Власне, використання державних коштів в умовах з ринкових перетворень є неефективним як через невідповідність прямому їх призначенню, так і через незбалансованість в обсягах медичних послуг на відповідних рівнях медичного забезпечення. А причиною цього є наявність ручного управління фінансовим ресурсом; пожежно-ситуативне виділення та розподіл, перерозподіл і централізація коштів щонайбільше на рівні МОЗ України; зволікання з проведенням кардинальних дієвих та якісних економічних змін у медичній галузі; наявність таких негативних суспільних явищ, як криза в стані здоров'я населення, диспропорція у розподілі та витраті коштів на медичне забезпечення поміж макро- та мікрорівнями держави, порушення єдиного медичного простору в країні, втрата принципів наступності, доступності та контролю за якістю у медичному забезпеченні, а також соціальна несправедливість в отриманні медичних послуг. Це некеровано призвело до зміни єдиної та цілісної системи медичної допомоги населенню, а саме до її нерівномірності у територіальному розподілі та рудиментарних форм її організації: одна — в столиці, друга — в обласному центрі, третя — в провінційному містечку, четверта — в окремому селі, з принципом непрофесійної містечковості.

Урок п'ятий. Власне, економічно некерований державний підхід до фінансування медичної галузі в новітній Україні сформував у суспільстві таке явище, як деінституалізація

(коли сім'я / родина є основним агентом у фінансовому забезпеченні пацієнтові медичних послуг), в результаті чого в мережі державних та комунальних закладів системи охорони здоров'я самостійно створилася «майже узаконена» система «тіньових» платежів / подяк за отримані медичні послуги, в якій цілковито панує хаос. При цьому конституційні гарантії для населення про безоплатність медичної допомоги є лише декларацією, оскільки вони далеко не завжди підкріплені фінансово, що підриває довіру громадян до держави та її влади.

Шляхи вирішення проблеми такі. На наше переконання, єдино правильним повинно бути управлінське рішення на рівні держави про запровадження системи багатокладності в питаннях організації та управління медичною допомогою, де професійно та конкурентно уживалися б державна система медичного забезпечення, система медичного страхування та ринкова (приватна) медицина, а основна роль повинна бути відведена обов'язковому медичному страхуванню, що кінець кінцем, призведе до вирівнювання балансу державних гарантій і фінансових можливостей у збереженні та зміцненні здоров'я української людськості.

Це дозволить,

• по-перше, провести кардинальні зміни організаційного генезу у системі надання медичної допомоги населенню новітньої України з повним залученням економічних методів управління.

• по-друге, реально змінити принципи фінансування системи охорони здоров'я, зокрема як в оплаті отриманих медичних послуг пацієнтами, так і в залученні до системи медичного забезпечення додаткових (окрім коштів державного та місцевого бюджетів) фінансових асигнувань, оскільки дана інноваційна технологія у своїй сутності розрахована, в першу чергу, на працююче населення;

• по-третє, лікарям сповна використати у щоденній професійній діяльності такі елементи ринкового механізму, як зміст основних економічних законів (вартості, попиту та пропозиції тощо), а також інструменти ринку (гроші, ціна тощо), принципи конкуренції, властивості грошового прибутку та форми взаємодії поміж суб'єктами ринку медичних послуг;

• по-четверте, започаткувати новий прояв у відносинах між лікарем і пацієнтом, коли в центр медичної діяльності буде поставлена Людина/Пацієнт зі здоров'ям та проблемами в здоров'ї;

• по-п'яте, реально залучити громадськість до управління медичною галуззю на всіх рівнях через створення системи незалежної медичної експертизи.

Список літератури

1. Угода про Партнерство та співробітництво від 16 червня 1994 року. К.: Представництво ЄС в Україні, 1998. 69 с.
2. *Даций М.В.* Страхування: Навч. посібник. Запоріжжя: ГУ, ЗІДМУ, 2005. 148 с.
3. *Весельський В.Л., Рудень В.В.* Фабрично-заводська та робітничка (страхова) медицина в Україні в 1866–1927 роках. Буковин. мед. вісн. 1999; 3: 250–260.
4. *Ефимов Д.И.* Десять лет советского здравоохранения на Украине. Харьков: Научная мысль, 1929. 30 с.
5. *Чикин С.Я.* О финансировании здравоохранения за годы советской власти. Сов. медицина 1990; 11: 41–44.
6. Зміни та доповнення до переліку платних послуг, які надаються в державних закладах охорони здоров'я та вищих медичних закладах освіти. Затверджено постановою Кабінету Міністрів України № 449 від 12 травня 1997 року. Зібрання Законодавства України. Постанови та розпорядження Кабінету Міністрів України. Укр. інформ.-прав. центр. К., 1997; 6: 274.
7. Кабінет Міністрів України. Постанова № 1138 «Перелік платних послуг, які можуть надаватися в державних закладах охорони здоров'я та вищих медичних закладах освіти». Ваше здоров'я 1997; 22 лютого, 14: 8.
8. Рішення Конституційного суду України у справі за № 10-рп/2002. Справа № 1-13/2002. Вісн. Конституційного суду України 2002; 3: 19–21.
9. Рішення Конституційного суду України у справі за № 15-рп/98. Справа № 1-29/98. Конституційне судочинство в Україні: Законодавство та практика застосування: Навч. посібник. За станом на 1 червня 2002 р. Сер. Реформа судів України. Харків: Консум, 2002. 832 с.
10. *Берник М., Тернова С.* Зміни є. Зміни триватимуть. Ваше здоров'я 2005; 29 липня — 4 серпня, 28 (805): 4.
11. Динаміка власних надходжень до закладів та установ охорони здоров'я системи МОЗ України за 2000–2005 роки. Оперативна інформація МОЗ України. К., 2005. 1 с.
12. Оперативна інформація про проекти технічної допомоги, бенефіціаром та реципієнтом яких є МОЗ України (станом на травень 2006 року). К.: МОЗ України, 2006; травень. 2 с.
13. <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=nocom1>.
14. <http://www.charter97.org/rus/news/2004/01/16/glavnoe>
15. *Индейкин Е.Н., Кричагин В.И., Мыльникова И.С.* Финансирование здравоохранения. М.: Прищельс, 1992. 78 с.
16. <http://www.euro.who.inf/document/her/>
17. Конституція України; Прийнята на п'ятій сесії Верховної Ради України 28 червня 1996 року. К.: Просвіта, 1996. 80 с.
18. Стратегічні напрямки розвитку охорони здоров'я в Україні; Під заг. ред. В.М. Лехан. К.: Сфера, 2001. 176 с.
19. Роздрібна торгівля України у 1990–2000 роках: Стат. зб. Держ. комітет статистики України. К., 2001. 295 с.
20. Роздрібна торгівля України у 2001 році: Стат. зб. Держ. комітет статистики України. К., 2002. 239 с.
21. Роздрібна торгівля України у 2002 році: Стат. зб. Держ. комітет статистики України. К., 2003. 219 с.
22. Роздрібна торгівля України у 2003 році: Стат. зб. Держ. комітет статистики України. К., 2004. 230 с.
23. Роздрібна торгівля України у 2004 році: Стат. зб. Держ. комітет статистики України. К., 2005: 56–63.
24. <http://www.ksk-market.com.ua/>
25. Оперативна інформація про використання фінансових коштів на охорону здоров'я у Львівській області в 2005 році. Львів: Обл. управління охорони здоров'я, 2006; лютий. 10 с.
26. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2004 році. Стат. бюл. держ. комітету статистики України. К., 2004. 81 с.
27. Оперативна інформація про працюючих пенсіонерів в медичних закладах Львівщини в 2005 році. Львів: Обл. управління охорони здоров'я, 2006; лютий. 12 с.
28. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України № 2801–ХІІ від 19 листопада 1992 року. К., 1992. 23 с.
29. Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я: Наказ МОЗ України № 33 від 23.02.2000. К., МОЗ України, ВПЦ «Контраст», 2000; 1. 296 с.
30. Оперативна інформація МОЗ України про фінансову діяльність. Січень–лютий 2005. К.: МОЗ України, 2005. 4 с.
31. *Снітовський О.* Майбутні лікарі мають складати серйозні іспити. Ваше здоров'я 2005; 18–24 березня, 11 (788): 2.
32. Скільки платити лікарю? Експрес 2004; 23–30 вересня: 8–9.
33. *Батечко С.А., Загородній В.В., Дарієнко С.І., Бірюков В.С. та ін.* Лікарняна каса: суспільно-солідарний механізм фінансування та забезпечення додаткової медичної допомоги. К., 2002. 320 с.

СОСТОЯНИЕ ФИНАНСИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ОТРАСЛИ В УСЛОВИЯХ СТРАНЫ С РЫНОЧНОЙ ЭКОНОМИКОЙ***В.В. Рудень, Е.Н. Сидорчук***

Исследовано состояние бюджетного финансирования в Украине как в ретроспективе, так и в новейший период. Установлено, что, несмотря на ежегодное увеличение бюджетного финансирования медицинского обслуживания руководством новейшей Украины, существенного улучшения состояния здоровья украинского общества не отмечается. Собственно, неэффективное использование государственных средств и промедление с проведением кардинальных и качественных экономических изменений в медицинской отрасли привели к таким негативным явлениям в обществе новейшей Украины, как диспропорция в распределении и расходе средств на медицинское обеспечение между макро- и микроуровнями государства и деинституализация, последствием которых является нарушение единого пространства в государстве, утрата принципов доступности, преемственности и качества в медицинском обеспечении, а также появлением несправедливости в получении медицинских услуг. Представлено видение путей решения данной проблемы, где основная роль отводится воплощению в жизнь обязательного медицинского страхования как экономической модели медицинского обеспечения.

Ключевые слова: медицинское обеспечение, бюджетное финансирование, здоровье человека, медицинская услуга, диспропорция, деинституализация, экономическая модель, обязательное медицинское страхование.

THE STATE OF MEDICAL INDUSTRY FINANCING UNDER CONDITIONS OF COUNTRY WITH MARKET ECONOMIC***V.V. Ruden, O.M. Sidorchuk***

The question of the state of the budgetary financing is scientifically explored in the Ukraine both retrospectively, and in its newest period. The received results convincingly certify us that, in spite of annual increase by government of the newest Ukraine the budgetary financing of medical service, substantial improvement in the state of health of Ukrainian peoples is not marked. Ineffective use of state costs and delay with conducting of cardinal and high-quality changes of economic content in medical industry caused in the newest Ukraine such negative phenomena in society as: disproportion in distributing and expense of facilities in the medical providing among macro- and micro level of the state, the results of which are: violation of united medical space in the state, loss of the consecutiveness and control in quality in the medical providing, and also injustice in the receipt of medical services. Here the visions of ways of decision of the given problem are given, where a basic role is given to putting into life the obligatory medical insurance as economic model of the medical providing.

Key words: medical providing, budgetary financing, health of man, medical service, disproportion, economic model, obligatory medical insurance.

Поступила 04.07.06

РЕЦЕНЗІЯ
на монографію Т.М. Каменської
«Рынок медицинских услуг:
опыт теоретико-институционального анализа»
(Харьков: Контраст, 2006. 296 с.)

Українська наукова спільнота з виходом у світ нової монографії представниці харківської освітньої школи завідувачки кафедри основ економічної теорії та політології Харківського державного медичного університету Камінської Тетяни Михайлівни має всі підстави для гордості за вкрай актуальне, своєчасне, науково обґрунтоване, чітко систематизоване та структуроване, тонке, сміливе й виховане наукове видання. Такі висновки щодо монографії Т.М. Камінської не випадкові. Україна в теперішній час веде активний пошук ефективних управлінських рішень, які б сприяли припиненню негативних тенденцій вимирання нації, виходу з демографічної кризи, поліпшенню генофонду нації, укріпленню здоров'я всіх верств населення, особливо працездатного, тощо. Певний внесок в їх розв'язання через розвиток ринку медичних послуг надає Т.М. Камінська.

Автор книги показує, як країна може досягти європейських стандартів соціального розвитку, розкриває шляхи цілеспрямованої адаптації економічних та правових основ забезпечення охорони здоров'я населення до кращого світового досвіду. Досягненням монографії, яка рецензується, є обґрунтування світових тенденцій і закономірностей розвитку ринку медичних послуг, на які необхідно зважати при розбудові вітчизняної комплексної моделі охорони здоров'я. Автор доводить, що неухильне зростання середніх витрат світової медицини зумовлює необхідність структурно-технологічної й соціально-економічної перебудови у галузі медичних послуг і збільшення суспільних витрат на неї, розвиток конкурентного ринку (тобто квазіринку) у сфері використання суспільних ресурсів, посилення міжнародної конкуренції за них у межах євроінтеграції. Визначено вплив глобалізації світового господарства на стан національних ринків медичних послуг та їхню залежність від світового ринку інфраструктури.

Після набуття незалежності в Україні були зроблені певні кроки у цьому напрямі щодо правових підстав охорони здоров'я та забезпечення його страхування. Але рамкові закони з охорони здоров'я та медичного страхування разом з Концепцією розвитку охорони здоров'я населення України не дістали очікуваної термінової реалізації. Через це залишився нерозвиненим ринок медичних послуг, поглибилися перешкоди щодо реалізації потреб населення у якісному медичному обслуговуванні, погіршився стан здоров'я населення, дістала прискорених темпів тінізація відносин при наданні медичних послуг. Дані питання послідовно, з теоретичним узагальненням та практичним обґрунтуванням розкриваються в монографії.

Вітчизняні фахівці мають певні напрацювання з економічних проблем охорони здоров'я. Але поза їх увагою залишилися фактори інституційного середовища, які не визначились як важелі удосконалення охорони здоров'я, забезпечення пріоритетної спрямованості та ефективності реформ у даній галузі. Автор монографії одна з перших здійснила поєднання класичного та інституційних підходів до дослідження медичних послуг.

Т.М. Камінською обґрунтовано недоліки формування ринку медичних послуг, які обумовлені відсутністю кваліфікованих економістів у цій галузі. Одночасно визначено головні важелі забезпечення соціально-економічної ефективності охорони здоров'я через поглиблення зв'язку медичних та економічних інститутів.

Розкрита головна мета монографії – визначити економічну модель реформування вітчизняної системи охорони здоров'я на мікро- і макрорівнях, в домашніх домогосподарствах, глобальних економічних інститутах. Т.М. Камінська показує проблему нерівності у залученні медичних послуг як одну з головних перешкод формування людського капіталу. Звернено увагу на негативні тенденції обмеження медичних послуг, які будуть зростати за різними причинами. Одною з найвагоміших серед них є зростання вибуття медичних працівників (5 тис. щорічно) зі сфери медичних послуг.

Наукова та практична цінність монографії полягає у науковому визначенні, обґрунтуванні та розкритті проблеми тіньових відносин в галузі охорони здоров'я. Саме у цій галузі найбільш поширені корупційні діяння та тіньові сторони взаємодії між суб'єктами та об'єктами медичних послуг, закріплення та звикання до неправової поведінки. Автор книги високопрофесійно з використанням різноманітних накопичених доказів викриває розвиненість негативних явищ у сфері медичних послуг, а саме розміру тінізації медицини, цін на тіньові послуги, відсутності інформації про помилки діагнозів лікарів, недостовірності діагностики тощо. Одночасно Т.М. Камінська пропонує шляхи подолання тінізації відносин в медицині, в тому числі й загальних умов для відтворення тіньової економіки в національних масштабах, а також формування та реалізацію цілеспрямованої політики держави з розвитку приватного конкурентного ринку медичних послуг.

Чітко, конкретно, обґрунтовано визначено шляхи розвитку ринку медичних послуг в Україні. Їх доцільно врахувати при формуванні й реалізації стратегій розвитку охорони здоров'я населення України та при удосконаленні законодавства України соціальної спрямованості. Пріоритетними серед них є:

розвиток механізму конкуренції в сфері медичних послуг, забезпечення децентралізації управління ринком медичних послуг, створення умов та забезпечення розвитку інституту сімейного лікаря (в сільській місцевості за умов контракту), розвиток некомерційного сектора надання медичних послуг тощо.

Таким чином, представники органів та структур державного та регіонального управління знайдуть підставу для прийняття та реалізації якісних управлінських рішень у галузі охорони здоров'я.

Приємно читати це наукове видання. Літературні джерела вітчизняних та зарубіжних фахівців переважно останніх трьох років, навіть багато джерел 2006 року, є сполученням їх узагальнень економічної, правової та медичної спрямованості. Використовуються оригінали зарубіжних видань та інформація з Іпетеї. Нові підходи до становлення та розвитку ринку медичних послуг та їхнє наукове обґрунтування є гідним внеском науковця Т.М. Камінської в подоланні негараздів в галузі охорони здоров'я та підвищенні якості медичного обслуговування. Є надія, що зміст даної монографії буде сприйнятий для обґрунтування управлінських рішень в медичній, соціальній та економічній галузях, а населення України відчуже дбайливе піклування про стан здоров'я через забезпечення якості та кількості медичних послуг.

*Директор Інституту економіки промисловості НАН України
академік НАН України О.І. Амоша*

*Зав. відділу економічних проблем охорони праці та соціальної політики
Інституту економіки промисловості НАН України
д-р екон. наук, професор О.Ф. Новікова*

Авторам журнала

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.